

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

(21) **PI 0800951-1 A2**

(22) Data de Depósito: 09/04/2008
(43) Data da Publicação: 22/02/2012
(RPI 2146)



(51) *Int.Cl.:*
C07C 309/04
A61P 29/00

(54) Título: NOVOS COMPOSTOS DERIVADOS DE TAURINA E SEUS USOS, PROCESSO DE SUA PREPARAÇÃO E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO OS MESMOS

(73) Titular(es): EMS S. A., Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho

(72) Inventor(es): Chung Man Chin, Ednir de Oliveira Vizioli, Jean Leandro dos Santos, Lorena Blau, Maria do Carmo Longo, Renato Farina Menegon

(57) Resumo: NOVOS COMPOSTOS DERIVADOS DE TAURINA E SEUS USOS, PROCESSO DE SUA PREPARAÇÃO E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO OS MESMOS. A presente invenção se refere compostos derivados da taurina com atividade antiinflamatória não esteroideal. Em uma primeira concretização, a presente invenção diz respeito a derivados de taurina, nos quais a taurina é ligada, diretamente por meio de uma ligação amida ou através de um grupamento espaçante, a um composto selecionado do grupo de antiinflamatórios não esteroidais, ditos derivados de taurina tendo a Fórmula (I): sendo que R significa o componente com atividade antiinflamatória não esteroideal. Em uma segunda concretização, a invenção provê um processo de obtenção dos compostos de Fórmula (I) pela reação da taurina com um composto pertencente ao grupo dos antiinflamatórios não esteroidais (AINEs), para obtenção de um derivado da taurina por ligação, direta ou por meio de um grupamento espaçante, da taurina ao AINE. A invenção também diz respeito a composições farmacêuticas compreendendo pelo menos um composto derivado da taurina tendo atividade antiinflamatória não esteroideal sem apresentar os efeitos prejudiciais dos respectivos fármacos matriz e um veículo farmacêuticamente aceitável. É proposto, ainda, o uso dos referidos compostos na preparação de um medicamento para o tratamento de processos inflamatórios, artrite reumatóide, colite ulcerativa, doença de Chron ou doença de Alzheimer.

**NOVOS COMPOSTOS DERIVADOS DE TAURINA E SEUS USOS, PROCESSO DE
SUA PREPARAÇÃO E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO OS MESMOS**

Campo da Invenção

A presente invenção se refere a novos fármacos derivados
5 de taurina, preferencialmente para uso como adjuvantes
antiinflamatórios não esteroidais (AINEs), à obtenção de ditos
novos fármacos e sua utilização em composições farmacêuticas
para o tratamento de condições médicas incluindo processos
inflamatórios, artrite reumatóide, colite ulcerativa, doença
10 de Chron, e utilização das mesmas como antipiréticos,
analgésicos e anti-agregantes plaquetários.

Fundamentos da Invenção

O processo inflamatório sempre recebeu um grande
destaque na ciência por ser o primeiro sinal biológico em
15 qualquer estado de anormalidade de uma condição médica.

A inflamação é fundamentalmente uma resposta de proteção
desencadeada por estímulos físicos, químicos e biológicos
podendo ter como consequência distúrbios que chegam até à
necrose tecidual.

20 Na década de 70, após Vane e colaboradores (vide Vane,
J.R. (1971). "Inhibition of prostaglandin synthesis as a
mechanism of action for aspirin-like drugs". *Nature-New
Biology* 231(25):232-5) demonstrarem a participação das
prostaglandinas como mediadores de inflamação, através de sua
25 inibição pelo ácido acetilsalicílico, as pesquisas se

intensificaram com o desenvolvimento de inúmeras famílias de antiinflamatórios, com destaque para os chamados antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) (vide ROBERTS, L. J.; MORROW, J. D. "Analgesic-antipiretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout". In: HARMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E. (Eds.). Goodman & Gilman's: the pharmacological bases of therapeutics. New York: MacGraw-Hill, 2001, p.687-732).

Os AINEs são fármacos amplamente utilizados, constituindo-se em um importante recurso medicamentoso não obstante a possibilidade de causar sérios efeitos adversos, tais como irritações gástricas (elevada incidência) e hipertensão, causando danos também no fígado, rim, baço, sangue e medula óssea (vide RANG, H.P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. Farmacologia. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001, p.692).

O mecanismo de ação para os fármacos AINEs envolve a inibição de ciclooxigenases (COX), denominadas COX-1 (forma constitutiva e sua forma induzida COX-2), interferido na síntese de prostaglandinas (PG) e reduzindo as reações inflamatórias.

As prostaglandinas exercem importantes funções fisiológicas, dentre elas a citoproteção gastrintestinal e a homeostasia vascular.

A COX-1 é responsável pela síntese de prostaglandinas citoprotetoras do trato gastrintestinal e pela síntese de tromboxanos que participam na formação de agregação plaquetária (vide Allison, Howatson, Torrence, Lee e

Russell. "Gastrointestinal Damage Associated with the Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs". *N. Engl. J. Med.* (1992) Vol.327, pp. 749-754). Com relação à COX-2, sabe-se que ela é caracterizada por ter uma vida curta, e sua

5 produção ocorre a partir de estímulos em resposta a endotoxinas e citocinas. É importante ressaltar o fato de que a COX-2 inibe as prostaglandinas responsáveis pela biossíntese tanto em células inflamatórias (monócitos e macrófagos) como no sistema nervoso central (vide

10 Masferrer, Zweifel, Manning, Hauser, Leahy, Smith, Isakson e Seibert, "Selective Inhibition of Inducible Cyclooxygenase-2 in vivo is Antiinflammatory and Nonulcerogenic", *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* (1994) Vol. 91, pp. 3228-3232; Vane, Mitchell, Appleton, Tomlinson,

15 Bishop-Bailey, Croxtall e Willoughby, "Inducible Isoforms of Cyclooxygenase and Nitric Oxide Synthase in Inflammation", *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* (1994) Vol. 91, pp. 2046-2050; Harada, Hatanaka, Saito, Majima, Ogino, Kawamura, Ohno, Yang, Katori e Yamamoto, "Detection of

20 Inducible Prostaglandin H Synthase-2 in Cells in the Exudate of Rat Carrageenin-Induced Pleurisy", *Biomed. Res.* (1994) Vol. 15, pp. 127-130; Katori, Harada, Hatanaka, Kawamura, Ohno, Aizawa e Yamamoto, "Induction of Prostaglandin H Synthase-2 in Rat Carrageenin-Induced Pleurisy and Effect

25 of a Selective COX-2 Inhibition", *Advances in Prostaglandin, Thromboxana, and Leukotriene Research* (1995) Vo. 23, pp. 345-347; e Kennedy, Chan, Culp e Cromlish, "Cloning and Expression of Rat Prostaglandin Endoperoxide

Synthase (Cyclooxygenase-2) cDNA", *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1994) Vol. 197, pp. 494-500).

Os AINEs tradicionais como AAS (ácido acetil salicílico), diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno inibem a
5 COX-1 e a COX-2. Essa não seletividade faz com que esse tipo de AINE também iniba prostaglandinas, as quais são importantes por participarem da proteção gástrica.

Para reduzir os efeitos colaterais causados pelos AINEs tradicionais, uma enorme quantidade de fármacos COX-2
10 seletivos (inibidores de COX-2) têm sido pesquisados, alguns dos quais estão disponíveis no mercado.

Há evidências de que a redução dos efeitos adversos gastrintestinais proporcionados pelos inibidores seletivos da COX-2 induz uma resposta adaptativa ao dano gástrico, o
15 que não ocorre com os inibidores de COX-1 (vide PESKAR, B.M.; EHRLICH, K.; PESKAR, B.A. "Interaction of cyclooxygenase-2 inhibitor and salicylate in gastric mucosal damage", *European Journal of Pharmacology*, v.434, n.1-2, p.65-70, 2002; YAMAMOTO, H. et al. "Inducible types
20 of cyclooxygenase and nitric oxide synthase in adaptive cytoprotection in rat stomachs", *Journal of Physiology*, v.93, p.405-12, 1999).

Por outro lado, não há estudos que demonstrem as diferenças de eficácia entre os inibidores seletivos da
25 COX-2, embora haja a comprovação da redução dos efeitos adversos gastrintestinais pelos mesmos. O problema desses inibidores surge quando se leva em consideração os efeitos adversos cardiovasculares relatados por Stacy et al. (vide

STACY, Z.A.; DOBESH, P.P.; TRUJILLO, T.C. "Cardiovascular risks of cyclooxygenase inhibition", *Pharmacotherapy*, v.26, n.7, p.919-938, 2006), sendo, por esse motivo, preferida a utilização de antiinflamatórios não seletivos.

5 De fato, a segurança dos inibidores conhecidos da COX-2 tem sido questionada. O mais famoso evento ocorreu com o "blockbuster" rofecoxib, de nome comercial Vioxx®, produzido pelo laboratório Merck, o qual foi retirado do mercado em 2004 após pesquisas clínicas que demonstraram
10 haver um aumento no risco de ataques cardíacos e de derrame cerebral. Outros três inibidores da COX-2 que estão disponíveis no mercado brasileiro, o celecoxib (Celebra®), valdecoxib (Bextra®) e etoricoxib (ARCOXIA®), estão sob intensos estudos clínicos visando verificar a segurança do
15 seu uso. Acrescente-se o fato de que, em 7 de abril de 2005, o FDA (*Food and Drug Administration*) suspendeu as vendas de Bextra nos Estados Unidos e também, em maio de 2007, não aprovou a comercialização de Arcoxia.

Por tudo isso, os AINEs continuam a ser fármacos
20 amplamente utilizados como um importante recurso medicamentoso, apesar da possibilidade de causarem sérios efeitos adversos conhecidos (principalmente a ulceração gástrica).

Vale ainda discorrer sobre o papel do óxido nítrico
25 nos processos inflamatórios. De fato, o óxido nítrico (NO) passou a ter destaque na fisiologia com a descoberta, em 1986, de Ignaro e colaboradores que descreveram a sua função como fator de relaxamento derivado do endotélio (EDRF) e propuseram a participação do óxido nítrico nos

processos de ações pró-inflamatórias com efeitos na vasodilatação e de estímulo da produção de prostaglandinas, bem como, ação antiinflamatória por inibir a adesão de neutrófilos e plaquetas, sendo, portanto, dependente de um
5 fator imuno-regulatório (vide MONCADA, PALMER, & HIGGS, "The discovery of nitric oxide as the endogenous nitrovasodilator", *Hypertension*, v.12, p.365-372, 1988).

O óxido nítrico é um gás incolor, paramagnético, solúvel em água na proporção de 2-3 moles por dm^3 e
10 apresenta ponto de ebulição em torno de $-141,7^\circ\text{C}$. Ele é produzido *in vivo* por interação, catalisada por enzimas (óxido nítrico sintase - NOS), com oxigênio molecular e L-arginina (como substrato). O óxido nítrico toma a forma de radical livre que, diferentemente de muitos outros radicais
15 livres, não se dimeriza na fase gasosa à temperatura e pressão ambiente, embora no estado líquido possa formar N_2O_2 . Quando ocorre perda de um elétron do radical livre de óxido nítrico, ocorre a formação do íon nitrosila (NO^+).

Entre as propriedades químicas evidentes do óxido
20 nítrico, pode-se destacar a possibilidade de formação radicalar e, conseqüentemente, a sua participação biológica como eletrófilo, agente oxidante, agente formador de sais e de complexos. No sistema biológico, a forma radicalar do óxido nítrico está associada a outras espécies de compostos
25 de nitrogênio, tais como o nitrito (NO_2), nitrato (NO_3) e peroxinitrito (NO_4).

As isoformas constitutivas do óxido nítrico (cNOS) se subdividem em neuronal (nNOS) e endotelial (eNOS) e, dependendo do tecido onde são encontradas, são dependentes

de cálcio, podendo ser ativadas pela proteína ligadora de cálcio (calmodulina-CaM), através de agonistas como acetilcolina (ACh), adenina difosfato (ADP), bradicinina (Bk) e glutamato (vide BARRETO, R.L.; CORREIA, C.R.D.; MUSCARÁ, M.N., "Óxido Nítrico: propriedades e potenciais usos terapêuticos", *Química Nova*, v.28, n.6, p.1046-1054, 2005).

Além disso, o óxido nítrico atua como transmissor do sistema nervoso periférico e dos tratos urogenital e gastrintestinal.

A isoforma induzida do óxido nítrico (iNOS) é independente de cálcio e é produzida, em elevadas concentrações, por meio de ativação com toxinas bacterianas, interferon e interleucinas.

No sistema de defesa, o NO é gerado por mastócitos, macrófagos, células de Kupffer e neutrófilos, causando as lesões oxidativas na célula alvo por meio de ataque às proteínas que estão complexadas à membrana.

É também conhecida a técnica de redução do dano à mucosa intestinal pelos princípios ativos antiinflamatórios e, ao mesmo tempo, garantindo uma absorção satisfatória de tais princípios ativos, pela adição de arginina e aminoácidos semelhantes às composições farmacêuticas que apresentam atividade protetora contra danos na mucosa intestinal (vide Y. Kinouchi, N. Yata, *Biol. Pharm. Bull.*, 19(3), pp. 375-378 (1996)).

De fato, é sabido que a L-arginina (precursora de NO) protege a mucosa gástrica da formação de lesão, cujo

mecanismo provavelmente envolve um aumento no fluxo sangüíneo pela dilatação dos capilares adjacentes (vide KALIA, N. et al. "L-Arginine protects and exacerbates ethanol-induced rat gastric mucosal injury", Journal Gastroenterology and Hepatology, v.15, n.8, p.915-24, 2000).

Estudos realizados com a introdução da L-arginina no tratamento com o ibuprofeno mostram uma redução do estresse oxidativo e a infiltração de neutrófilos na mucosa gástrica, reduzindo a lesão provocada pelo antiinflamatório. Este mecanismo de injúria que depende da microcirculação é de suma importância para eventos de toxicidade gastrintestinal dos AINEs que, paralelamente à ação terapêutica, gera danos à mucosa pelo mecanismo de inflamação e lesão oxidativa monitorada pela atividade de mieloperoxidases, pelo índice de ativação neutrofílica, ou por peroxidação lipídica e ativação de xantina oxidase, glutathiona peroxidase e superóxido dismutase.

Uma explicação da atividade protetora da L-arginina é a da ocorrência de uma ação local que está provavelmente relacionada com a inibição do estresse oxidativo derivado de xantina oxidases, mas que não está relacionada com o bloqueio da produção de radicais livres por leucócitos polimorfos nucleares (vide JIMENEZ, M.D. et al. "Role of L-arginine in ibuprofen-induced oxidative stress and neutrophil infiltration in gastric mucosa", Free Radical Research, v.38, n.9, p.903-11, 2004).

É também sabido que a taurina atua no processo inflamatório devido à sua importante atividade que é a de

inibir a produção de NO e prostaglandinas do tipo-E2, agindo na supressão da óxido-nítrico sintase induzível (iNOS) e na expressão da COX-2 (vide LIU, Y. et al. "Taurine Chloramine Inhibits Production of Nitric Oxide and Prostaglandin E2 in Actiated C6 Glioma Cells by Supressing Inducible Nitric Oxide Synthase and Cyclooxygenase-2 expression", *Molecular Brain Research*, v.59, p.189-195, 1998), bem como na inibição da produção de íons peróxido (vide CHAEKYUN, K. et al., "The Production of Superoxide Anion and Oxide by Cultured Murine Leukocytes and the Accumulation of TNF- α in the Conditioned Media is Inhibited by Taurine Chloramine", *Immunopharmacology*, v.34, p.89-95, 1996).

Uma outra ação da taurina está relacionada com a redução dos efeitos hiperalgésicos (vide THOMAS, G. "Óxido Nítrico" In: *Química Medicinal: Uma Introdução*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.337-61, 2003), levando à produção de NO em níveis normais, impedindo, desta forma, a presença ativa e exacerbada da iNOS e inibindo a cascata do ácido araquidônico. De fato, em 2001, Palumbo, Cioffi e D'Ischia solicitaram patente para compostos inibidores de NOS visando usos diversos, incluindo processos inflamatórios, reforçando a expectativa de segurança dessa terapia (CAN 137:346227; AN 2002:894293; pedido italiano ITRM20000039 A, publicado em 24/07/2001), confirmando os resultados de Moncada e Higgs (vide MONCADA, S.; HIGGS, E.A. "Molecular mechanisms and therapeutic strategies related to nitric oxide", *FASEB Journal*, v.9, p.1319-1330, 1995), sobre a utilização de inibidores de óxido-nítrico

sintase, o que representa um avanço na terapêutica de condições inflamatórias.

A inibição do estresse oxidativo pode ser explicada pela ação sistêmica de aminoácidos. Neste contexto, a taurina vem apresentando vantagens com relação à ação sistêmica de gastro-proteção, provalvemente, por supressão dos radicais livres derivados do oxigênio, os quais desempenham importante papel fisiopatológico na ulceração aguda induzida pelos AINEs e reperfusão isquêmica.

Os resultados de experimentos utilizando taurina como anti-oxidante na administração intra-gástrica em ratos pré-tratados com 250 mg/kg ou 500 mg/kg de 1 (um) a 3 (três) dias antes da indução da lesão hemorrágica por 25 mg/kg de indometacina apresentaram uma redução da lesão com a inibição da peroxidação lipídica, além da inibição da atividade dos neutrófilos (vide SON, M. et al. "Protective effect of taurine on indometacin-induced gastric mucosal injury", Adv Exp Med Biol, v.403, p.147-55, 1996).

É sabido, ainda, que a taurina provê uma significativa redução da secreção ácida e aumento da liberação lumial de bicarbonato devido a mecanismos de regulação entre a produção de óxido nítrico e prostaglandinas, sendo mantido um *feed-back* compensatório sobre o estômago (vide TAKEUCHI, K. et al. "Nitric oxide and prostaglandins in regulation of acid secretory response in rat stomach following injury", Journal of Pharmacology Experimental and Therapeutic, v. 272, n.1, p.357-63, 1995).

Além disso, sabe-se que a atividade anti-ulcerativa está intimamente relacionada com a melhoria da redução do fluxo sanguíneo na mucosa devida ao distúrbio de síntese de óxido nítrico, em que é amplamente estudada a influência de 5 medicamentos antiulcerogênicos, como é o caso do maleato de [2,4-diamino-6-(2,5-diclorofenil)-S-tiazina]. De acordo com Takashi et al. (TAKASHI, K. et al. "Irsogladine prevents monochloramine-induced gastric mucosal lesions by improving the decrease in mucosal blood flow due to the disturbance of nitric oxide synthesis in rats", Journal of Pharmacological Sciences, v.93, p.314-20, 2003) esta 10 proposta de ação pode ser demonstrada pela utilização de inibidores da óxido-nítrico sintase constitutiva (cNOS) ou inibidores não seletivos como o N^o-nitro-L-arginina metil ester (L-NAME) e inibidores seletivos da óxido-nítrico 15 sintase induzível (iNOS), por exemplo, a amino-guanidina, sendo que o maleato de [2,4-diamino-6-(2,5-diclorofenil)-S-tiazina] bloqueia a ação de inibição da cNOS sem afetar a ação da iNOS que é responsável pelo recrutamento celular.

20 Como mencionado anteriormente, o óxido nítrico desempenha um papel de destaque na proteção da ulceração gástrica induzida por antiinflamatórios não esteróides por meio de mecanismos que vão além da secreção ácida, levando a uma nova rota para o tratamento da ulceração gástrica 25 gerada por antiinflamatórios. Em testes pré-clínicos utilizando a indometacina como grupo controle de ulceração, foi verificado que ocorre um aumento de 80% na acidez gástrica com a redução de 22% de óxido nítrico (dosado como nitrito). Em contra partida, a utilização de L-NAME não

altera a acidez gástrica, mas ocasiona uma redução de 50% nas concentrações normais de óxido nítrico e, conseqüentemente, ocorre duplicação no índice de lesão (vide KHATTAB, M.M.; GAD, M.Z.; ABDALLAH, D. "Protective
5 role of nitric oxide in indometacin-induced gastric ulceration by a mechanism independent of gastric acid secretion", Pharmacological Research, v.43, n.5, p.463-67, 2001).

Tamanha é a importância da atuação da homeostasia do
10 tônus vascular periférico para a integridade do funcionamento dos tecidos adjacentes que a manipulação do processo de "regulação para mais ou para menos" ("*up-down regulation*") do NO, no caso de haver uma baixa produção do mesmo, pode conduzir à trombose e a complicações
15 isquêmicas.

É importante ressaltar que, ao se analisar isoladamente os parâmetros de doseamento de NO, suas subfamílias e momentos de produção devem ser relacionados à
20 atividade enzimática. Esta pode ser uma resposta para o fato de que a utilização de um simples precursor, como a L-arginina não é capaz de impedir a formação de lesões na mucosa gástrica.

Portanto, o substrato enzimático (L-arginina) pode até aumentar a presença de NO de forma exacerbada em células
25 pró-inflamatórias, o que, de certa forma, torna ineficaz essa medida para o bloqueio dos radicais livres induzidos no processo inflamatório gastrintestinal.

Nesse contexto, a taurina tem o papel de mediar um *feed-back* microcirculatório, além de atuar na inibição da isoforma enzimática induzida no processo inflamatório, isoforma essa que é responsável pelo estresse oxidativo, confirmando-se, assim, a atividade da taurina como antioxidante e antiinflamatório gastrintestinal.

Na investigação de compostos gastro-protetores, observa-se que a taurina aumenta a resistência celular em 21%, com manutenção da integridade da membrana, mitocôndrias e de danos nucleares (vide NAGY, L. et al. "Investigation of gastroprotective compounds at subcellular level in isolated gastric mucosal cells", American Journal Physiology and Gastrointestinal Liver Physiology, v. 279, n.G1, 201-08, 2000) o que, pela elucidação a nível subcelular da mucosa gástrica, reforça a utilidade da taurina como composto gastro-protetor.

Outra proposta de mecanismo de ação para citoproteção baseia-se na adaptação da resposta endógena mediada por prostaglandinas sem o envolvimento do efeito da via de proteção mediada pelo óxido nítrico. Esta hipótese foi apresentada pela atividade da L-arginina (precursor de NO) contra a injúria gástrica, causada em ratos, induzida pela administração, por via oral, de ácido clorídrico (vide TAKEUCHI, K. et al. "Cytoprotective action of L-arginine against HCL-induced gastric injury in rats: Involvement of nitric oxide?", Japan Journal Pharmacology, v.61, p.13-21, 1993). A vantagem da taurina sobre a L-arginina torna-se mais evidente, a partir da análise dos resultados da sua

utilização na redução de danos à mucosa gástrica, porque ela não apresenta atividade precursora de NO.

Apesar de ser conhecida a participação de prostaglandinas e de óxido nítrico na inibição da formação de lesão induzida por agentes necróticos, não existe uma correlação clara entre o grau de importância desses mediadores. Experimentos com a inibição de óxido nítrico (L-NAME) com suplementação de 16,16-dimetil prostaglandina E₂ não geram dano. Por outro lado, a inibição de prostaglandina com suplementação de doadores de óxido nítrico não é suficiente para a manutenção da integridade da mucosa gástrica (vide UCHIDA, M. et al. "Nitric oxide donating compounds inhibit HCl-induced gastric mucosal lesions mainly via prostaglandin", Japan Journal Pharmacology, v.85, p.133-38, 2001). Esse estudo comprova o efeito adverso mais evidente na utilização terapêutica de antiinflamatórios, bem como a dificuldade de reversão da lesão ou gastro-proteção.

A taurina atua no processo inflamatório devido à sua importante atividade em inibir a produção de NO e prostaglandinas do tipo-E₂ (PGE₂) e de agir na supressão da óxido-nítrico sintase induzível (iNOS) e na expressão da ciclooxigenase do tipo-2 (vide LIU, Y. et al. "Taurine chloramine inhibits production of nitric oxide and prostaglandin E₂ in activated C6 glioma cells by suppressing inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression", Molecular Brain Research, v.59, p.189-195, 1998), bem como na inibição da produção de íons peróxido (vide CHAEKYUN, K. et al. "The production of superoxide

anion and oxide by cultured murine leukocytes and the accumulation of TNF- α in the conditioned media is inhibited by taurine chloramine", *Immunopharmacology*, v.34, p.89-95, 1996).

5 Diversas têm sido as tentativas de interferir nesse processo de formação de lesões gástricas pelos AINEs. Na patente US 7.008.920 é descrita a associação farmacêutica entre AINEs, sais de ácido biliar e taurina ou poliaminas com a finalidade de redução de danos gastrintestinais
10 induzidos pelos fármacos e aumento de sua solubilidade em água.

É também sabido que a taurina, além de atuar contra o dano gástrico (vide SENER, G. et al. "Protective effect of taurine against alendronate-induced gastric damage in
15 rats", *Fundamental & Clinical Pharmacology*, v.19, p.93-100, 2004), também atenua a hipertensão renal (vide HAGAR, H.H.; ETTER, E.E.; ARAFA, M. "Taurine attenuates hypertension and renal dysfunction induced by cyclosporine A in rats",
Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology,
20 v.33, p.189-196, 2006).

Um outro aspecto importante na busca por compostos que atenuem os efeitos adversos dos AINEs e potencializem os efeitos benéficos desses fármacos é o desenvolvimento de processos de obtenção viáveis sob o ponto de vista técnico
25 e econômico. Portanto, várias pesquisas vêm sendo desenvolvidas para a obtenção de novos compostos utilizando, principalmente, as técnicas de modificação molecular. Entre os processos de obtenção, destaca-se a latenciação que tem como objetivo o desenvolvimento de pró-

fármacos que consistem em formas de transporte inativo e que, "in vivo", liberam, após biotransformação, o fármaco (vide WERMUTH, C.G. "The Practice of Medicinal Chemistry", London: Academic Press, 2^a ed, 2003. 768 páginas; 5 KROGSGAARD-LARSEN, P., BUNDGAARD, H. "A textbook of drug design and the development", Harwood: Academic Publish, 1991, 643 páginas; SILVA, A.T.A. et al. "Advances in prodrug design", Medicinal Chemistry. v.5, n.10, p.893-914, 2005).

10 Os mais recentes compostos químicos terapêuticos vêm sendo fabricados através da latenciação do fármaco matriz, particularmente através de esterificação e formação de amidas. Simplificadamente, pode-se dizer que a latenciação é um processo de síntese orgânica que procura modificar a 15 molécula de um composto ativo ou fármaco matriz otimizando suas propriedades farmacocinéticas e/ou reduzindo sua toxicidade.

Nos últimos anos, a latenciação tornou-se uma das principais ferramentas para o desenvolvimento de 20 quimioterápicos usados no combate às maiores enfermidades da atualidade como o câncer e a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida - SIDA. A busca por fármacos latentes é justificada por pelo menos uma das seguintes razões: (i) minimizar os inconvenientes farmacocinéticos 25 inerentes ao fármaco matriz, (ii) reduzir a alta toxicidade do fármaco matriz, (iii) aperfeiçoar a fraca estabilidade química do fármaco matriz, (iv) melhorar a solubilidade do fármaco matriz em água, (v) reduzir os inconvenientes de odor e/ou paladar do fármaco matriz e (vi) possibilitar

formulações farmacêuticas de difícil preparo devido ao fármaco matriz.

Os fármacos latentes, denominados de pró-fármacos, correspondem a fármacos-matriz que são quimicamente transformados em um derivado inativo através de reações químicas, enzimáticas ou ambas. O pró-fármaco é convertido no fármaco matriz dentro do organismo antes ou após alcançar seu local de ação.

O pró-fármaco pode ser definido como qualquer composto que sofre biotransformação antes de exibir seus efeitos farmacológicos. Tanto o pró-fármaco quanto o análogo de um fármaco possuem estruturas químicas similares, mas as propriedades biológicas desses compostos diferem da do fármaco matriz quanto: (i) à atividade, (ii) à potência, (iii) à biodisponibilidade, (iv) ao processo de síntese, (v) ao espectro de ação, e (vi) ao índice terapêutico. O pró-fármaco se diferencia do fármaco análogo em face da ligação química hidrolisável *in vivo* entre o fármaco matriz e o grupamento transportador.

Entre os diversos métodos de preparação de pró-fármacos, a esterificação é o mais empregado, seguido da formação de amidas, imidas e carbamatos. Atualmente, grupamentos funcionais de fármacos podem ser modificados por reações químicas produzindo grupos reversíveis muito utilizados no desenvolvimento de pró-fármacos.

Inúmeras substituições nas moléculas conhecidas, assim como novos derivados de AINEs estão descritos no estado da técnica visando melhorar não só seus efeitos adversos como

também seu potencial antiinflamatório. Por exemplo, a patente US5905073 descreve pró-fármacos de derivados 5-ASA e outros AINEs para tratamento de colite ulcerativa.

Dentre os AINEs disponíveis no mercado, o diclofenaco é um dos fármacos antiinflamatórios mais utilizados. De fato, o diclofenaco, descoberto em 1966 e descrito na patente US 3.558.690, é um dos medicamentos mais vendidos no mundo e tem sua eficácia e segurança comprovada na terapêutica antiinflamatória. Várias substituições também têm sido realizadas em ácidos 2-arilaminofenilacéticos para reduzir os efeitos colaterais deletérios desse princípio ativo, estando descritas em diversos documentos de patente, como, por exemplo, US 3.652.762, US 4.173.577, US 4.166.128 US 4.704.468, US 5.475.139, WO 9404484, WO 9709977, WO 9600716 e DE 345011.

O aceclofenaco é um exemplo de pró-fármaco de diclofenaco, descrito na patente US 4.548.952, obtido pela esterificação do grupo carboxílico por uma pequena cadeia alquílica, na tentativa de reduzir os efeitos deletérios no trato gastrintestinal quando utilizado na terapêutica antiinflamatória. Por exemplo, a patente US 6.451.858 descreve esterificações em ácidos 2-arilaminofenilacéticos como uma tentativa de aumentar sua seletividade com relação à COX-2.

Outras modificações da molécula de diclofenaco foram feitas para reduzir efeitos colaterais indesejados ou aumentar a sua biodisponibilidade para viabilizar outras formas de administração além da oral, podendo ser citadas: (i) a patente US 4.704.468 que descreve pró-fármacos duplos

de diclofenaco ligados por derivados de polietileno glicol com a finalidade de reduzir os efeitos gástricos e (ii) a patente US 5.792.786 que descreve esterificações em AINEs com ácidos graxos de cadeia longa com a finalidade de
5 aumentar sua biodisponibilidade em formas farmacêuticas de uso tópico.

Ainda com vistas a reduzir os efeitos prejudiciais causados pelos AINEs em pacientes com distúrbios inflamatórios, mais recentemente a pesquisa vem sendo
10 direcionada para o estudo mais aprofundado das funções exercidas pelo óxido nítrico nos sistemas biológicos. Nesse contexto, a patente US 5.597.847 descreve derivados de 2-arilaminofenilacéticos que foram nitrados para aumentar seu potencial antiinflamatório visando o provimento de óxido
15 nítrico no processo inflamatório. Nessa mesma linha, pró-fármacos com liberação local de NO estão descritos no documento de patente WO 2006125016.

O documento WO 9109831 descreve pró-fármacos derivados de AINEs com grupamentos ácidos obtidos pela formação de
20 anidridos entre tais grupamentos presentes no mesmo AINE ou em AINEs diferentes, tais como AAS, AS (ácido salicílico), sulindaco, cetoprofeno, indometacina, naproxeno, fenoprofeno, ibuprofeno, diflunisal, tolmetin, diflunisal, tolmetin, flurbiprofeno, suprofenos.

25 Outros exemplos de obtenção de pró-fármacos são apresentados na patente US 5.681.964 que descreve esterificações de indometacina, resultando em redução de danos gástricos; nas patentes US 5.607.966 e US 5.811.438 que descrevem derivados ésteres e amidas de indometacina

utilizados como antioxidante e inibidores de 5-lipoxigenase, sem, no entanto, apresentar seletividade COX-2; na patente US 6.399.647 que descreve derivados de indometacina sulfonamídicos apresentando aumento na seletividade para COX-2; e na patente US 6.887.903 que descreve derivados sulfonamídicos que atuam em outras vias do processo inflamatório como sinalizadores de neutrófilos polimorfos nucleares e outras interleucinas.

Apesar dessa diversidade de pró-fármacos de AINEs ter apresentado vantagens em relação aos fármacos matrizes, ainda restam diversos efeitos deletérios que limitam a utilização dos mesmos.

A taurina e outros aminoácidos específicos apresentam-se como interessantes transportadores de fármacos, favorecendo uma melhora não só em propriedades físico-químicas, mas reduzindo seus efeitos adversos. A patente US 5.059.699 apresenta derivados de taxol (antineoplásico) e taurina para aumentar sua solubilidade em água, aumentando sua biodisponibilidade e estabilidade em formulações quimioterapêuticas. Outros exemplos de aperfeiçoamento de formulações usando a taurina baseiam-se em derivados de salicilato (AS e AAS) ou em derivados sulfonamídicos como descritos nos documentos JP68003293 e JP68004331.

As limitações e desvantagens dos pró-fármacos e fármacos conhecidos motivaram a busca pelos novos princípios ativos aqui revelados, os quais minimizam os efeitos deletérios dos AINEs. Sendo assim, a presente invenção resulta do conhecimento dos mecanismos de ação dos fármacos antiinflamatórios descritos pela terapêutica,

explorando o seu potencial na utilização de derivados de AINEs da invenção durante tratamentos antiinflamatórios crônicos.

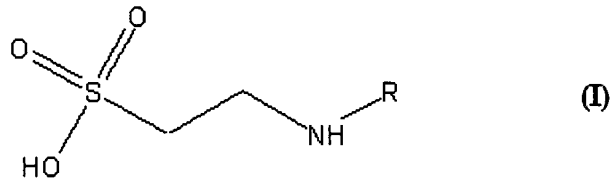
Portanto, o objetivo da presente invenção é melhorar a farmacoterapêutica que envolve tratamentos agudos e crônicos com antiinflamatórios buscando reduzir ou anular os efeitos adversos da ulceração gástrica a partir da descoberta de que aminoácidos associados a antiinflamatórios administrados por via oral diminuem a extensão da lesão gástrica, sendo que a taurina possui papel de destaque nesse mecanismo, particularmente com relação à sua participação no processo de regulação de citocinas pró-inflamatórias.

Sumário da Invenção

A presente invenção objetiva a redução dos efeitos colaterais e adversos dos medicamentos antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) pelo provimento de novos compostos baseados em derivados de taurina. Mais especificamente, a invenção tem por base a introdução de uma ligação amídica entre as moléculas de AINEs e a taurina, resultando nos novos compostos da invenção cuja atividade adjuvante resulta tanto pela inibição da produção de óxido nítrico induzido no processo inflamatório por enzimas específicas presentes em macrófagos e neutrófilos (óxido-nítrico sintase induzível - iNOS), quanto pela inibição de ciclooxigenases e, provavelmente, pela liberação lenta, *in vivo*, dos princípios ativos, proporcionando um controle da

toxicidade dos AINEs com a manutenção da sua atividade antiinflamatória.

Uma primeira concretização da presente invenção diz respeito a derivados de taurina, nos quais a taurina é ligada, diretamente por meio de uma ligação amida ou através de um grupamento espaçante, a um composto selecionado do grupo de antiinflamatórios não esteroidais, ditos derivados de taurina tendo a Fórmula (I):



sendo que R significa o componente com atividade antiinflamatória não esteroidal.

Em uma segunda concretização, a presente invenção provê um processo de obtenção de novos compostos de Fórmula (I), seus sais, solvatos, hidratos, enantiômeros, diastereoisômeros e polimorfos, compreendendo a reação da taurina com um composto pertencente ao grupo dos antiinflamatórios não esteroidais (AINEs), na presença de um catalisador apropriado, para obtenção de um derivado da taurina por ligação, direta ou por meio de um grupamento espaçante, da taurina ao AINE.

Em uma terceira concretização, a presente invenção diz respeito a composições farmacêuticas compreendendo: (a) um composto derivado da taurina com atividade antiinflamatória do tipo não esteroidal, (b) opcionalmente, um princípio ativo apropriado para o tratamento de uma condição médica

envolvendo um distúrbio inflamatório e (c) um veículo farmacologicamente aceitável. E finalmente, é proposto ainda, o uso dos referidos compostos na preparação de um medicamento para o tratamento de processos inflamatórios, artrite reumatóide, colite ulcerativa, doença de Chron ou Doença de Alzheimer.

Breve Descrição das Figuras

A Figura 1 ilustra um ensaio comparativo de atividade antiinflamatória por edema de pata de rato utilizando taurina, naproxeno e seu derivado (Composto 63, concretização da invenção correspondente ao Exemplo 2).

A Figura 2 ilustra um ensaio comparativo de atividade antiinflamatória por edema de pata de rato utilizando taurina, indometacina e seu derivado (Composto 64, concretização da invenção correspondente ao Exemplo 3).

A Figura 3 ilustra um ensaio comparativo de atividade antiinflamatória por edema de pata de rato utilizando taurina, ibuprofeno e seu derivado (Composto 27, concretização da invenção correspondente ao Exemplo 1).

A Figura 4 representa graficamente o comportamento do peso, em gramas, dos órgãos: rins, coração e fígado em relação ao peso corporal de cada animal, dado em percentagem, quando é administrado o derivado de ibuprofeno após o ensaio de toxicidade (Composto 27, concretização da invenção correspondente ao Exemplo 1).

A Figura 5 ilustra graficamente as diferenças nos pesos dos órgãos quando é administrado o derivado de ibuprofeno: Em A = fígado; e em B, a reta superior equivale aos rins e a inferior ao coração.

A Figura 6 representa graficamente o comportamento do peso, em gramas, dos órgãos: rins, coração e fígado em

relação ao peso corporal de cada animal, dado em percentagem, quando é administrado o derivado de naproxeno após o ensaio de toxicidade (Composto 63, concretização da invenção correspondente ao Exemplo 2).

5 A Figura 7 ilustra graficamente as diferenças nos pesos dos órgãos quando é administrado o derivado de naproxeno: Em A = fígado; e em B, a reta superior equivale aos rins e a inferior ao coração.

A Figura 8 representa graficamente o comportamento do
10 peso, em gramas, dos órgãos: rins, coração e fígado em relação ao peso corporal de cada animal, dado em percentagem, quando é administrado o derivado de indometacina após o ensaio de toxicidade (Composto 64, concretização da invenção correspondente ao Exemplo 3).

15 A Figura 9 ilustra graficamente as diferenças nos pesos dos órgãos quando é administrado o derivado de indometacina: Em A = fígado; e em B, a reta superior equivale aos rins e a inferior ao coração.

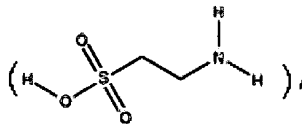
A Figura 10 ilustra graficamente os testes de
20 gastrotoxicidade realizados: (i) com os AINEs ibuprofeno, naproxeno e indometacina, (ii) com a mistura física equimolar da taurina com esses AINEs e (iii) com os compostos 63 (taurina-ibuprofeno), 27 (taurina-naproxeno) e 64 (taurina-indometacina) da invenção.

25 Descrição Detalhada da Invenção

Os compostos da invenção são derivados de taurina, obtidos a partir da formação de ligações amídicas com antiinflamatórios não esteroidais (AINEs), tanto

diretamente como através do provimento de um agente espaçante.

São fornecidas, a seguir, algumas definições visando a facilitar a compreensão da presente invenção.

- Taurina - ácido 2-aminoetanossulfônico ,

aminoácido não-essencial que é um dos aminoácidos mais abundantes no corpo.

- Ligação amida - ligação química do tipo -NHCOY entre o componente com atividade antiinflamatória não esteroidal (AINE) (fármaco) e a taurina (transportador).

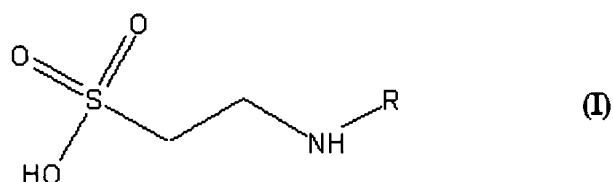
- Antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) - são substâncias com efeitos antiinflamatório, analgésico e antipirético. Os AINEs atuam no organismo bloqueando a síntese de prostaglandinas e incluem compostos como: salicilatos, pirazolonas e análogos, derivados indolacéticos, derivados arilacéticos, derivados arilpropionicos, oxicams e fenamatos.

- Agente espaçante - grupo químico intermediário que estabelece a ligação entre o fármaco e o transportador. Na liberação enzimática do fármaco, a utilização de agente espaçante permite acesso maior e melhor da enzima; dessa forma, é facilitada a liberação da porção ativa, que consiste no fator preponderante na manifestação da atividade biológica.

- Compostos derivados da taurina - inclui os isômeros, enantiômeros, análogos e pró-fármacos resultantes da ligação da taurina com um componente selecionado do grupo

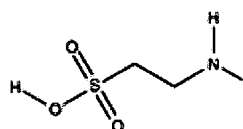
dos AINEs através de uma ligação amida direta ou por meio de um agente espaçante.

Os compostos da presente invenção são compostos representados pela Fórmula geral (I):



5

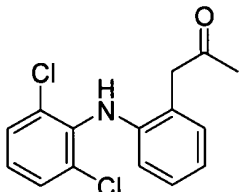
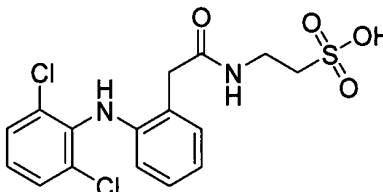
onde o componente taurina:

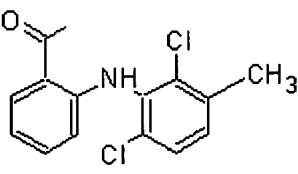
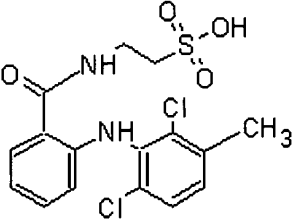
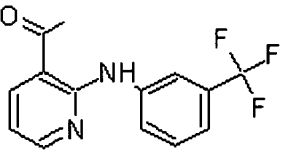
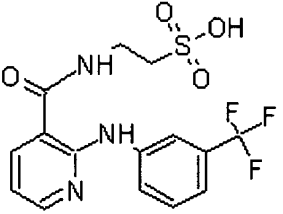
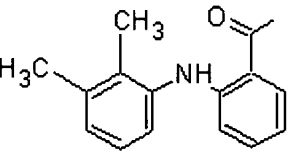
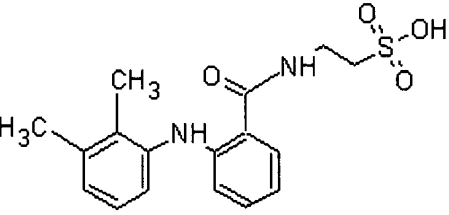
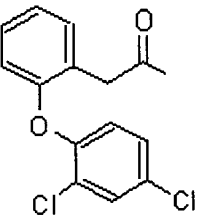
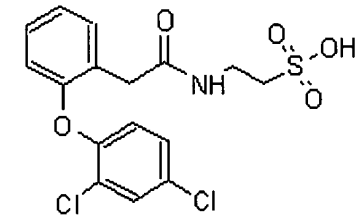
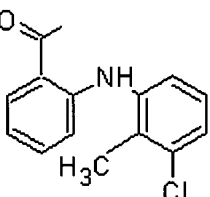
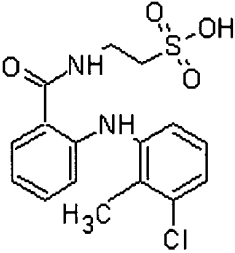


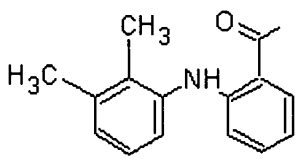
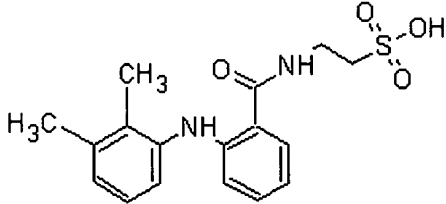
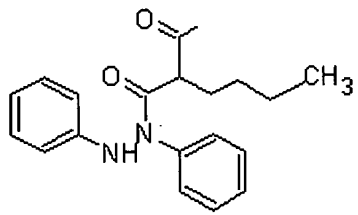
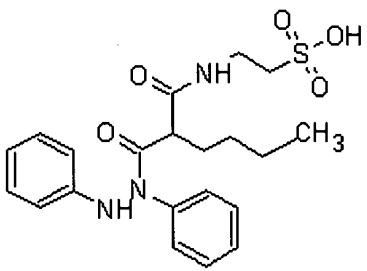
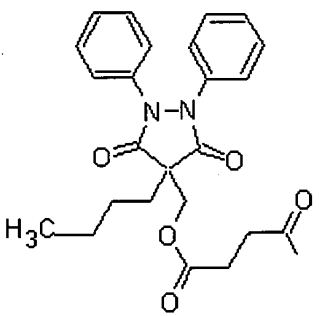
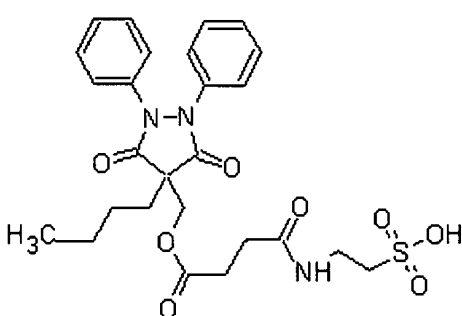
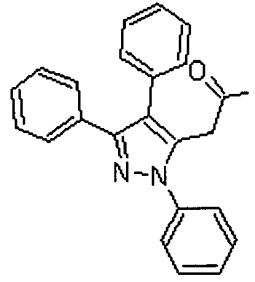
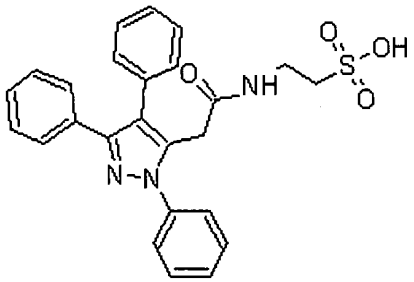
é ligado, diretamente ou através de um agente espaçante, ao AINE, formando uma ligação amida do tipo -NHCOY, sendo que o grupamento -COY corresponde ao substituinte R da Fórmula geral (I).

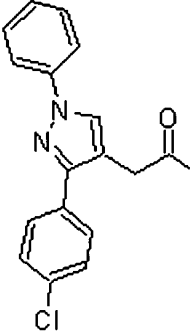
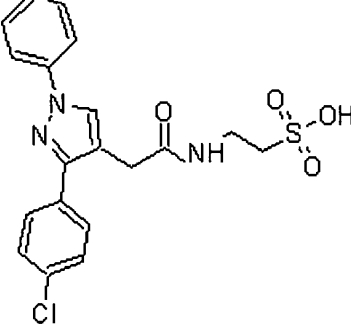
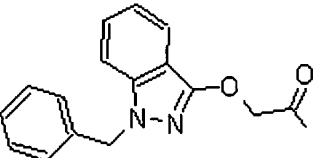
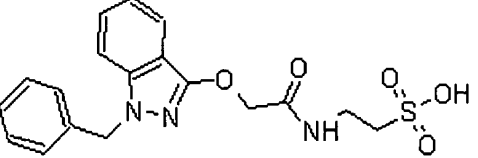
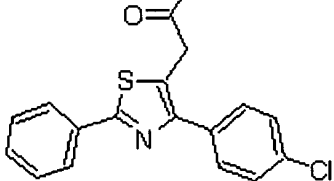
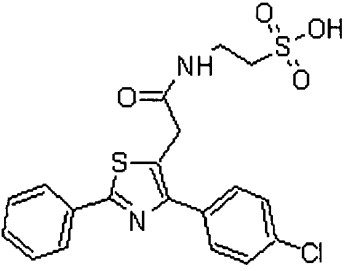
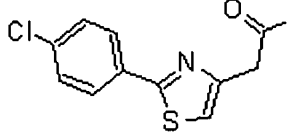
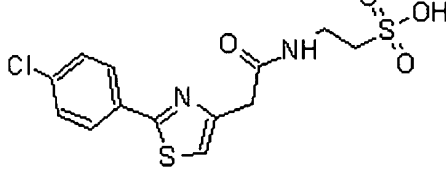
O componente AINE dos compostos da invenção pode ser qualquer composto pertencente ao grupo dos antiinflamatórios não esteroidais. Preferencialmente, o componente AINE dos compostos da invenção pode ser qualquer substituinte R como definido na Tabela 1.

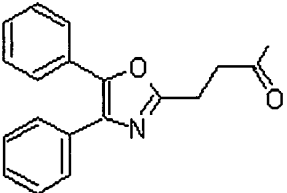
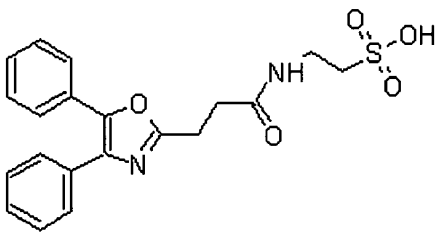
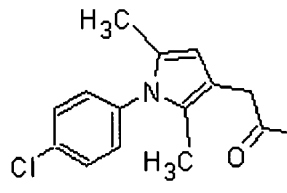
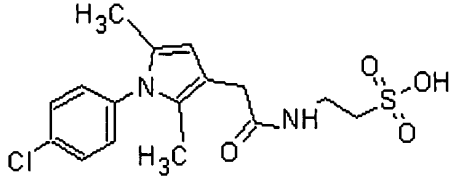
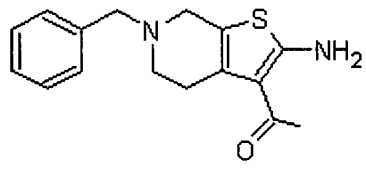
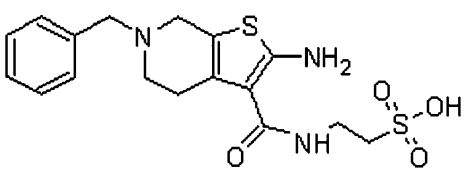
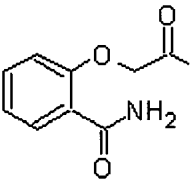
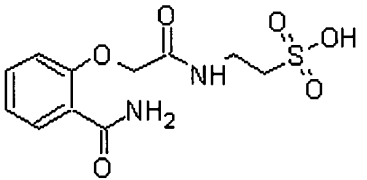
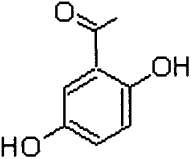
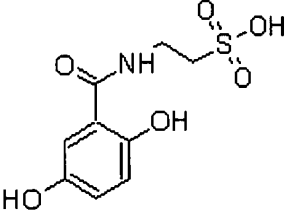
Tabela 1: Compostos de Fórmula (I) preferidos

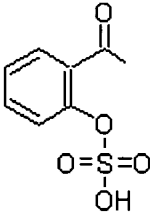
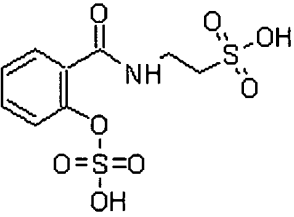
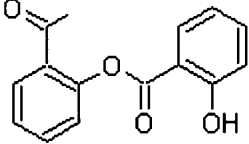
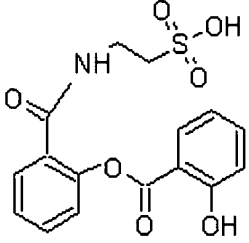
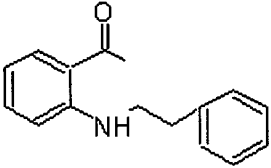
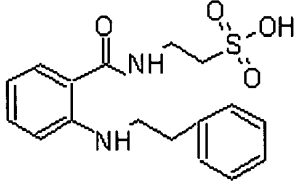
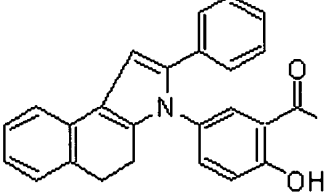
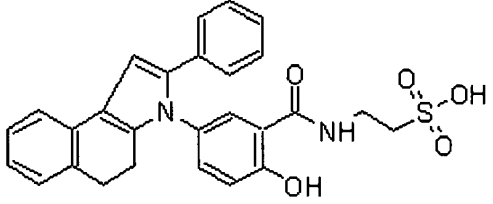
Substituinte R	Composto de Fórmula (I)
 <p>Derivado do ácido 2-[2-(2,6-diclorofenilamino)fenil]acético</p>	 <p>Composto 1: ácido 2-{2-[2-(2,6-diclorofenilamino)fenil]acetamido)etanosulfônico</p>

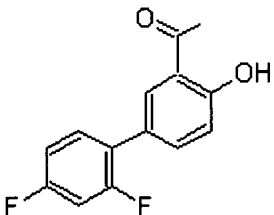
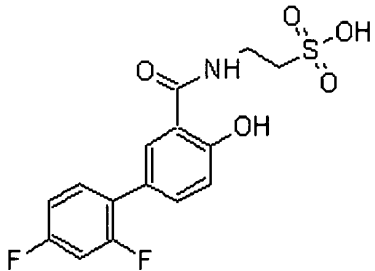
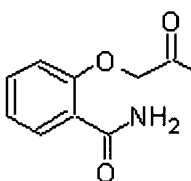
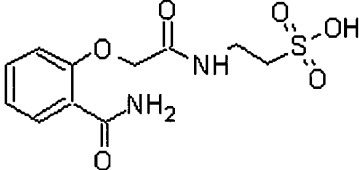
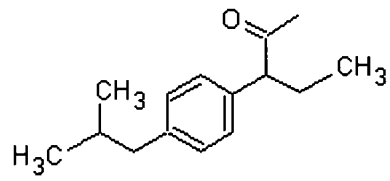
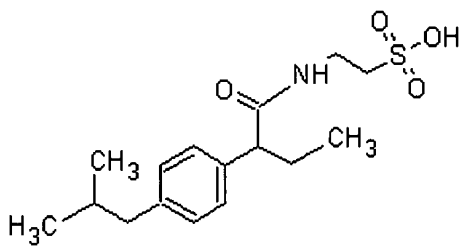
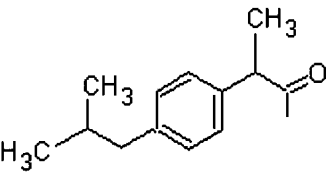
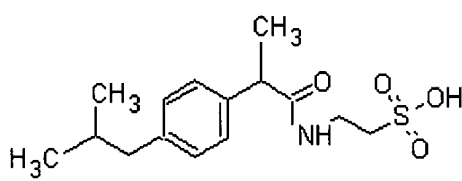
 <p>derivado do ácido 2-[(2,6-dicloro-3-metilfenil)amino]benzóico</p>	 <p>Composto 2: ácido 2-[(2,6-dicloro-3-metilfenil)amino]benzoil] amido} etanosulfônico</p>
 <p>derivado do ácido 2-[[3-(trifluormetil)fenil]amino]nicotínico</p>	 <p>Composto 3: ácido 2-[[3-(trifluormetil)fenil]amino]nicotinoil] amido} etanosulfônico</p>
 <p>derivado do ácido 2-[(2,3-dimetilfenil)amino]benzóico</p>	 <p>Composto 4: ácido 2-[(2,3-dimetilfenil)amino]benzoil] amido} etanosulfônico</p>
 <p>derivado do ácido [2-(2,4-diclorofenoxi)fenil]acético</p>	 <p>Composto 5: ácido 2-[[2,4-diclorofenoxi)fenil] acetil] amido} etanosulfônico</p>
 <p>derivado do ácido 2-[(3-cloro-2-metilfenil)amino]benzóico</p>	 <p>Composto 6: ácido 2-[(3-cloro-2-metilfenil)amino]benzoil] amido} etanosulfônico</p>

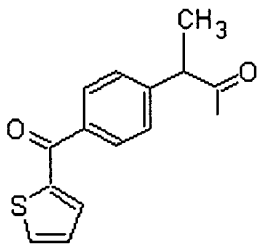
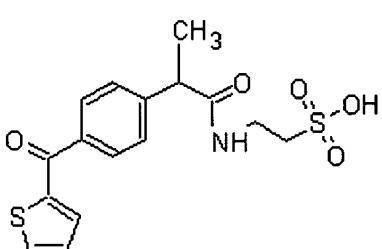
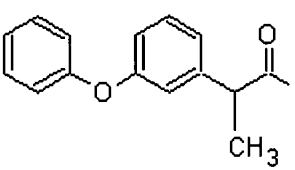
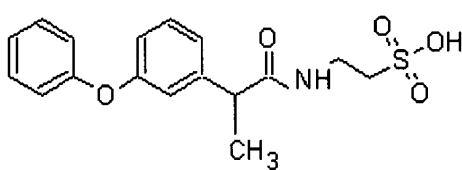
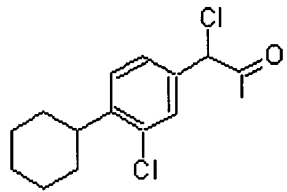
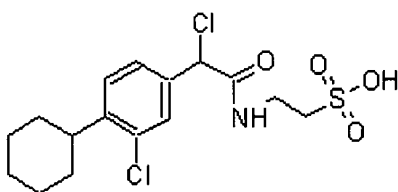
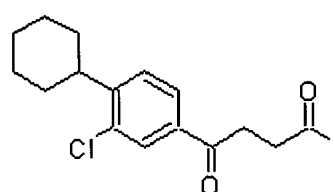
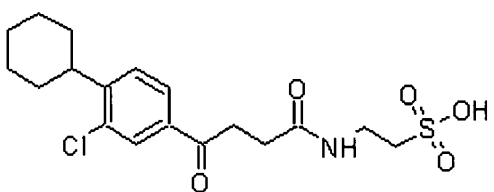
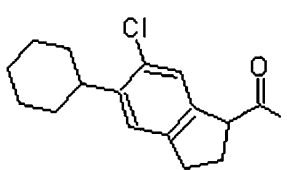
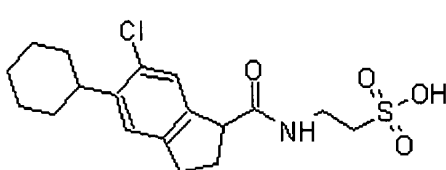
 <p>derivado do ácido 2-[(2,3-dimetilfenil) amino]benzóico</p>	<p>amido} etanosulfônico</p>  <p>Composto 7: ácido 2-[(2,3-dimetilfenil) amino]benzoil] amido} etanosulfônico</p>
 <p>derivado do ácido 2-[(1,2-difenil-hidrazino) carbonil] hexanoico</p>	 <p>Composto 8: ácido 2-[(1,2-difenil-hidrazino) carbonil] hexanoil] amido} etanosulfônico</p>
 <p>derivado do ácido 4-[(4-butil-3,5-dioxo-1,2-difenilpirazolidin-4-il) metoxi]-4-oxobutanóico</p>	 <p>Composto 9: ácido 4-[(4-butil-3,5-dioxo-1,2-difenilpirazolidin-4-il) metoxi]-4-oxobutanoil] amido} etanosulfônico</p>
 <p>derivado do ácido (1,3,4-trifenil-1H-pirazol-5-il)acético</p>	 <p>Composto 10: ácido [(1,3,4-trifenil-1H-pirazol-5-il)acetil] amido} etanosulfônico</p>

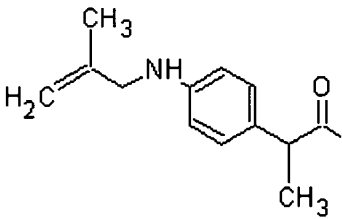
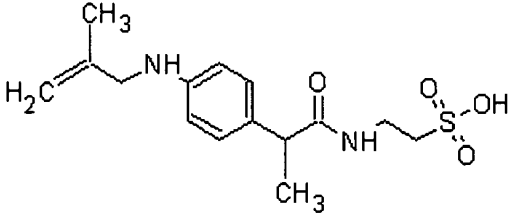
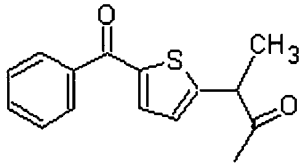
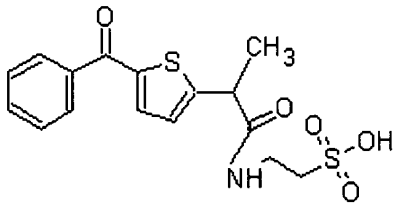
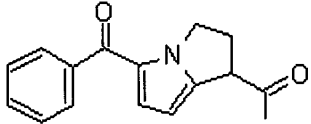
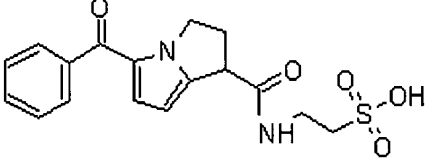
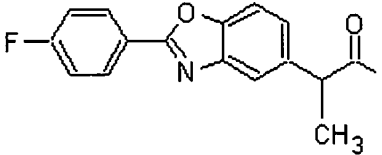
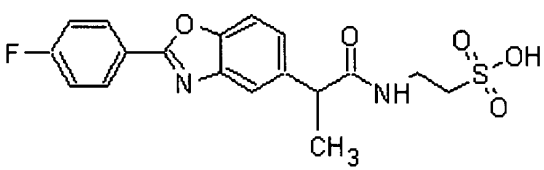
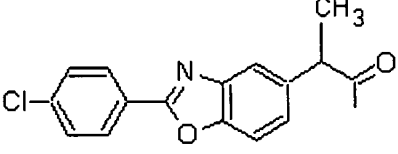
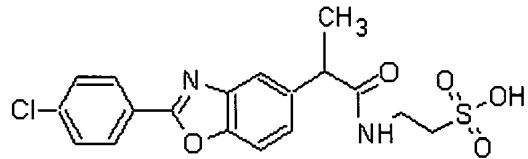
 <p>derivado do ácido [3-(4-clorofenil)-1-fenil-1H-pirazol-4-il] acético</p>	<p>amido) etanosulfônico</p>  <p>Composto 11: ácido {[3-(4-clorofenil)-1-fenil-1H-pirazol-4-il] acetil] amido) etanosulfônico</p>
 <p>derivado do ácido [(1-benzil-1H-indazol-3-il)oxi] acético</p>	 <p>Composto 12: ácido {[1-benzil-1H-indazol-3-il)oxi] acetil] amido) etanosulfônico</p>
 <p>derivado do ácido [4-(4-clorofenil)-2-fenil-1,3-tiazol-5-il] acético</p>	 <p>Composto 13: ácido {[4-(4-clorofenil)-2-fenil-1,3-tiazol-5-il] acetil] amido) etanosulfônico</p>
 <p>derivado do ácido [2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il] acético</p>	 <p>Composto 14: ácido {[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il] acetil] amido) etanosulfônico</p>

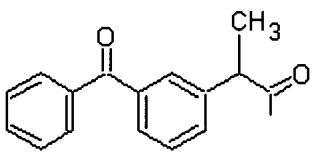
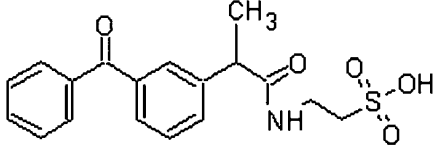
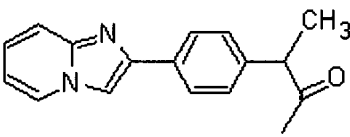
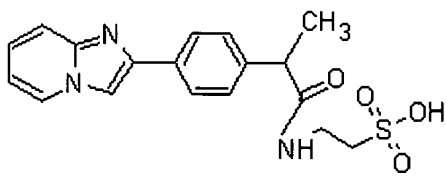
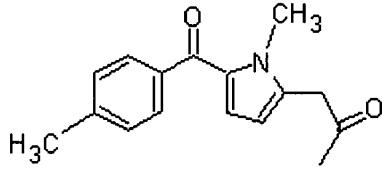
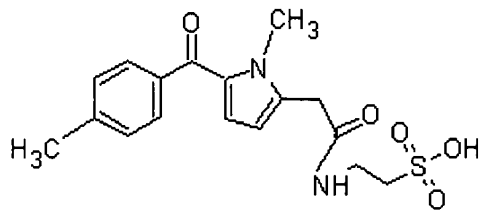
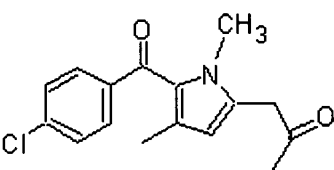
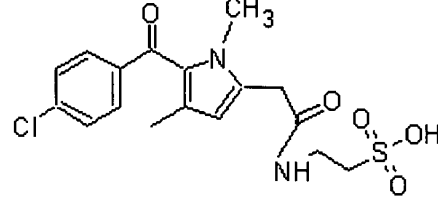
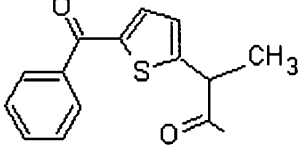
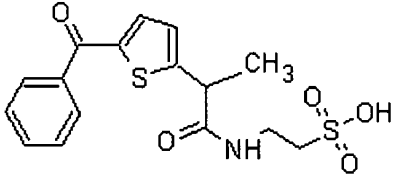
 <p>derivado do ácido 3-(4,5-difenil-1,3-oxazol-2-il)propanóico</p>	 <p>Composto 15: ácido 3-(((4,5-difenil-1,3-oxazol-2-il)propanoil)amido) etanosulfônico</p>
 <p>derivado do ácido [1-(4-clorofenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il] acético</p>	 <p>Composto 16: ácido ([1-(4-clorofenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il] acetil) amido) etanosulfônico</p>
 <p>derivado do ácido 2-amino-6-benzil-4,5,6,7-tetraidrotieno[2,3-c]piridino-3-carboxílico</p>	 <p>Composto 17: ácido 2- ([amino-6-benzil-4,5,6,7-tetraidrotieno[2,3-c] piridino-3-carboxilil] amido) etanosulfônico</p>
 <p>derivado do ácido [2-(aminocarbonil) fenoxi]acético</p>	 <p>Composto 18: ácido ([2-(aminocarbonil) fenoxi] acetil) amido) etanosulfônico</p>
 <p>derivado do ácido 2,5-diidroxibenzóico</p>	 <p>Composto 19: ácido [(2,5-</p>

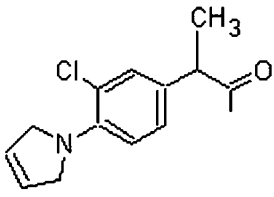
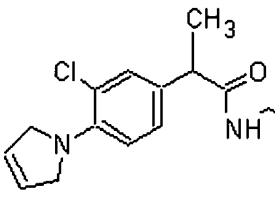
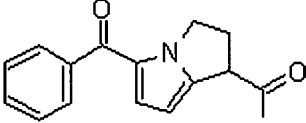
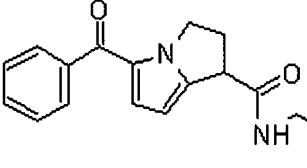
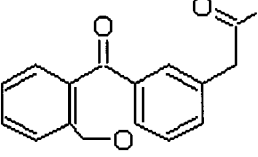
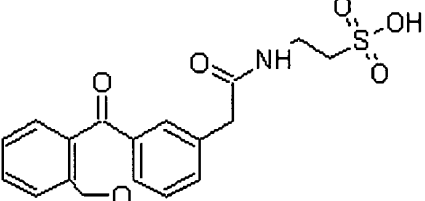
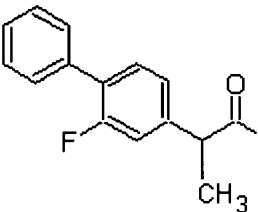
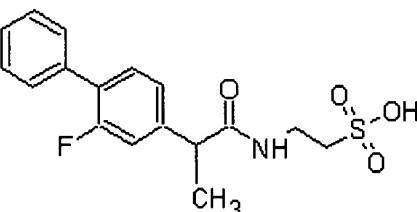
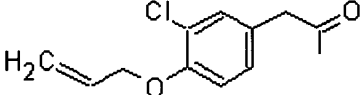
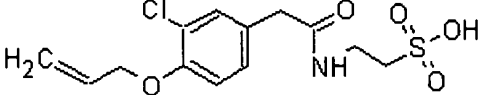
 <p>derivado do ácido 2-(sulfoxi) benzóico</p>	<p>diidroxibenzoil) etanosulfônico amido]</p>  <p>Composto 20: ácido {[2-(sulfoxi) benzoil] amido} etanosulfônico</p>
 <p>derivado do ácido 2-[(2-hidroxibenzoil)oxi] benzóico</p>	 <p>Composto 21: 2-[[2-hidroxibenzoil)oxi] amido} etanosulfônico</p>
 <p>derivado do ácido 2-[(2-feniletíl)amino] benzóico</p>	 <p>Composto 22: ácido 2-[[2-feniletíl)amino] benzoil] amido} etanosulfônico</p>
 <p>derivado do ácido 5-[(2-fenil-4,5-diidro-3H-benzo[e]-1H-índol-2-(2-hidroxibenzoil) amido}] etanosulfônico</p>	 <p>Composto 23: ácido 5-[[2-fenil-4,5-diidro-3H-benzo[e]-1H-índol-2-(2-hidroxibenzoil) amido}] etanosulfônico</p>

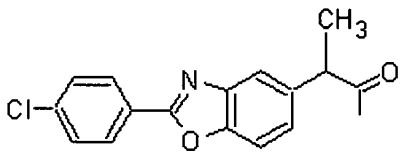
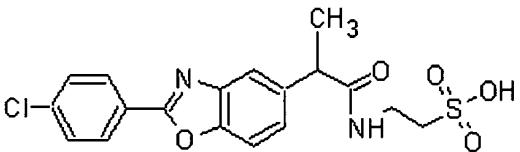
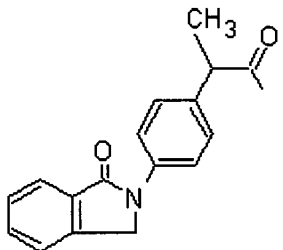
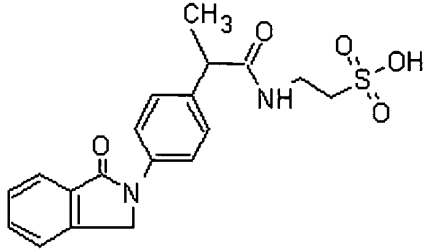
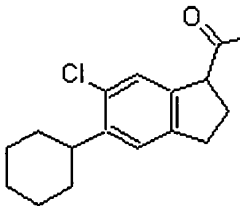
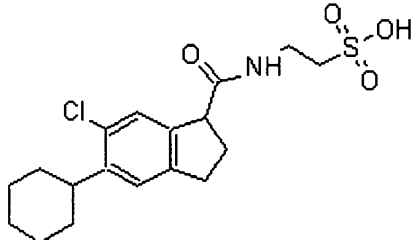
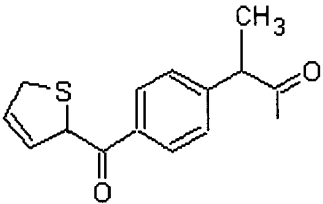
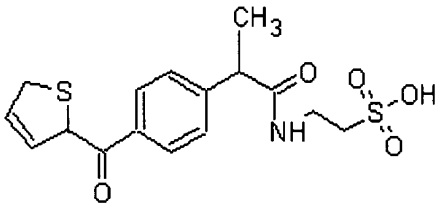
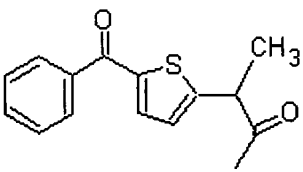
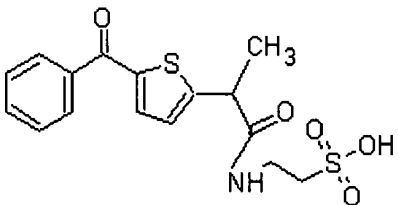
 <p>derivado do ácido 2',4'-difluor-4-hidroxi-1,1'-bifenil-3-carboxílico</p>	 <p>Composto 24: ácido [(2',4'-difluor-4-hidroxi-1,1'-bifenil-3-carboxilil) amido] etanosulfônico</p>
 <p>derivado do ácido [2-(aminocarbonyl) fenoxi] acético</p>	 <p>Composto 25: ácido {[2-(aminocarbonyl) fenoxi] acetil] amido} etanosulfônico</p>
 <p>derivado do ácido 2-(4-isobutilfenil) butanóico</p>	 <p>Composto 26: ácido 2-{{2-(4-isobutilfenil) butanoil] amido} etanosulfônico</p>
 <p>derivado do ácido 2-(4-isobutilfenil) propanóico</p>	 <p>Composto 27: ácido [2-(4-isobutilfenil) propanoil] amido etanosulfônico</p>

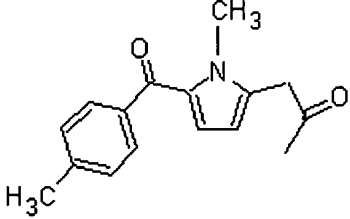
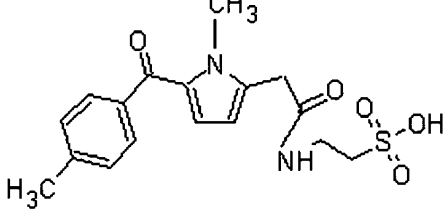
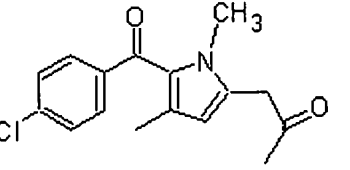
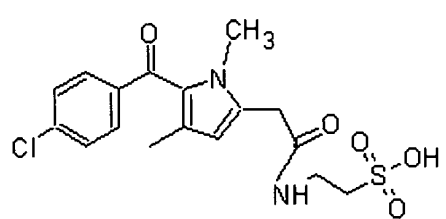
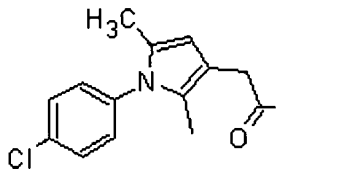
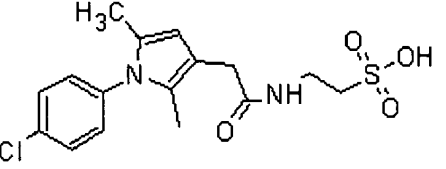
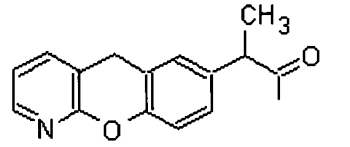
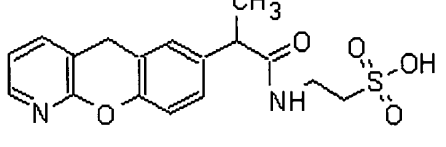
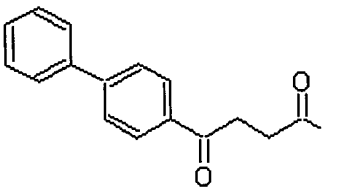
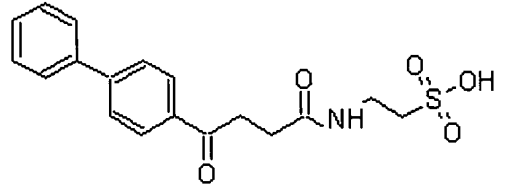
 <p>derivado do ácido 2-[4-(tien-2-il-carbonil) fenil] propanóico</p>	 <p>Composto 28: ácido {2-[4-(tien-2-il-carbonil) fenil] propanoil} amido etanosulfônico</p>
 <p>derivado do ácido 2-(3-fenoxifenil) propanóico</p>	 <p>Composto 29: ácido {2-(3-fenoxifenil) propanoil} amido etanosulfônico</p>
 <p>derivado do ácido cloro (3-cloro-4-ciclo-hexilfenil)acético</p>	 <p>Composto 30: ácido [cloro (3-cloro-4-ciclo-hexilfenil) acetil] amido etanosulfônico</p>
 <p>derivado do ácido 4-(3-cloro-4-ciclo-hexil fenil)-4-oxobutanóico</p>	 <p>Composto 31: ácido [4-(3-cloro-4-ciclo-hexil fenil)-4-oxobutanoil] amido etanosulfônico</p>
 <p>derivado do ácido 6-cloro-5-ciclo-hexilindano-1-carboxílico</p>	 <p>Composto 32: ácido (6-cloro-5-ciclo-hexilindano-1-carboxil) amido etanosulfônico</p>

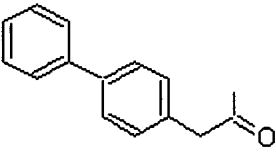
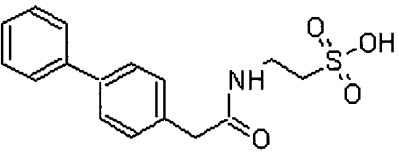
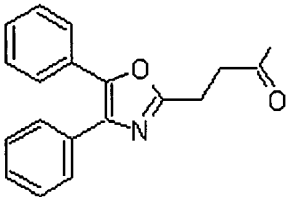
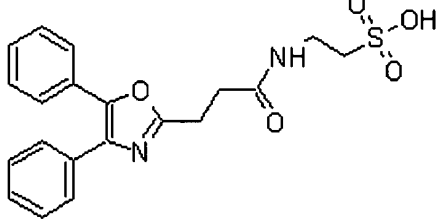
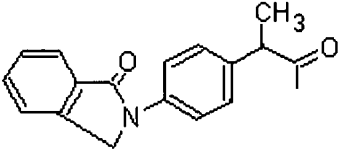
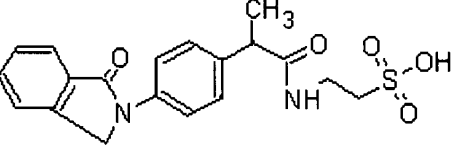
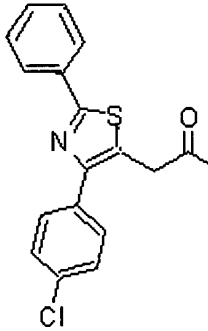
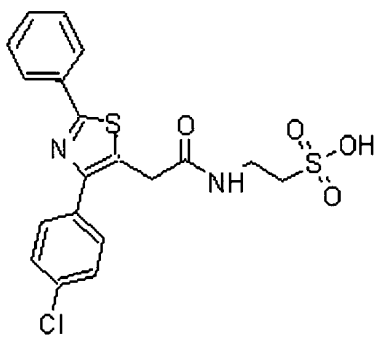
 <p>derivado do ácido 2-[4-[(2-metilprop-2-enil) amino] fenil] propanóico</p>	 <p>Composto 33: ácido 2-[4-[(2-metilprop-2-enil) amino] fenilpropanoil] amido etanosulfônico</p>
 <p>derivado do ácido 2-(5-benzoiltien-2-il) propanóico</p>	 <p>Composto 34: ácido [2-(5-benzoiltien-2-il) propanoil] amido etanosulfônico</p>
 <p>derivado do ácido 5-benzoil-2,3-diidro-1H-pirrolizino-1-carboxílico</p>	 <p>Composto 35: ácido (5-benzoil-2,3-diidro-1H-pirrolizino-1-carboxil) amido etanosulfônico</p>
 <p>derivado do ácido 2-[2-(4-fluorfenil)-1,3-benzoxazol-5-il] propanóico</p>	 <p>Composto 36: ácido {2-[2-(4-fluorfenil)-1,3-benzoxazol-5-il] propanoil} amido etanosulfônico</p>
 <p>derivado do ácido 2-[2-(4-clorofenil)-1,3-benzoxazol-5-il] propanóico</p>	 <p>Composto 37: ácido {2-[2-(4-clorofenil)-1,3-benzoxazol-5-il] propanoil} amido etanosulfônico</p>

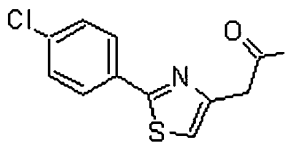
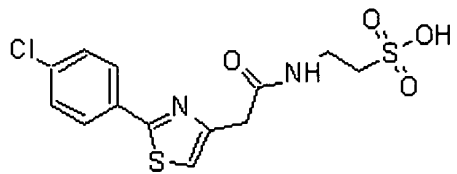
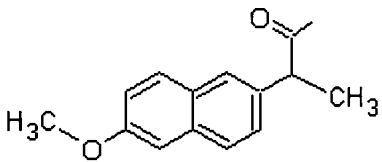
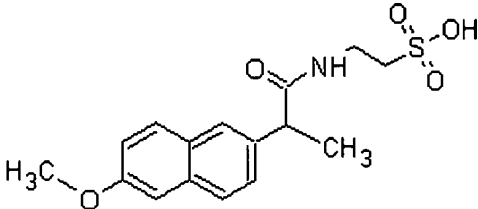
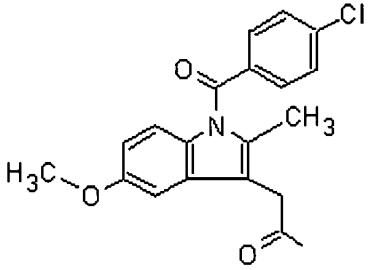
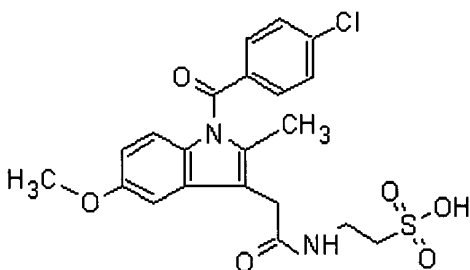
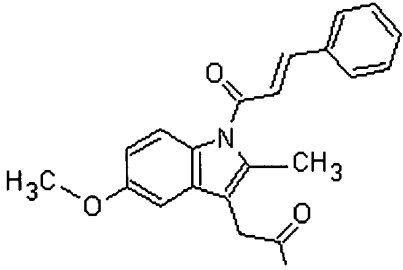
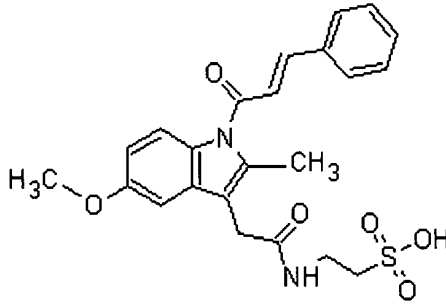
 <p>derivado do ácido 2-(3-benzoilfenil) propanóico</p>	 <p>Composto 38: ácido [2-(3-benzoilfenil) propanoil] amido etanosulfônico</p>
 <p>derivado do ácido 2-(4-imidazo[1,2-a]piridin-2-ilfenil) propanóico</p>	 <p>Composto 39: ácido [2-(4-imidazo[1,2-a]piridin-2-ilfenil) propanoil] amido etanosulfônico</p>
 <p>derivado do ácido [1-metil-5-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-il] acético</p>	 <p>Composto 40: ácido {[1-metil-5-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-il] acetil} amido etanosulfônico</p>
 <p>derivado do ácido [5-(4-clorobenzoil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-2-il] acético</p>	 <p>Composto 41: ácido {[5-(4-clorobenzoil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-2-il] acetil} amido etanosulfônico</p>
 <p>derivado do ácido 2-(5-benzoiltien-2-il) propanóico</p>	 <p>Composto 42: ácido [2-(5-benzoiltien-2-il) propanoil] amido etanosulfônico</p>

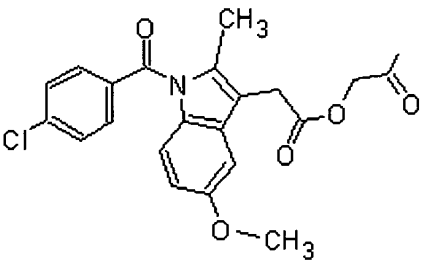
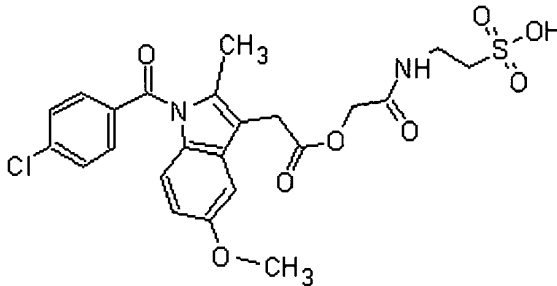
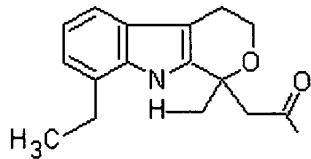
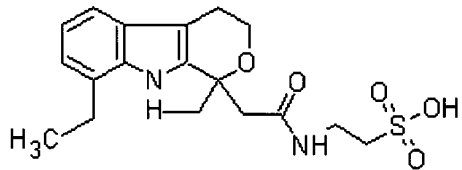
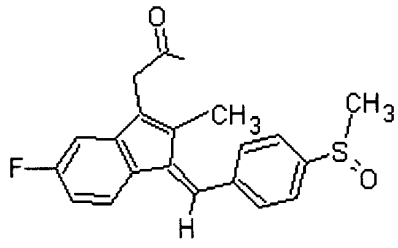
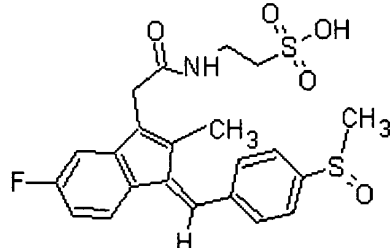
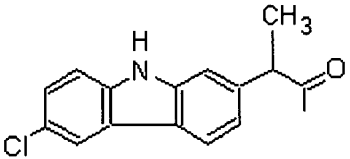
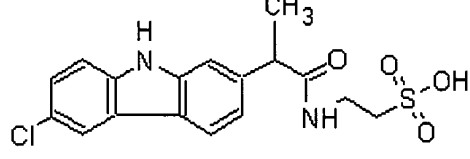
 <p>derivado do ácido 2-[3-cloro-4-(2,5-diidro-1H-pirrol-1-il)fenil] propanóico</p>	 <p>Composto 43: ácido {2-[3-cloro-4-(2,5-diidro-1H-pirrol-1-il)fenil] propanoil} amido etanosulfônico</p>
 <p>derivado do ácido 5-benzoil-2,3-diidro-1H-pirrolizino-1-carboxílico</p>	 <p>Composto 44: ácido (5-benzoil-2,3-diidro-1H-pirrolizino-1-carboxil) amido etanosulfônico</p>
 <p>derivado do ácido (11-oxo-6,11-diidrodi benzo[b,e]oxepin-2-il)acético</p>	 <p>Composto 45: ácido [(11-oxo-6,11-diidrodi benzo[b,e]oxepin-2-il)acetil] amido etanosulfônico</p>
 <p>derivado do ácido 2-(2-fluor-1,1'-bifenil-4-il) propanóico</p>	 <p>Composto 46: ácido [2-(2-fluor-1,1'-bifenil-4-il) propanoil] amido etanosulfônico</p>
 <p>derivado do ácido [4-(alliloxi)-3-clorofenil] acético</p>	 <p>Composto 47: ácido {[4-(alliloxi)-3-clorofenil] acetil} amido etanosulfônico</p>

 <p>derivado do ácido 2-[2-(4-clorofenil)-1,3-benzoxazol-5-il] propanóico</p>	 <p>Composto 48: ácido {2-[2-(4-clorofenil)-1,3-benzoxazol-5-il] propanoil} amido etanosulfônico</p>
 <p>derivado do ácido 2-[4-(1-oxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)fenil] propanóico</p>	 <p>Composto 49: ácido {2-[4-(1-oxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)fenil] propanoil} amido etanosulfônico</p>
 <p>derivado do ácido 6-cloro-5-ciclo-hexilindano-1-carboxílico</p>	 <p>Composto 50: ácido (6-cloro-5-ciclo-hexilindano-1-carboxil) amido etanosulfônico</p>
 <p>derivado do ácido 2-[4-(2,5-diidrothien-2-ilcarbonil)fenil] propanóico</p>	 <p>Composto 51: {ácido 2-[4-(2,5-diidrothien-2-ilcarbonil)fenil] propanoil} amido etanosulfônico</p>
 <p>derivado do ácido 2-(5-benzoiltien-2-il) propanóico</p>	 <p>Composto 52: ácido [2-(5-benzoiltien-2-il) propanoil]</p>

 <p>derivado do ácido [1-metil-5-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-il] acético</p>	<p>amido etanosulfônico</p>  <p>Composto 53: ácido {[[1-metil-5-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-il] acetil] amido} etanosulfônico</p>
 <p>derivado do ácido [1-(4-clorofenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il] acético</p>	 <p>Composto 54: ácido {[[1-(4-clorofenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il] acetil] amido} etanosulfônico</p>
 <p>derivado do ácido [1-(4-clorofenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il] acético</p>	 <p>Composto 55: ácido {[[1-(4-clorofenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il] acetil] amido} etanosulfônico</p>
 <p>derivado do ácido 2-((5H-cromeno[2,3-b]piridin-7-il) propanoico</p>	 <p>Composto 56: ácido 2-((5H-cromeno[2,3-b]piridin-7-il) propanoil] amido} etanosulfônico</p>
 <p>derivado do ácido 4-((1,1'-bifenil-4-il)-4-oxobutanóico</p>	 <p>Composto 57: ácido 4-((1,1'-bifenil-4-il)-4-oxobutanóil] amido} etanosulfônico</p>

 <p>derivado do ácido 1,1'- bifenil-4-il acético</p>	 <p>Composto 58: ácido [(1,1'- bifenil-4-il acetil) amido] etanosulfônico</p>
 <p>derivado do ácido 3-(4,5- difenil-1,3-oxazol-2- il)propanóico</p>	 <p>Composto 59: ácido 3-[[4,5- difenil-1,3-oxazol-2- il)propanoil] amido] etanosulfônico</p>
 <p>derivado do ácido 2-[4-(1-oxo- 1,3-diidro-2H-isoindol-2- il)fenil] propanóico</p>	 <p>Composto 60: ácido 2-[[[4-(1- oxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il) fenil] propanoil] amido] etanosulfônico</p>
 <p>derivado do ácido [4-(4- clorofenil)-2-fenil-1,3- tiazol-5-il] acético</p>	 <p>Composto 61: ácido 4-[[[4- clorofenil)-2-fenil-1,3-tiazol- 5-il] acetil] amido] etanosulfônico</p>

 <p>derivado do ácido [4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-il] acético</p>	 <p>Composto 62: ácido 4-{{{(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-il] acetil] amido} etanosulfônico</p>
 <p>derivado do ácido 2-(6-metoxi-2-naftil) propanóico</p>	 <p>Composto 63: ácido 2-{{[2-(6-metoxi-2-naftil) propanoic] amido} etanosulfônico</p>
 <p>derivado do ácido [1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético</p>	 <p>Composto 64: ácido [1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amido} etanosulfônico</p>
 <p>derivado do ácido {5-metoxi-2-metil-1-[(2E)-3-fenilprop-2-enil]-1H-indol-3-il} acético</p>	 <p>Composto 65: ácido {[5-metoxi-2-metil-1-[(2E)-3-fenilprop-2-enil]-1H-indol-3-il) acetil] amido} etanosulfônico</p>

 <p>derivado do ácido {[1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1<i>H</i>-indol-3-il]acetil} oxi) acético</p>	 <p>Composto 66: ácido {[5-metoxi-2-metil-1-[(2<i>E</i>)-3-fenilprop-2-enoil]-1<i>H</i>-indol-3-il) acetil] amido} etanosulfônico</p>
 <p>derivado do ácido (1,8-dietil-1,3,4,9-tetraidrofurano[3,4-<i>b</i>]indol-1-il) acético</p>	 <p>Composto 67: ácido {[1,8-dietil-1,3,4,9-tetraidrofurano[3,4-<i>b</i>]indol-1-il) acetil] amido} etanosulfônico</p>
 <p>derivado do ácido {(1<i>E</i>)-5-fluor-2-metil-1-[4-(metilsulfinil) benzilideno]-1<i>H</i>-inden-3-il} acético</p>	 <p>Composto 68: ácido {[(1<i>E</i>)-5-fluor-2-metil-1-[4-(metilsulfinil) benzilideno]-1<i>H</i>-inden-3-il) acetil] amido} etanosulfônico</p>
 <p>derivado do ácido 2-(6-cloro-9<i>H</i>-carbazol-2-il) propanoico</p>	 <p>Composto 69: ácido 2-[(6-cloro-9<i>H</i>-carbazol-2-il) propanoil] amido} etanosulfônico</p>

Os compostos da presente invenção possuem atividade antiinflamatória do tipo não esteroidal, atividade

antipirética, analgésica e anti-agregante plaquetária e são úteis como adjuvantes no tratamento de processos inflamatórios como a artrite reumatóide, colite ulcerativa, doença de Chron e outras doenças inflamatórias ou decorrentes deste processo, como por ex. doenças neurodegenerativas como a Doença de Alzheimer, com potencial mínimo de irritação gástrica.

Particularmente com relação à colite ulcerativa e doença de Chron, os compostos da presente invenção provêm atividade antiinflamatória e antioxidante gastrintestinal.

Tendo em vista que a taurina encontra-se em altas concentrações em cérebros jovens e diminui com o envelhecimento, e sendo o processo inflamatório uma das causas da formação da placa amilóide em Doença de Alzheimer, os compostos da presente invenção podem ser úteis para a prevenção/tratamento desta doença, visto que a taurina, por si só, aumenta a capacidade de aprendizado, em animais idosos (El Idrissi, A. Taurine improves learning and retention in aged mice. Neuroscience Letters, 2008 DOI 10.1016/J.neulet 2008.02.070).

Os compostos da presente invenção são preparados por um processo que compreende a reação da taurina com uma substância tendo atividade antiinflamatória não esteroideal (AINE), na presença de um catalisador apropriado, para possibilitar a formação de uma ligação amida direta ou por intermédio de um agente espaçante entre a taurina e o componente AINE.

A substância tendo atividade antiinflamatória não esteroidal pode ser selecionada do grupo consistindo dos seguintes AINEs: salicilatos, pirazolonas e análogos, derivados indolacéticos, derivados arilacéticos, derivados arilpropiónicos, oxicams e fenamatos. O AINE do grupo dos salicilatos pode ser escolhido dentre: clonixinato de lisina, benorilato, diflunisal, etersalato e salsalato. O AINE do grupo das pirazolonas e análogos pode ser escolhido dentre: fenilbutazona, oxifembutazona, aminofenazona, bumadizona, feprazona, nifenazona e sixibutazona. O AINE do grupo dos derivados indolacéticos pode ser escolhido dentre: acematacina, glucametacina, indometacina, proglumetacina, oxametacina, sulindac e tolmetin. O AINE do grupo dos derivados arilacéticos pode ser escolhido dentre: aceclofenaco, diclofenaco, fentiazaco e nabumetona. O AINE do grupo dos derivados arilpropiónicos pode ser escolhido dentre: butibufeno, fenbufeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, ibuproxam, cetoprofeno, naproxeno, loxoprofeno, panoprofeno oxaprozina e tiaprofeno. O AINE do grupo dos oxicams pode ser escolhido dentre: droxicam, meloxicam, piroxicam e tenoxicam. O AINE do grupo dos fenamatos pode ser escolhido dentre: ácido meclofenâmico, ácido mefenâmico, ácido tolfenâmico e ácido niflúmico.

Preferencialmente, o processo da presente invenção para obtenção dos compostos da invenção é do tipo latenciação, no qual é realizada uma modificação química em um composto biologicamente ativo para formar um novo composto, o qual *in vivo* liberará o composto ou fármaco

matriz. Latenciação de um fármaco é sinônimo de planejamento de pró-fármacos.

Entretanto, vale observar que o mecanismo de ação dos compostos da presente invenção não está completamente elucidado e, assim, não há como afirmar que os ditos
5 compostos correspondem a pró-fármacos ou são novas entidades químicas. Em outras palavras, os compostos da presente invenção podem apresentar, também, atividade sem a quebra do pró-fármaco *in vivo*, podendo, portanto,
10 apresentar atividade *per se*. De fato, comparando-se os ensaios de gastroproteção, mais adiante providos no presente relatório descritivo, realizados com os compostos da invenção e as suas misturas físicas com AINEs não específicos e específicos (para inibição de COX-2)
15 conhecidos, foi surpreendentemente observado que os compostos da presente invenção não apresentaram lesão gástrica, mantiveram a potência antiinflamatória e apresentaram segurança superior aos padrões (baseados nos AINEs matriz), como mostrado nas Figuras 1 a 4.

20 Mais precisamente, o processo da presente invenção compreende a reação de um AINE selecionado das substâncias antiinflamatórias como aqui definidas (fármaco matriz) com o aminoácido etano-sulfônico (taurina), na presença de um catalisador apropriado, em meio solvente orgânico.

25 O catalisador utilizado no processo da presente invenção pode ser qualquer catalisador usado comumente em processos de latenciação. Podem ser citados como preferidos os seguintes catalisadores: dietilcianofosfonato, 1-hidroxibenzotriazol, carbodiimidás, trietiamina, imidazol,

pirazol, 1,2,4-triazol, 4-dimetil aminopiridina, piridina e semelhantes.

Mais preferencialmente, de acordo com o processo da presente invenção, é utilizado o DEPC
5 (dietilcianofosfonato).

O processo da presente invenção é realizado, de preferência, na presença de um solvente orgânico. São preferidos os seguintes solventes: acetona, tetraidrofurano (THF) ou dimetilformamida (DMF).

10 A reação pode ser realizada a temperatura ambiente, em meio fortemente alcalino por até 2 horas. De modo preferido, o precipitado formado é purificado por qualquer técnica conhecida do estado da técnica para a obtenção do composto da invenção dentro das especificações exigidas
15 pela legislação vigente para utilização na preparação de medicamento para uso humano ou veterinário, tal como o $C_{15}H_{23}NO_4S$ (concretização correspondente ao Exemplo 1) $C_{16}H_{19}NO_5S$ (concretização correspondente ao Exemplo 2); $C_{21}H_{21}ClN_2O_6S$ (concretização correspondente ao Exemplo 3).

20 Os compostos da invenção são utilizáveis na preparação de medicamentos antiinflamatórios na forma de composições farmacêuticas sólidas, líquidas, suspensões sólido-líquido ou sólido-gás (por exemplo, aerossóis), pomadas, géis, adesivos e demais formas farmacêuticas de antiinflamatórios
25 de uso sistêmico ou aplicação local adequada. São preferidas as formas farmacêuticas sólidas, aerossóis, pomadas e géis contendo os compostos da presente invenção. Como formas farmacêuticas sólidas, podem ser citadas os

comprimidos, cápsulas, pílulas e semelhantes. As formas sólidas também podem ser do tipo de liberação rápida, controlada ou prolongada. Na medida em que os compostos derivados da taurina da presente invenção são facilmente solúveis, as formas injetáveis são também preferidas, de acordo com a invenção.

No caso dos injetáveis, os compostos derivados de taurina da presente invenção podem ser administrados por via parenteral, incluindo a endovenosa (ou intravenosa), a muscular, a subcutânea e a intradérmica. Para a administração subcutânea ou intravenosa, a composição farmacêutica da invenção pode estar na forma de solução, suspensão ou emulsão, incluindo substâncias tipicamente usadas em tais preparações, tais como, solubilizantes, emulsionantes ou outros aditivos. Os solventes adequados são água, solução salina fisiológica ou álcoois, por exemplo, etanol, propanol, glicerol, e, adicionalmente, soluções de açúcar, tal como soluções de glicose ou manitol, ou misturas de ditos solventes.

As composições farmacêuticas da invenção também podem estar na forma de aerossóis, tais como, soluções, suspensões ou emulsões do ingrediente ativo em um solvente farmaceticamente aceitável, tal como, por exemplo, etanol ou água ou suas misturas. Ainda podem estar presentes aditivos tais como, tensoativos, emulsificantes, estabilizantes e propelentes.

As composições farmacêuticas da presente invenção compreendem: (a) pelo menos um dos compostos de fórmula geral (I), (b) opcionalmente, pelo menos um princípio ativo

apropriado para o tratamento de uma condição médica envolvendo um distúrbio inflamatório e (c) um veículo ou um excipiente farmacêuticamente aceitável.

O termo veículo ou excipiente farmacêuticamente
5 aceitável tem a intenção de significar qualquer substância ou substâncias inertes usadas como veículo ou diluente para qualquer um dos princípios ativos da composição da presente invenção.

No caso de a forma farmacêutica da composição da
10 invenção ser comprimido, ela pode incluir um ou mais veículos, excipientes e/ou aditivos selecionados do grupo consistindo de diluentes, desintegrantes, ligantes, corantes e agentes flavorizantes. O diluente pode ser um ou mais entre carbonato de cálcio, fosfato dibásico de cálcio,
15 fosfato tribásico de cálcio, sulfato de cálcio, celulose microcristalina, celulose pulverulenta, dextratos, dextrinas, excipientes de dextrose, frutose, caulim, lactitol, lactose, manitol, sorbitol, amido, amido pré-gelatinizado, sacarose, açúcar compressível e açúcar de
20 confeitiro, e em particular pode ser lactose. O ligante pode ser um ou mais entre metilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropil metilcelulose, polivinilpirrolidona, gelatina, goma arábica, etilcelulose, álcool polvinílico, pululana, amido pré-gelatinizado, agar,
25 tragacanta, derivados de ácido alginico e propileno glicol, e alginato, e em particular pode ser polivinilpirrolidona. O desintegrante pode ser um ou mais entre hidroxipropilcelulose substituída de baixo peso molecular, carboximetil celulose, carboximetil celulose de cálcio,

carboximetil celulose de sódio, croscarmelose de sódio, amido, celulose cristalina, hidroxipropil amido, e amido parcialmente pré-gelatinizado.

As composições farmacêuticas da presente invenção
5 podem ser preparadas por processos conhecidos do estado da técnica.

Deve ser entendido que os exemplos e concretizações aqui descritas são somente para finalidade ilustrativa e que várias modificações ou mudanças, à luz das mesmas,
10 serão sugestivas aos especialistas na técnica e devem estar incluídas dentro do espírito e alcance desta descrição e escopo das reivindicações que a acompanham. Todas as publicações, patentes e pedidos de patente aqui citados estão incorporados a título de referência em sua
15 integralidade e para todos os propósitos.

Os compostos da invenção são preparados preferencialmente através de um processo de latenciação com o uso de um catalisador apropriado. A seguir é provido um procedimento geral que pode ser empregado para obtenção dos
20 pró-fármacos compreendendo um primeiro componente correspondente a um AINE e um segundo componente correspondente à taurina, sendo ditos primeiro e segundo componentes ligados, diretamente ou por meio de um agente espaçante, através de uma ligação amida. Portanto, o
25 procedimento geral, descrito a seguir, pode ser usado para preparar qualquer um dos 70 compostos preferidos da invenção apresentados na Tabela 1.

Procedimento Geral para Obtenção das Amidas (Derivados da Taurina) de Acordo com a Presente Invenção

Um equivalente do composto ácido (AINE) é solubilizado em DMF previamente seca sob peneira molecular. Adiciona-se
5 sequencialmente, em banho de gelo, 1,2 equivalentes de dietilcianofosfonato (DEPC), 2 equivalentes de taurina e 11 equivalentes de trietilamina previamente seca sob peneira molecular. A reação é mantida por 2 horas sob agitação a temperatura ambiente.

10 Ao final da reação, o excesso de base é removido através de arraste por nitrogênio, e o solvente restante é eliminado por evaporação à pressão reduzida. O resíduo obtido é adicionado, em pequenas porções, sobre uma solução aquosa saturada e gelada de NaHCO₃. O precipitado formado é
15 recolhido por filtração, lavado com pequena porção de água gelada e seco sob pentóxido de fósforo. A massa seca obtida é triturada sob THF sendo o resíduo sólido filtrado e seco.

Exemplo 1: Síntese do ácido 2-{{2-(4-isobutilfenil) propanoil} amido} etanosulfônico}} (Composto 27) (Composto
20 Derivado de Ibuprofeno e Taurina)

Um grama de ibuprofeno é solubilizado em DMF previamente seca sob peneira molecular. Adiciona-se sequencialmente, em banho de gelo, 0,9 ml de dietilcianofosfonato (DEPC), 1,212 g de taurina e 7,8 mL de
25 trietilamina previamente seca sob peneira molecular. A reação é mantida por 2 horas sob agitação a temperatura ambiente.

Ao final da reação, o excesso de base é removido através de arraste por nitrogênio, e o solvente restante é eliminado por evaporação à pressão reduzida. O resíduo obtido é adicionado, em pequenas porções, sobre uma solução aquosa saturada e gelada de NaHCO₃. O precipitado formado é recolhido por filtração, lavado com pequena porção de água gelada e seco sob pentóxido de fósforo. A massa seca obtida é triturada sob THF sendo o resíduo sólido filtrado e seco, com rendimento calculado de cerca de 90% (analisado por cromatografia líquida de alta eficiência - CLAE).

O estudo de comprovação estrutural do produto purificado forneceu o resultado da Tabela 2.

Tabela 2: Caracterização estrutural do Composto resultante da reação de taurina com ibuprofeno (Composto 27)

Grupo	¹ H	¹³ C	HMBC
1	---	135,58	---
2	2H; 7,17 d (J=8,1 Hz)	129,42	45,45; 127,69; 139,60
3	2H; 7,05 d (J=8,1 Hz)	127,69	44,70; 45,45; 129,42; 139,60
4	---	139,60	---
-CH- (A)	1H; 3,46 q (J=7,1 Hz)	45,45	19,12; 127,69; 139,60; 173,60
-CH- (B)	1H; 1,79 hep (J=6,9 Hz)	30,05	22,80; 44,70; 139,60
-CH ₃ (A)	3H; 1,28 d (J=7,1 Hz)	19,12	45,45; 139,60; 173,60
-CH ₃ (B)	6H; 0,84 d (J=6,9 Hz)	22,80	30,05; 44,70
-CH ₂ -Ar	2H; 2,39 d (J=7,3)	44,70	22,80; 30,05; 129,42; 139,60

C=O	---	173,60	---
NH	1H; 7,81 t (J=5,3 Hz)	---	36,60; 173,60
NH-CH2-	2H: 3,26	36,60	50,98; 173,60
-CH2-SO ₃ Na	2H; 2,49	50,98	36,60

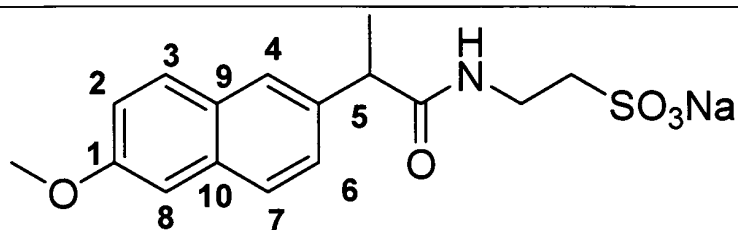
Exemplo 2: Síntese do ácido 2-{{[2-(6-metoxi-2-naftil) propanoil] amido} etanosulfônico (Composto 63)

Um grama de naproxeno é solubilizado em DMF previamente seca sob peneira molecular. Adiciona-se
 5 sequencialmente, em banho de gelo, 0,8 ml de dietilcianofosfonato (DEPC), 1,085 g de taurina e 7,0 mL de trietilamina previamente seca sob peneira molecular. A reação é mantida por 2 horas sob agitação a temperatura ambiente.

10 Ao final da reação, o excesso de base é removido através de arraste por nitrogênio, e o solvente restante é eliminado por evaporação à pressão reduzida. O resíduo obtido é adicionado, em pequenas porções, sobre uma solução aquosa saturada e gelada de NaHCO₃. O precipitado formado é
 15 recolhido por filtração, lavado com pequena porção de água gelada e seco sob pentóxido de fósforo. A massa seca obtida é triturada sob THF sendo o resíduo sólido filtrado e seco, com rendimento calculado de cerca de 90% (analisado por CLAE).

20 Após a purificação do produto o estudo de comprovação estrutural forneceu o resultado da Tabela 3.

Tabela 3: Caracterização estrutural do Composto resultante da reação de taurina com naproxeno (Composto 63)



ácido 2-([2-(6-metoxi-2-naftil) propanoil] amido) etanosulfônico

Grupo	¹ H	¹³ C	HMBC
1	---	157,75	---
2	1H; 7,12 dd (J=9,0 e 1,7 Hz)	119,1	106,46; 129,31; 157,75
3	1H; 7,76 d (J=9,0 Hz)	130,23	125,88; 129,31; 133,85; 157,75
4	1H; 7,68 sl	125,88	45,8; 127,31; 130,23; 133,85
5	---	138,28	---
6	1H; 7,40 d (J=8,5 Hz)	127,31	45,8; 106,46; 125,88; 133,85
7	1H; 7,72 d (J=8,5 Hz)	128,8	129,31; 138,28
8	1H; 7,25 sl	106,46	119,1; 128,8; 157,75
9	---	129,31	---
10	---	133,85	---
CH ₃ -O-	3H; 3,84 s	65,36	106,46; 157,75;
CH ₃ -	3H; 1,38 d (J=6,95 Hz)	18,70	45,8; 138,28; 173,70
CH-	1H; 3,64 q (J=7,0 Hz)	45,8	18,70; 125,88; 133,85; 138,28; 173,70
C=O	---	173,70	---
NH	1H; 7,88 t (J=5,5 Hz)	---	36,3; 173,70
NH-CH ₂ -	2H; 3,26	36,3	51,05; 173,70
-CH ₂ -SO ₃ Na	2H; 2,49	51,05	36,3

Exemplo 3: Síntese do ácido 2-([4-clorobenzamida-5-metoxi-2-metil-indol) 3-acetil] amido) etanosulfônico (Composto 64)

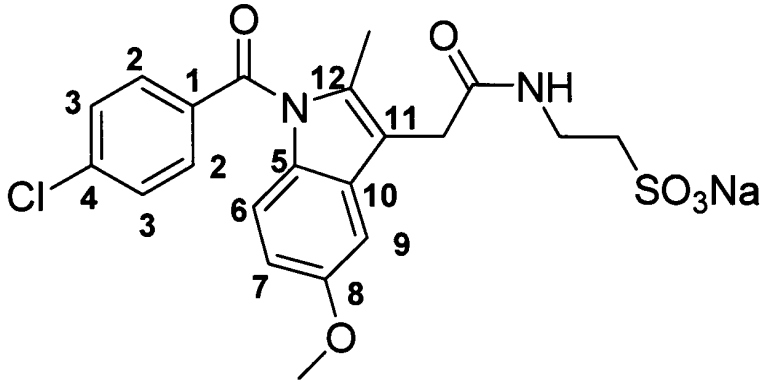
Um grama de indometacina é solubilizado em DMF
5 previamente seca sob peneira molecular. Adiciona-se
sequencialmente, em banho de gelo, 0,5 ml de
dietilcianofosfonato (DEPC), 0,700 g de taurina e 4,5 mL de

triethylamina previamente seca sob peneira molecular. A reação é mantida por 2 horas sob agitação a temperatura ambiente.

Ao final da reação, o excesso de base é removido através de arraste por nitrogênio, e o solvente restante é eliminado por evaporação à pressão reduzida. O resíduo obtido é adicionado, em pequenas porções, sobre uma solução aquosa saturada e gelada de NaHCO₃. O precipitado formado é recolhido por filtração, lavado com pequena porção de água gelada e seco sob pentóxido de fósforo. A massa seca obtida é triturada sob THF sendo o resíduo sólido filtrado e seco, com rendimento calculado de cerca de 90% (analisado por CLAE).

Após a purificação do produto o estudo de comprovação estrutural forneceu o resultado da Tabela 4.

Tabela 4: Caracterização estrutural do Composto resultante da reação de taurina com indometacina (Composto 64)

			
ácido 2-([4-clorobenzamida-5-metoxi-2-metil-indol] 3-acetil) amido) etanosulfônico			
Grupo	1H	13C	HMBC
1	---	129,5	---

2	2H; 7,75 d (J=8,2 Hz)	134,95	131,95; 138,23; 168,7
3	2H; 7,62 d (J=8,2 Hz)	131,95	129,5; 134,95; 138,23; 168,7
4	---	138,23	---
5	---	130,9	---
6	1H; 7,03 d (J=9,0Hz)	119,32	101,7; 130,9; 156,32
7	2H; 6,70 dd (J=9,0 e 2,3 Hz)	102,16	102,16; 130,9; 156,32
8	---	156,32	---
9	1H; 7,06 d (J=2,3 Hz)	101,7	114,7; 130,9; 156,32
10	---	114,7	---
11	---	129,5	---
12	---	136,1	---
C=O	---	168,7	---
-CH ₃	3H; 2,15 s	14,0	114,7; 119,32; 136,1; 169,35
-O-CH ₃	3H; 3,76 s	65,2	156,32
-CH ₂ -C=O	3,48 s *	55,9	114,7; 130,9; 136,1; 169,35
-C=ONH	---	169,35	---
NH	1H; 7,88 t (J=5,2 Hz)	---	169,35; 35,9
NH-CH ₂ -	2H; 3,32 t (J=5,4 Hz)	35,9	169,35
-CH ₂ -SO ₃ Na	2H; 2,53 t (J=6,65 Hz)	51,03	35,9

Exemplo 4: Ensaio biológico

Uma vez que a taurina possui a capacidade de inibir iNOS presente nos macrófagos do processo inflamatório, o objetivo deste estudo foi o de verificar se a ligação do componente antiinflamatório do grupo dos AINEs à taurina provocaria alteração nesta atividade, isto é, se a capacidade da taurina de inibir iNOS seria diminuída não possuindo, portanto, mais atividade antiinflamatória.

O ensaio utilizou a produção máxima de óxido nítrico (macrófagos estimulados com LPS), por método indireto de detecção de nitrito (NO₂⁻) como controle positivo, e no

controle negativo foi utilizada aminoguanidina, um falso substrato enzimático, tendo sido observado que a produção de óxido nítrico foi totalmente inibida.

Os resultados demonstraram que os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) não possuem atividade de inibir NOS, uma vez que a produção de NO se igualou ao controle positivo (LPS).

Os resultados obtidos com o uso dos compostos da presente invenção mostraram-se ativos na produção de NO, similarmente à da taurina, sugerindo que a ligação dos AINEs à taurina não modificou esta atividade.

Estes resultados sugerem que os compostos derivados de taurina da presente invenção podem tanto sofrer hidrólise e liberação da taurina durante o período do experimento (24 horas), bem como apresentar atividade "per se", não sendo portanto, pró-fármacos e sim análogos (híbridos).

Para comprovar o fato de que a diminuição da produção de NO não decorreu por morte celular, foi realizado o teste da viabilidade celular usando os compostos da invenção quando foi, então, possível comprovar a validade do experimento anterior.

Desta forma, foram realizados testes "in vivo", mais adiante descritos, e, após a realização do edema de pata, foram administrados os compostos; $C_{16}H_{19}NO_5S$ (exemplo 2); $C_{21}H_{21}ClN_2O_6S$ (exemplo 3); $C_{15}H_{23}NO_4S$ (exemplo 1) que mostraram possuir atividade antiinflamatória com doses de 44 mg/kg; 130 mg/Kg e 182 mg/Kg respectivamente.

Os experimentos foram realizados conforme experimentos equimolares para os produtos de modificação molecular descritos por BANDARAGE et al. (BANDARAGE et al. "Nitrosothiol esters of diclofenac: Synthesis and pharmacological characterization as gastrointestinal-sparing prodrugs", Journal of Medicinal Chemistry, v.43, p. 4005-16, 2000); BANOGLU, et al. (BANOGLU, et al. "Amide derivatives of [6-(5-Methyl-3phenylpyrrole-1-yl)-3-(2H)-pyridazinone-2-yl] acetic acids as potential analgesic and anti-inflammatory compounds", Archives of the Pharmacy and Pharmaceutical Medicinal Chemistry, v.337, p. 7-14, 2004); RANATUNG, et al. (RANATUNG, et al. "Synthesis and anti-inflammatory activity of series of *N*-substituted naproxen glycolamides: Nitric oxide-donor naproxen prodrugs", Bioorganic and Medicinal Chemistry, v. 14, p. 2589-99, 2006); ÖZTÜRK, G. et al. (ÖZTÜRK, G. et al. "New analgesic and antiinflammatory agents 4(1H)-pyridinone derivatives", Europe Journal Medicinal Chemistry, v. 37, n.10 p. 829-34, 2002); LOLLI, et al. (LOLLI, et al. "A new class of ibuprofen derivatives with reduced gastrototoxicity", Journal of Medicinal Chemistry, v. 44, p. 3463-68, 2001). Além desses, foi realizado o teste de edema de pata utilizando taurina como controle de seus derivados, na dose de 10 mg/Kg segundo HIRATA, T. et al. (HIRATA, T. et al. "Cyclo-oxygenase isozymes in mucosal ulcerogenic and functional responses following barrier disruption in rat stomachs", British Journal of Pharmacology, v. 122, p. 447-54, 1997).

Delineamento experimental

Para comprovação da atividade biológica dos compostos da presente invenção, foram testes realizados segundo o modelo farmacológico de edema de pata em ratos Wistar usando grupos de seis animais. Foi verificado que, nas concentrações referidas, mediante doses equimolares aos compostos descritos nos artigos acima citados, como fármacos de referência, houve diminuição do processo inflamatório com o uso dos compostos a invenção.

Os compostos da presente invenção foram administrados 1 (uma) hora antes da inoculação do agente irritante, carragenina nas patas dos animais, com auxílio de cânula de gavagem, por via oral, utilizando como solvente água. O acompanhamento da inflamação e da atividade antiinflamatória dos compostos da invenção foi realizado através de medições da espessura, em milímetros, da pata do rato.

O grupo controle recebeu por via subplantar, nas patas posteriores, o agente químico irritante, carragenina, e, por via oral, solução salina. A taurina, o ibuprofeno, o naproxeno e a indometacina foram administrados por via oral a outros grupos de animais (controles positivos), 60 minutos antes da carragenina (subplantar). Outros grupos de animais receberam os derivados de taurina da presente invenção (concretizações correspondentes aos Exemplos 1, 2 e 3, respectivamente - via oral), 60 minutos antes da carragenina (subplantar).

As patas posteriores foram medidas antes dos tratamentos e de hora em hora, por 6 horas após a administração da carragenina, através de espessímetro, para determinação dos volumes das mesmas (em mm). Os resultados foram expressos pela diferença entre as leituras das patas antes e após os tratamentos.

Como evidenciado pelas Figuras 1-4, após 6 horas da administração, os compostos da invenção propiciaram atividade antiinflamatória estatisticamente equipotente relativa aos respectivos fármacos matriz.

Exemplo 5: Toxicidade aguda (Dose Única) (DL50)

A dose letal 50 é diferenciada dependendo do tipo de AINE empregado. Para o derivado de ibuprofeno (composto 27), a DL₅₀ é de 1050 mg/Kg; para o derivado de naproxeno (composto 63), a DL₅₀ é de 1234 mg/Kg (ver MERK INDEX, 2006 - 14^oed.). Com base nestes dados, os experimentos sobre o desempenho dos compostos da invenção com relação à toxicidade aguda foram realizados com doses de 1.000 mg/kg e 1.500 mg/kg.

A administração da dose de 1.000 mg/kg de cada um dos compostos 27 (produto de síntese da taurina com ibuprofeno), 63 (produto de síntese da taurina com naproxeno) e 64 (produto de síntese da taurina com indometacina) da invenção (correspondentes às concretizações dos exemplos 1, 2 e 3) foi verificado que: (i) no grupo que recebeu o composto 27, não houve mortes em nenhuma das doses testadas, apresentando valores acima dos descritos para o ibuprofeno, em ensaio de toxicidade por

via oral ($DL_{50} = 1050$ mg/Kg); (ii) no grupo que recebeu o composto 63, na dose de 1000 mg/Kg todos os animais sobreviveram, e na dose de 1500 mg/Kg houve apenas 17% de óbito, o que é superior aos dados encontrados na literatura para o naproxeno ($DL_{50} = 1234$ mg/Kg); e (iii) no grupo que recebeu o composto 64, na dose de 1000 mg/ Kg, nenhum animal morreu e na dose de 1500 mg/ Kg, 66% da população sobreviveu ao ensaio de toxicidade.

Delineamento experimental:

10 Foram utilizadas ratas fêmeas *Wistar* pesando entre 200 e 250 g. O grupo controle recebeu somente solução salina. Foram administradas doses de 1.000 e, alternativamente, de 1.500 mg/kg, via gavagem, a todos os grupos estudados.

15 Após quatorze (14) dias da administração e observação quanto aos sinais tóxicos de caráter geral, efeitos sobre locomoção, comportamento, respiração, número de mortos e forma de ocorrência, os animais sobreviventes sofreram eutanásia em CO_2 e tiveram seus órgãos como coração, pulmão, rins, fígado e estômagos removidos e pesados. Para 20 análise dos resultados também foram considerados os pesos corporais.

A diferença de peso nos órgãos (rins, coração e fígado) dos animais testados para os três compostos da invenção é mostrada nas Figuras 4 a 9, sendo possível 25 observar que os resultados, em termos de peso, com a administração dos compostos 28, 64 e 65 da invenção aproximam-se substancialmente daqueles obtidos com os animais controle.

Exemplo 6: Ulcerogênese gástrica

A ulcerogênese gástrica foi verificada nos mesmos animais dos grupos utilizados para o modelo de edema de pata.

5 Após as 6 horas das leituras das patas, os animais sofreram eutanásia em CO₂, e tiveram seus estômagos removidos, abertos no sentido da maior curvatura e lavados com solução salina. Em todos os experimentos os grupos eram formados de 6 animais, sendo mantida a atividade
10 terapêutica desejada, com a ausência de lesões gástricas, e após os ensaios de DL₅₀, concluiu-se a segurança dos derivados de taurina da presente invenção. Vale observar, ainda, que outros órgãos, tais como o pulmão e o intestino, bem como a integridade macroscópica dos demais órgãos se
15 mantiveram preservados.

Delineamento experimental

Através da exposição da mucosa, foi observada sua coloração e integridade. No caso da existência de lesões, estas foram contadas e medidas, segundo o índice de
20 ulcerogênese gástrica (I.U.G.), que obedece a critérios numéricos para a classificação das lesões da mucosa gástrica: (lesões < 1mm = 1 ; 1,5 à 2,5 mm = 2 ; 2,5 à 3,5 mm = 3, 3,5 à 4,5 mm = 4 e > 4,5 mm = 5). Os resultados obtidos foram reportados como médias \pm E. P. M. Os
25 resultados do experimento de lesão relativos à administração dos compostos da presente invenção (concretizações correspondentes aos Exemplos 1, 2 e 3) não foram perceptíveis macroscopicamente e nem

microscopicamente (640 X), sendo reportados como índice de lesão de valor 0 (zero). Adicionalmente, com a administração desses compostos da invenção, não foram observadas alterações da mucosa. A Figura 10 evidencia esse resultado surpreendente da não lesão gástrica na atividade antiinflamatória dos compostos da invenção.

Todos os AINEs apresentaram um índice de lesão máximo, com valor estipulado em 5 (cinco), formando lesões com pontos hemorrágicos. Vale observar que, para o grupo de animais de administração de ibuprofeno, os seus estômagos apresentaram alteração da coloração da mucosa, ao contrário do seu derivado correspondente (composto 27), que não apresentou nenhuma alteração na coloração da mucosa, mantendo a integridade da mesma.

Em todas as associações a redução da área de lesão foi acompanhada por inalteração da mucosa gástrica ou de pontos hemorrágicos.

Sem pretender explicar o porquê dos ótimos resultados das modificações moleculares em antiinflamatórios com a introdução de transportador como obtidas pelos compostos da presente invenção, as vantagens apresentadas por estes podem ser atribuídas, com relação aos testes de ulcerogênese, ao perfil de liberação diferenciado e aperfeiçoado ou atividade *per si* como mostrado na Figura 10.

É interessante observar que, na primeira hora de experimentação, no teste de edema de pata, a atividade antiinflamatória dos compostos da invenção se apresentou

inferior em comparação com a dos fármacos matriz, tendência
essa que foi totalmente revertida como mostram as Figuras
1-3. Embora não se possa limitar o significado desses
resultados a uma explicação teórica, pode-se dizer que o
5 processo de latenciação explicaria esse comportamento dos
compostos da presente invenção, ou seja, atividade moderada
no início (após a administração), com a obtenção de valores
inferiores de atividade antiinflamatória e, no final,
respostas semelhantes às dos respectivos fármacos matrizes,
10 com a vantagem da redução drástica das lesões gástricas.
Entretanto, assim como a aspirina, os mesmos poderiam
também, apresentar atividade como análogos estruturais e
incluindo seus metabólitos.

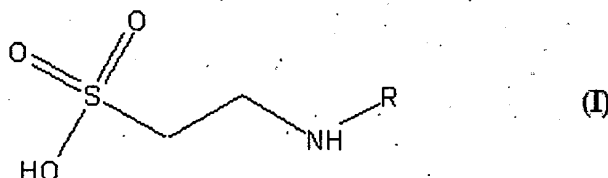
Todos os resultados foram submetidos ao teste de
15 homogeneidade de variância (Teste de Levene para certificar
homogeneidade). Os resultados com p não significativo
(acima de 0,05), foram posteriormente submetidos à Análise
de Variância (ANOVA), seguido pelo teste de comparações
múltiplas (análises post hoc) como o teste de Newman -
20 Keuls; e somente foram considerados os valores de p quando
se apresentaram iguais ou inferiores a 0,05,.

Todas as publicações e pedidos de patente mencionados
na descrição são indicativos do nível daqueles
especialistas na técnica à qual a invenção se refere. Todas
25 as publicações e pedidos de patente são aqui incorporados a
título de referência na mesma extensão como se cada
publicação individual ou cada pedido de patente fosse
especificamente e individualmente indicado para ser
incorporado a título de referência.

Apesar de a invenção precedente ter sido descrita em alguns detalhes por meio de ilustração e exemplos para finalidade de clareza e entendimento, ficará óbvio que certas mudanças e modificações podem ser praticadas dentro
5 do escopo das reivindicações que acompanham esta descrição.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto derivado da taurina caracterizado por ter a Fórmula (I):



5 sendo R selecionado do grupo de moléculas com atividade antiinflamatória não esteroideal.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo fato de que dita molécula, com atividade antiinflamatória é selecionada do grupo compreendendo os
10 AINES: salicilatos, pirazolonas e análogos, derivados indolacéticos, derivados arilacéticos, derivados arilpropionicos, oxicams e fenamatos.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo fato de que dito composto é selecionado do grupo
15 consistindo de:

- ácido 2-{2-[2-(2,6-diclorofenilamino)fenil]acetamido} etanosulfônico - Composto 1

- ácido 2-[[2-(2,6-dicloro-3-metilfenil)amino] benzoil] amido} etanosulfônico - Composto 2

20 - ácido 2-[[3-(trifluormetil) fenil]amino]nicotinoil] amido} etanosulfônico - Composto 3

- ácido 2-[[2-(2,3-dimetilfenil) amino]benzoil] amido} etanosulfônico - Composto 4

- ácido 2-{{[(2,4-diclorofenoxi) fenil] acetil] amido} etanosulfônico - Composto 5
- ácido 2-{{[(3-cloro-2-metilfenil)amino] benzoil] amido} etanosulfônico - Composto 6
- 5 - ácido 2-{{[(2,3-dimetilfenil) amino]benzoil] amido} etanosulfônico - Composto 7
- ácido 2-{{[(1,2-difenil-hidrazino) carbonil] hexanoil] amido} etanosulfônico - Composto 8
- ácido 4-{{[(4-butil-3,5-dioxo-1,2-difenilpirazolidin-4-il) metoxi]-4-oxobutanoil] amido} etanosulfônico - Composto 9
- 10 - ácido {{[(1,3,4-trifenil-1H-pirazol-5-il)acetil] amido} etanosulfônico - Composto 10
- ácido {{[[3-(4-clorofenil)-1-fenil-1H-pirazol-4-il] acetil] amido} etanosulfônico - Composto 11
- 15 - ácido {{[(1-benzil-1H-indazol-3-il)oxi] acetil] amido} etanosulfônico - Composto 12
- ácido {{[[4-(4-clorofenil)-2-fenil-1,3-tiazol-5-il] acetil] amido} etanosulfônico - Composto 13
- ácido {{[[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il] acetil] amido} etanosulfônico - Composto 14
- 20 - ácido 3-{{[(4,5-difenil-1,3-oxazol-2-il)propanoil] amido} etanosulfônico - Composto 15
- ácido {{[[1-(4-clorofenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il] acetil] amido} etanosulfônico - Composto 16
- 25 - ácido 2- {{[amino-6-benzil-4,5,6,7-tetraidrotieno[2,3-c] piridino-3-carboxilil] amido} etanosulfônico - Composto 17

- ácido {[[2-(aminocarbonil) fenoxi] acetil] amido} etanosulfônico - Composto 18
- ácido [(2,5-diidroxibenzoil) amido] etanosulfônico - Composto 19
- 5 - ácido {[2-(sulfooxi) benzoil] amido} etanosulfônico - Composto 20
- 2-{{(2-hidroxibenzoil)oxi} benzoil} amido} etanosulfônico - Composto 21
- ácido 2-{{(2-feniletil)amino} benzoil} amido} etanosulfônico - Composto 22
- 10 - ácido 5-{{(2-fenil-4,5-diidro-3H-benzo[e]-1H-indol-2-(2-hidroxibenzoil) amido)}} etanosulfônico - Composto 23
- ácido [(2',4'-difluor-4'-hidroxi-1,1'-bifenil-3-carboxilil) amido] etanosulfônico - Composto 24
- 15 - ácido {[[2-(aminocarbonil) fenoxi] acetil] amido} etanosulfônico - Composto 25
- ácido 2-{{[2-(4-isobutilfenil) butanoil] amido} etanosulfônico - Composto 26
- ácido [2-(4-isobutilfenil) propanoil] amido etanosulfônico - Composto 27
- 20 - ácido {2-[4-(tien-2-il-carbonil) fenil] propanoil} amido etanosulfônico - Composto 28
- ácido {2-(3-fenoxifenil) propanoil} amido etanosulfônico - Composto 29
- 25 - ácido [cloro (3-cloro-4-ciclo-hexilfenil) acetil] amido etanosulfônico - Composto 30

- ácido [4-(3-cloro-4-ciclo-hexil fenil)-4-oxobutanoil] amido etanosulfônico - Composto 31
- ácido (6-cloro-5-ciclo-hexilindano-1-carboxil) amido etanosulfônico - Composto 32
- 5 - ácido 2-{4-[(2-metilprop-2-enil) amino] fenil-propanoil} amido etanosulfônico - Composto 33
- ácido [2-(5-benzoiltien-2-il) propanoil] amido etanosulfônico - Composto 34
- ácido (5-benzoil-2,3-diidro-1H-pirrolizino-1-carboxil) amido etanosulfônico - Composto 35
- 10 - ácido {2-[2-(4-fluorfenil)-1,3-benzoxazol-5-il] propanoil} amido etanosulfônico - Composto 36
- ácido {2-[2-(4-clorofenil)-1,3-benzoxazol-5-il] propanoil} amido etanosulfônico - Composto 37
- 15 - ácido [2-(3-benzoilfenil) propanoil] amido etanosulfônico - Composto 38
- ácido [2-(4-imidazo[1,2-a]piridin-2-ilfenil) propanoil] amido etanosulfônico - Composto 39
- ácido {[1-metil-5-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-il] acetil} amido etanosulfônico - Composto 40
- 20 - ácido {[5-(4-clorobenzoil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-2-il] acetil} amido etanosulfônico - Composto 41
- ácido [2-(5-benzoiltien-2-il) propanoil] amido etanosulfônico - Composto 42
- 25 - ácido {2-[3-cloro-4-(2,5-diidro-1H-pirrol-1-il)fenil] propanoil} amido etanosulfônico - Composto 43

- ácido (5-benzoil-2,3-diidro-1*H*-pirrolizino-1-carboxil) amido etanosulfônico - Composto 44
- ácido [(11-oxo-6,11-diidrodi benzo[*b,e*]oxepin -2-il)acetil] amido etanosulfônico - Composto 45
- 5 - ácido [2-(2-fluor-1,1'-bifenil-4-il) propanoil] amido etanosulfônico - Composto 46
- ácido {[4-(aliloxi)-3-clorofenil] acetil} amido etanosulfônico - Composto 47
- ácido {2-[2-(4-clorofenil)-1,3-benzoxazol-5-il] propanoil} amido etanosulfônico - Composto 48
- 10 - ácido {2-[4-(1-oxo-1,3-diidro-2*H*-isoindol-2-il)fenil] propanoil} amido etanosulfônico - Composto 49
- ácido (6-cloro-5-ciclo-hexilindano-1-carboxil) amido etanosulfônico - Composto 50
- 15 - {ácido 2-[4-(2,5-diidotien-2-ilcarbonil)fenil] propanoil} amido etanosulfônico - Composto 51
- ácido [2-(5-benzoiltien-2-il) propanoil] amido etanosulfônico - Composto 52
- ácido {[[1-metil-5-(4-metilbenzoil)-1*H*-pirrol-2-il] acetil] amido} etanosulfônico - Composto 53
- 20 - ácido {[[1-(4-clorofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-il] acetil] amido} etanosulfônico - Composto 54
- ácido {[[1-(4-clorofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-il] acetil] amido} etanosulfônico - Composto 55
- 25 - ácido 2-{{[5*H*-cromeno[2,3-*b*]piridin-7-il) propanoil} amido} etanosulfônico - Composto 56

- ácido 4-{{[(1,1'-bifenil-4-il)-4-oxobutanoil] amido} etanosulfônico - Composto 57
- ácido [(1,1'-bifenil-4-il acetil) amido] etanosulfônico - Composto 58
- 5 - ácido 3-{{[(4,5-difenil-1,3-oxazol-2-il)propanoil] amido} etanosulfônico - Composto 59
- ácido 2-{{[[4-(1-oxo-1,3-diidro-2*H*-isoindol-2-il) fenil] propanoil] amido} etanosulfônico - Composto 60
- ácido 4-{{[[4-clorofenil)-2-fenil-1,3-tiazol-5-il] acetil] amido} etanosulfônico - Composto 61
- 10 - ácido 4-{{[[4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-il] acetil] amido} etanosulfônico - Composto 62
- ácido 2-{{[2-(6-metoxi-2-naftil) propanoil] amido} etanosulfônico - Composto 63
- 15 - ácido [1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]acetil]amido} etanosulfônico - Composto 64
- ácido {[5-metoxi-2-metil-1-[(2*E*)-3-fenilprop-2-enoil]-1*H*-indol-3-il) acetil] amido} etanosulfônico - Composto 65
- ácido {[5-metoxi-2-metil-1-[(2*E*)-3-fenilprop-2-enoil]-1*H*-indol-3-il) acetil] amido} etanosulfônico - Composto 66
- 20 - ácido {[1,8-dietil-1,3,4,9-tetraidrofurano[3,4-*b*]indol-1-il) acetil] amido} etanosulfônico - Composto 67
- ácido {[[1-[(1*E*)-5-fluor-2-metil-1-[4-(metilsulfinil) benzilideno]-1*H*-inden-3-il) acetil] amido} etanosulfônico - Composto 68
- 25

- ácido 2-[[6-cloro-9*H*-carbazol-2-il) propanoil] amido} etanosulfônico - Composto 69.

4. Composto de acordo com a reivindicação 3 caracterizado pelo fato de que dito composto é selecionado do grupo consistindo de: ácido 2-[[2-(4-isobutilfenil) butanoil]amino} etano-sulfônico; ácido 2-[[2-(6-metoxi-2-naftil)propanoil] amino} etano-sulfônico e ácido [1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]acetil]amino} etano-sulfônico.

10 5. Processo de obtenção de um composto derivado da taurina como definido na reivindicação 1 caracterizado pelo fato de compreender a reação da taurina com um composto selecionado do grupo dos antiinflamatórios não esteroidais (AINEs), na presença de um catalisador apropriado, em meio orgânico
15 apropriado para obtenção do dito derivado da taurina.

6. Processo de acordo com a reivindicação 5 caracterizado pelo fato de dito processo ser um processo de latenciação.

7. Processo de acordo com a reivindicação 5 caracterizado pelo fato de que dito composto AINE é selecionado do grupo
20 dos AINEs: salicilatos, pirazolonas e análogos, derivados indolacéticos, derivados arilacéticos, derivados arilpropiônicos, oxicams e fenamatos.

8. Processo de acordo com a reivindicação 7 caracterizado pelo fato de dito composto AINE é selecionado do grupo
25 consistindo de: ácido 2-[2-(2,6-diclorofenilamino)fenil] acético, ácido 2-[(2,6-dicloro-3-metilfenil)amino] benzóico, ácido 2-[[3-(trifluormetil) fenil]amino]nicotínico, ácido 2-[(2,3-dimetilfenil)

amino]benzóico, ácido [2-(2,4-diclorofenoxi) fenil]acético,
 ácido 2-[(3-cloro-2-metilfenil)amino] benzóico, ácido 2-
 [(2,3-dimetilfenil) amino]benzóico, ácido 2-[(1,2-difenil-
 hidrazino). carbonil] hexanóico, ácido 4-[(4-butil-3,5-
 5 dioxo-1,2-difenilpirazolidin-4-il) metoxi]-4-oxobutanóico,
 ácido (1,3,4-trifenil-1H-pirazol-5-il)acético, ácido [3-(4-
 clorofenil)-1-fenil-1H-pirazol-4-il] acético, ácido [(1-
 benzil-1H-indazol-3-il)oxi] acético, ácido [4-(4-
 clorofenil)-2-fenil-1,3-tiazol-5-il] acético, ácido [2-(4-
 10 clorofenil)-1,3-tiazol-4-il] acético, ácido 3-(4,5-difenil-
 1,3-oxazol-2-il)propanóico, ácido [1-(4-clorofenil)-2,5-
 dimetil-1H-pirrol-3-il] acético, ácido 2-amino-6-benzil-
 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c] piridino-3-carboxílico, ácido
 2-(2-hidroxibenzoílico), ácido [2-(aminocarbonil)
 15 fenoxi]acético, ácido 2,5-diidroxibenzóico, ácido 2-
 (acetiloxi) benzóico, ácido 2-(sulfooxi) benzóico, ácido 2-
 [(2-hidroxibenzoil)oxi] benzóico, ácido 2-[(2-
 feniletil)amino] benzóico, ácido 5-[(2-fenil-4,5-diidro-3H-
 benzo[e]-1H-indol-2-(2-hidroxibenzóico), ácido 2',4'-
 20 difluor-4-hidroxi-1,1'-bifenil-3-carboxílico, ácido [2-
 (aminocarbonil) fenoxi]acético, ácido 2-(4-isobutilfenil)
 butanóico, ácido 2-(4-isobutilfenil) propanóico, ácido 2-
 [4-(tien-2-il-carbonil) fenil] propanóico, ácido 2-(3-
 fenoxifenil) propanóico, ácido cloro(3-cloro-4-ciclo-
 25 hexilfenil)acético, ácido 4-(3-cloro-4-ciclo-hexil fenil)-
 4-oxobutanóico, ácido 6-cloro-5-ciclo-hexilindano-1-
 carboxílico, ácido 2-{4-[(2-metilprop-2-enil) amino]fenil}
 propanóico, ácido 2-(5-benzoiltien-2-il) propanóico, ácido
 5-benzoil-2,3-diidro-1H-pirrolizino-1-carboxílico, ácido 2-

[2-(4-fluorfenil)-1,3-benzoxazol-5-il] propanóico, ácido 2-
 [2-(4-clorofenil)-1,3-benzoxazol-5-il] propanóico, ácido 2-
 (3-benzoilfenil) propanóico, ácido 2-(4-imidazo[1,2-
 a]piridin-2-ilfenil) propanóico, ácido [1-metil-5-(4-
 5 metilbenzoil)-1*H*-pirrol-2-il] acético, ácido [5-(4-
 clorobenzoil)-1,4-dimetil-1*H*-pirrol-2-il] acético, ácido 2-
 (5-benzoiltien-2-il) propanóico, ácido 2-[3-cloro-4-(2,5-
 diidro-1*H*-pirrol-1-il)fenil] propanóico, ácido 5-benzoil-
 2,3-diidro-1*H*-pirrolizino-1-carboxílico, ácido (11-oxo-
 10 6,11-diidrodi benzo[*b,e*]oxepin -2-il)acético, ácido 2-(2-
 fluor-1,1'-bifenil-4-il) propanóico, ácido [4-(aliloxi)-3-
 clorofenil] acético, ácido 2-[2-(4-clorofenil)-1,3-
 benzoxazol-5-il] propanóico, ácido 2-[4-(1-oxo-1,3-diidro-
 2*H*-isoindol-2-il)fenil] propanóico, ácido 6-cloro-5-ciclo-
 15 hexilindano-1-carboxílico, ácido 2-[4-(2,5-diidotien-2-
 ilcarbonil)fenil] propanóico, ácido 2-(5-benzoiltien-2-il)
 propanóico, ácido [1-metil-5-(4-metilbenzoil)-1*H*-pirrol-2-
 il] acético, ácido [1-(4-clorofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-
 3-il] acético, ácido [1-(4-clorofenil)-2,5-dimetil-1*H*-
 20 pirrol-3-il] acético, ácido 2-(5*H*-cromeno[2,3-*b*]piridin-7-
 il) propanóico, ácido 4-(1,1'-bifenil-4-il)-4-oxobutanóico,
 ácido 1,1'-bifenil-4-il acético, ácido 3-(4,5-difenil-1,3-
 oxazol-2-il)propanóico, ácido 2-[4-(1-oxo-1,3-diidro-2*H*-
 isoindol-2-il)fenil] propanóico, ácido [4-(4-clorofenil)-2-
 25 fenil-1,3-tiazol-5-il] acético, ácido [4-(4-clorofenil)-
 1,3-tiazol-5-il] acético, ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)
 propanóico, ácido [1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-
 indol-3-il]acético, ácido {5-metoxi-2-metil-1-[(2*E*)-3-
 fenilprop-2-enoil]-1*H*-indol-3-il} acético, ácido ({[1-(4-

clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]acetil}oxi) acético, ácido (1,8-dietil-1,3,4,9-tetraidrofurano[3,4-*b*]indol-1-il) acético, ácido {(1*E*)-5-fluor-2-metil-1-[4-(metilsulfinil) benzilideno]-1*H*-inden-3-il} acético e ácido
5 2-(6-cloro-9*H*-carbazol-2-il) propanóico.

9. Processo de acordo com a reivindicação 8 caracterizado pelo fato de dito composto AINE ser selecionado do grupo consistindo de: ácido 2-(4-isobutilfenil) butanóico, ácido 2-(6-metoxi-2-naftil) propanóico e ácido [1-(4-
10 clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]acético.

10. Processo de acordo com a reivindicação 5 caracterizado pelo fato de dito catalisador ser selecionado do grupo consistindo de dietilcianofosfonato, 1-hidroxibenzotriazol, carbodiimidas, trietiamina, imidazol, pirazol, 1,2,4-
15 triazol, 4-dimetil aminopiridina, piridina.

11. Processo de acordo com a reivindicação 10 caracterizado pelo fato de dito catalisador ser o dietilcianofosfonato.

12. Processo de acordo com a reivindicação 5 caracterizado pelo fato de dito meio orgânico ser um solvente orgânico
20 selecionado do grupo consistindo de acetona, tetraidrofurano e dimetilformamida.

13. Processo de acordo com a reivindicação 5 caracterizado pelo fato de dito processo ser realizado a temperatura ambiente e de o pH ser fortemente alcalino.

25 14. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de compreender:

(a) uma quantidade farmacologicamente eficaz de pelo menos um composto derivado da taurina como definido na reivindicação 1;

(b) opcionalmente, uma quantidade farmacologicamente eficaz de pelo menos um princípio ativo apropriado para o tratamento de uma condição médica envolvendo um distúrbio inflamatório; e

(c) um veículo farmacologicamente aceitável.

15. Composição de acordo com a reivindicação 14 caracterizada pelo fato de que dito pelo menos um composto derivado da taurina é selecionado do grupo consistindo de:

- ácido 2-{2-[2-(2,6-diclorofenilamino)fenil]acetamido} etanosulfônico - Composto 1

- ácido 2-[[2-(2,6-dicloro-3-metilfenil)amino] benzoil] amido} etanosulfônico - Composto 2

- ácido 2-[[3-(trifluormetil) fenil]amino]nicotinoil] amido} etanosulfônico - Composto 3

- ácido 2-[[2-(2,3-dimetilfenil) amino]benzoil] amido} etanosulfônico - Composto 4

- ácido 2-[[2-(2,4-diclorofenoxy) fenil] acetil] amido} etanosulfônico - Composto 5

- ácido 2-[[3-cloro-2-metilfenil)amino] benzoil] amido} etanosulfônico - Composto 6

- ácido 2-[[2-(2,3-dimetilfenil) amino]benzoil] amido} etanosulfônico - Composto 7

- ácido 2-[[1,2-difenil-hidrazino) carbonil] hexanoil] amido} etanosulfônico - Composto 8

- ácido 4-{{(4-butil-3,5-dioxo-1,2-difenilpirazolidin-4-il) metoxi]-4-oxobutanoil] amido} etanosulfônico - Composto 9
- ácido {{(1,3,4-trifenil-1H-pirazol-5-il)acetil] amido} etanosulfônico - Composto 10
- 5 - ácido {{[3-(4-clorofenil)-1-fenil-1H-pirazol-4-il] acetil] amido} etanosulfônico - Composto 11
- ácido {{(1-benzil-1H-indazol-3-il)oxi] acetil] amido} etanosulfônico - Composto 12
- ácido {{[4-(4-clorofenil)-2-fenil-1,3-tiazol-5-il] acetil] amido} etanosulfônico - Composto 13
- 10 - ácido {{[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il] acetil] amido} etanosulfônico - Composto 14
- ácido 3-{{(4,5-difenil-1,3-oxazol-2-il)propanoil] amido} etanosulfônico - Composto 15
- 15 - ácido {{[1-(4-clorofenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il] acetil] amido} etanosulfônico - Composto 16
- ácido 2- {[amino-6-benzil-4,5,6,7-tetraidrotieno[2,3-c] piridino-3-carboxilil] amido} etanosulfônico - Composto 17
- ácido {{[2-(aminocarbonil) fenoxi] acetil] amido} etanosulfônico - Composto 18
- 20 - ácido {[2,5-diidroxibenzoil] amido} etanosulfônico - Composto 19
- ácido {{[2-(sulfooxi) benzoil] amido} etanosulfônico - Composto 20
- 25 - 2-{{(2-hidroxibenzoil)oxi] benzoil] amido} etanosulfônico - Composto 21

- ácido 2-{{{(2-feniletíl)amino} benzoil} amido} etanosulfônico - Composto 22
- ácido 5-{{{(2-fenil-4,5-diidro-3H-benzo[e]-1H-indol-2-(2-hidroxibenzoil) amido)}} etanosulfônico - Composto 23:
- 5 - ácido [(2',4'-difluor-4-hidroxi-1,1'-bifenil-3-carboxilil) amido] etanosulfônico - Composto 24
- ácido {{{[2-(aminocarbonil) fenoxi] acetil} amido} etanosulfônico - Composto 25
- ácido 2-{{{[2-(4-isobutilfenil) butanoil] amido} etanosulfônico - Composto 26
- 10 - ácido [2-(4-isobutilfenil) propanoil] amido etanosulfônico - Composto 27
- ácido {2-[4-(tien-2-il-carbonil) fenil] propanoil} amido etanosulfônico - Composto 28
- 15 - ácido {2-(3-fenoxifenil) propanoil} amido etanosulfônico - Composto 29
- ácido [cloro (3-cloro-4-ciclo-hexilfenil) acetil] amido etanosulfônico - Composto 30
- ácido [4-(3-cloro-4-ciclo-hexil fenil)-4-oxobutanoil] amido etanosulfônico - Composto 31
- 20 - ácido (6-cloro-5-ciclo-hexilindano-1-carboxil) amido etanosulfônico - Composto 32
- ácido 2-{4-[(2-metilprop-2-enil) amino] fenil-propanoil} amido etanosulfônico - Composto 33
- 25 - ácido [2-(5-benzoiltien-2-il) propanoil] amido etanosulfônico - Composto 34

- ácido (5-benzoil-2,3-diidro-1H-pirrolizino-1-carboxil) amido etanosulfônico - Composto 35
- ácido {2-[2-(4-fluorfenil)-1,3-benzoxazol-5-il] propanoil} amido etanosulfônico - Composto 36
- 5 - ácido {2-[2-(4-clorofenil)-1,3-benzoxazol-5-il] propanoil} amido etanosulfônico - Composto 37
- ácido [2-(3-benzoilfenil) propanoil] amido etanosulfônico - Composto 38
- ácido [2-(4-imidazo[1,2-a]piridin-2-ilfenil) propanoil] amido etanosulfônico - Composto 39
- 10 - ácido {[1-metil-5-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-il] acetil} amido etanosulfônico - Composto 40
- ácido {[5-(4-clorobenzoil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-2-il] acetil} amido etanosulfônico - Composto 41
- 15 - ácido [2-(5-benzoiltien-2-il) propanoil] amido etanosulfônico - Composto 42
- ácido {2-[3-cloro-4-(2,5-diidro-1H-pirrol-1-il)fenil] propanoil} amido etanosulfônico - Composto 43
- ácido (5-benzoil-2,3-diidro-1H-pirrolizino-1-carboxil) amido etanosulfônico - Composto 44
- 20 - ácido [(11-oxo-6,11-diidrodi benzo[b,e]oxepin, -2-il)acetil] amido etanosulfônico - Composto 45
- ácido [2-(2-fluor-1,1'-bifenil-4-il) propanoil] amido etanosulfônico - Composto 46
- 25 - ácido {[4-(aliloxi)-3-clorofenil] acetil} amido etanosulfônico - Composto 47

- ácido {2-[2-(4-clorofenil)-1,3-benzoxazol-5-il]propanoil} amido etanosulfônico - Composto 48
- ácido {2-[4-(1-oxo-1,3-diidro-2*H*-isoindol-2-il)fenil]propanoil} amido etanosulfônico - Composto 49
- 5 - ácido (6-cloro-5-ciclo-hexilindano-1-carboxil) amido etanosulfônico - Composto 50
- {ácido 2-[4-(2,5-diidrotien-2-ilcarbonil)fenil]propanoil} amido etanosulfônico - Composto 51
- ácido [2-(5-benzoiltien-2-il)propanoil] amido etanosulfônico - Composto 52
- 10
- ácido {[[1-metil-5-(4-metilbenzoil)-1*H*-pirrol-2-il]acetil] amido} etanosulfônico - Composto 53
- ácido {[[1-(4-clorofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-il]acetil] amido} etanosulfônico - Composto 54
- 15 - ácido {[[1-(4-clorofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-il]acetil] amido} etanosulfônico - Composto 55
- ácido 2-{{(5*H*-cromeno[2,3-*b*]piridin-7-il)propanoil} amido} etanosulfônico - Composto 56
- ácido 4-{{(1,1'-bifenil-4-il)-4-oxobutanoil} amido} etanosulfônico - Composto 57
- 20
- ácido [(1,1'-bifenil-4-il acetil) amido] etanosulfônico - Composto 58
- ácido 3-{{(4,5-difenil-1,3-oxazol-2-il)propanoil} amido} etanosulfônico - Composto 59
- 25 - ácido '2-{{[4-(1-oxo-1,3-diidro-2*H*-isoindol-2-il)fenil]propanoil} amido} etanosulfônico - Composto 60

- ácido 4-{{{[(4-clorofenil)-2-fenil-1,3-tiazol-5-il] acetil] amido} etanosulfônico - Composto 61
 - ácido 4-{{{[(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-il] acetil] amido} etanosulfônico - Composto 62
 - 5 - ácido 2-{{[2-(6-metoxi-2-naftil) propanoil] amido} etanosulfônico - Composto 63
 - ácido [1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]acetil]amido} etanosulfônico - Composto 64
 - ácido {{{[5-metoxi-2-metil-1-[(2*E*)-3-fenilprop-2-enoil]-
10 1*H*-indol-3-il) acetil] amido} etanosulfônico - Composto 65
 - ácido {{{[5-metoxi-2-metil-1-[(2*E*)-3-fenilprop-2-enoil]-
1*H*-indol-3-il) acetil] amido} etanosulfônico - Composto 66
 - ácido {{{[(1,8-dietil-1,3,4,9-tetraidrofurano[3,4-*b*]indol-
1-il) acetil] amido} etanosulfônico - Composto 67
 - 15 - ácido {{{[(1*E*)-5-fluor-2-metil-1-[4-(metilsulfinil) benzilideno]-1*H*-inden-3-il) acetil] amido} etanosulfônico - Composto 68
 - ácido 2-{{{[6-cloro-9*H*-carbazol-2-il) propanoil] amido} etanosulfônico - Composto 69.
- 20 16. Composição de acordo com a reivindicação 15 caracterizada pelo fato de que dito pelo menos um composto derivado da taurina é selecionado do grupo consistindo de:
- ácido 2-{{[2-(4-isobutilfenil) .butanoil]amino} etanosulfônico; ácido 2-{{[2-(6-metoxi-2-naftil)propanoil] amino} etanosulfônico e ácido [1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-
25 2-metil-1*H*-indol-3-il]acetil]amino} etanosulfônico:

17. Uso do composto de acordo com a reivindicação 1 ou 3; caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para o tratamento de processos inflamatórios, artrite reumatóide, colite ulcerativa, doença de Chron ou

5 Doença de Alzheimer.

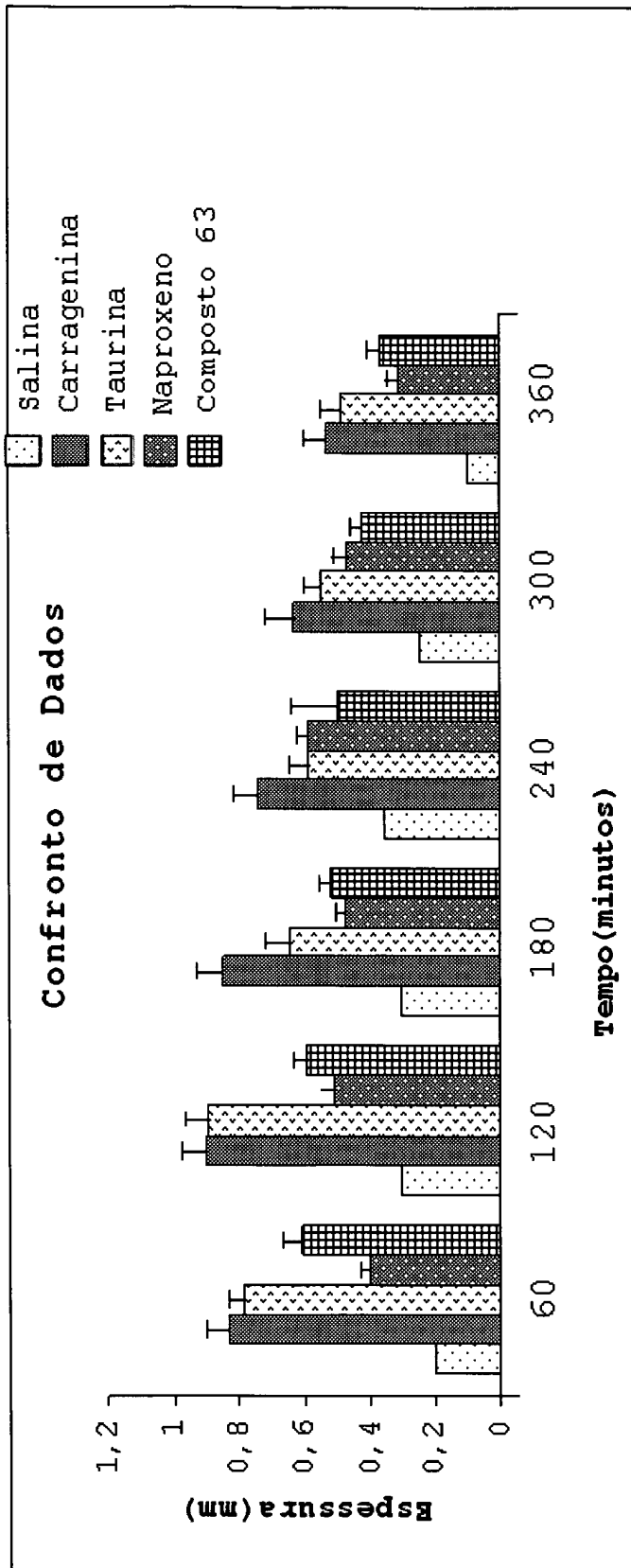


FIGURA 1

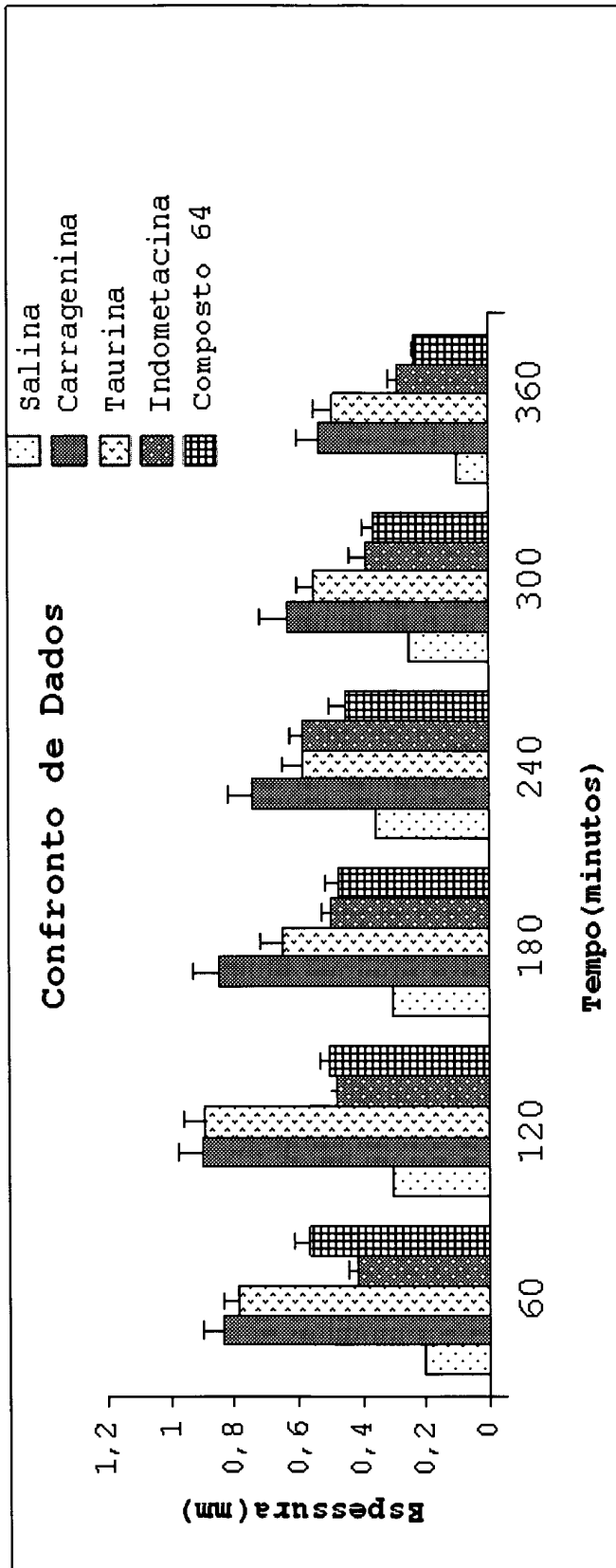


FIGURA 2

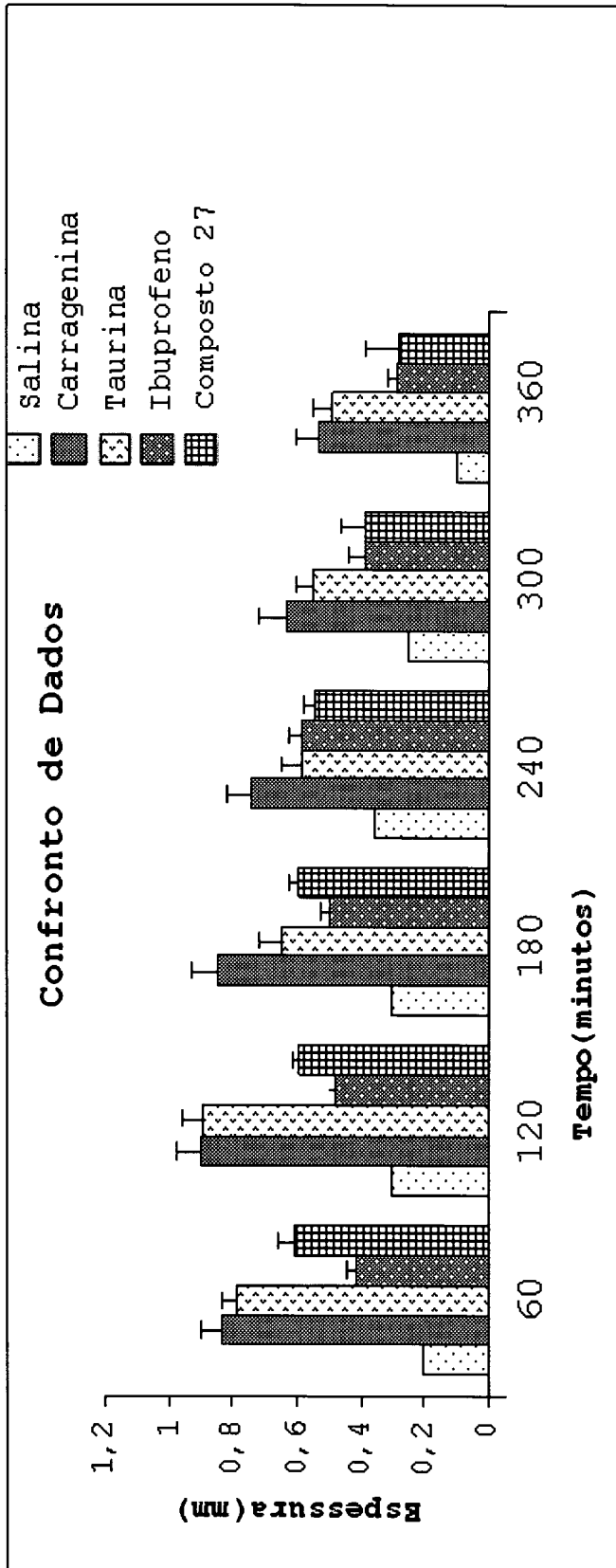


FIGURA 3

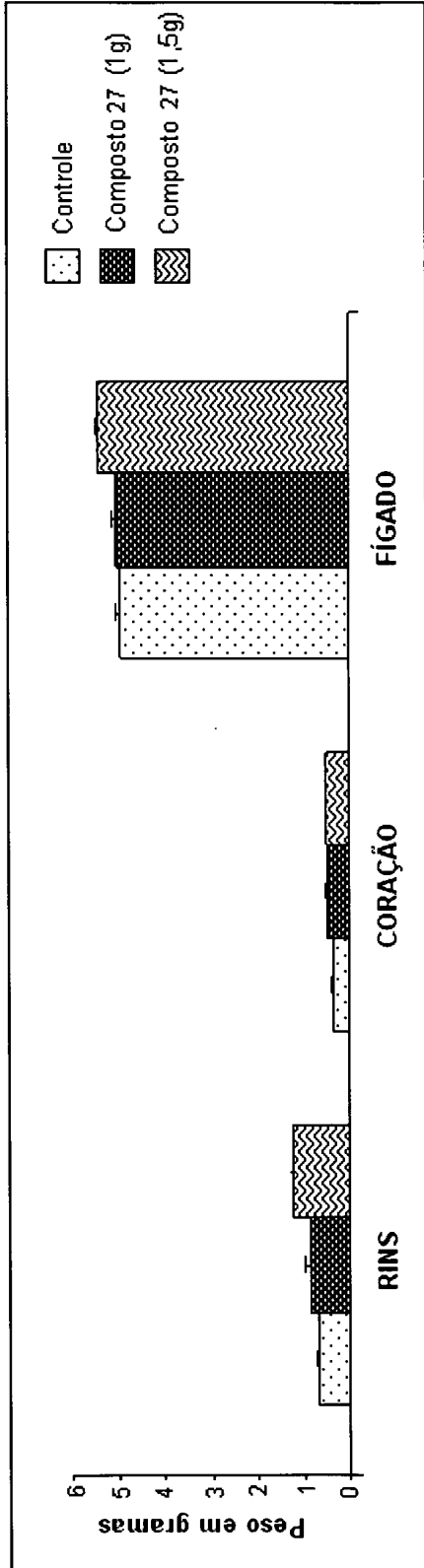


FIGURA 4

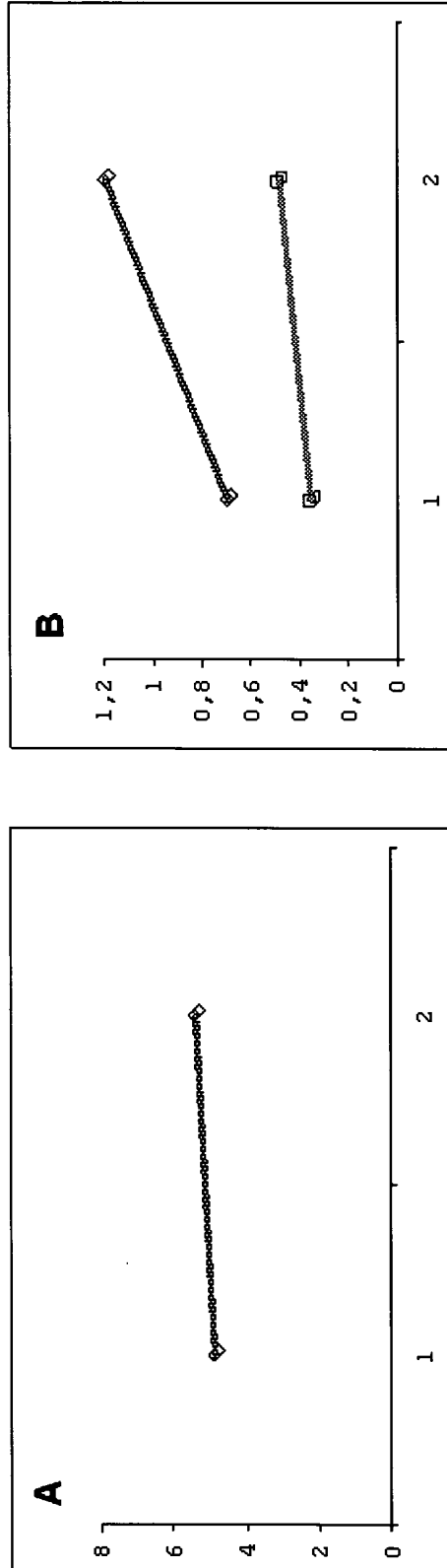


FIGURA 5

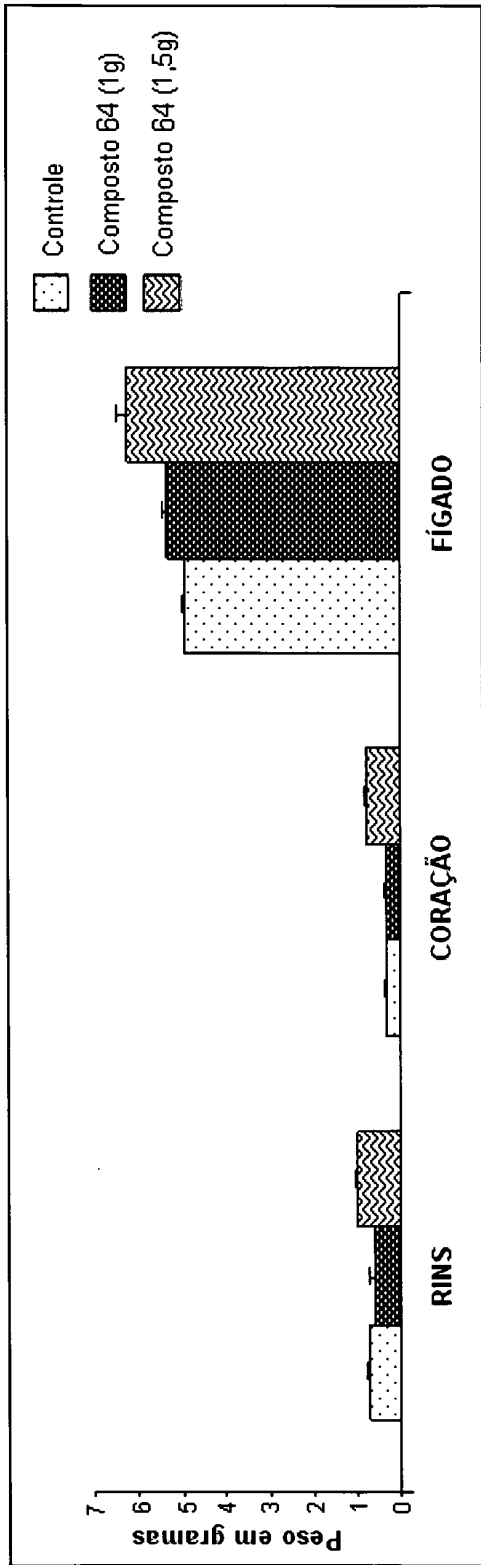


FIGURA 8

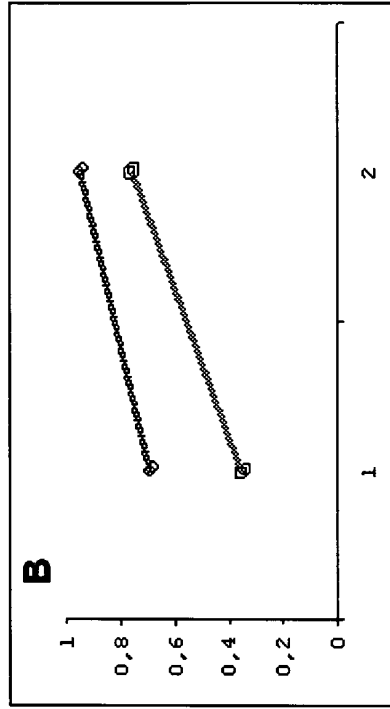
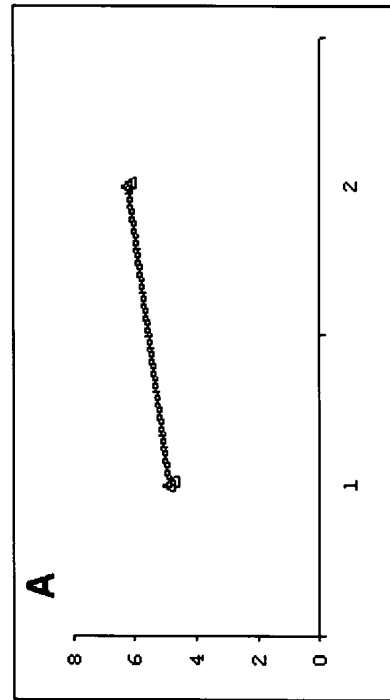


FIGURA 9

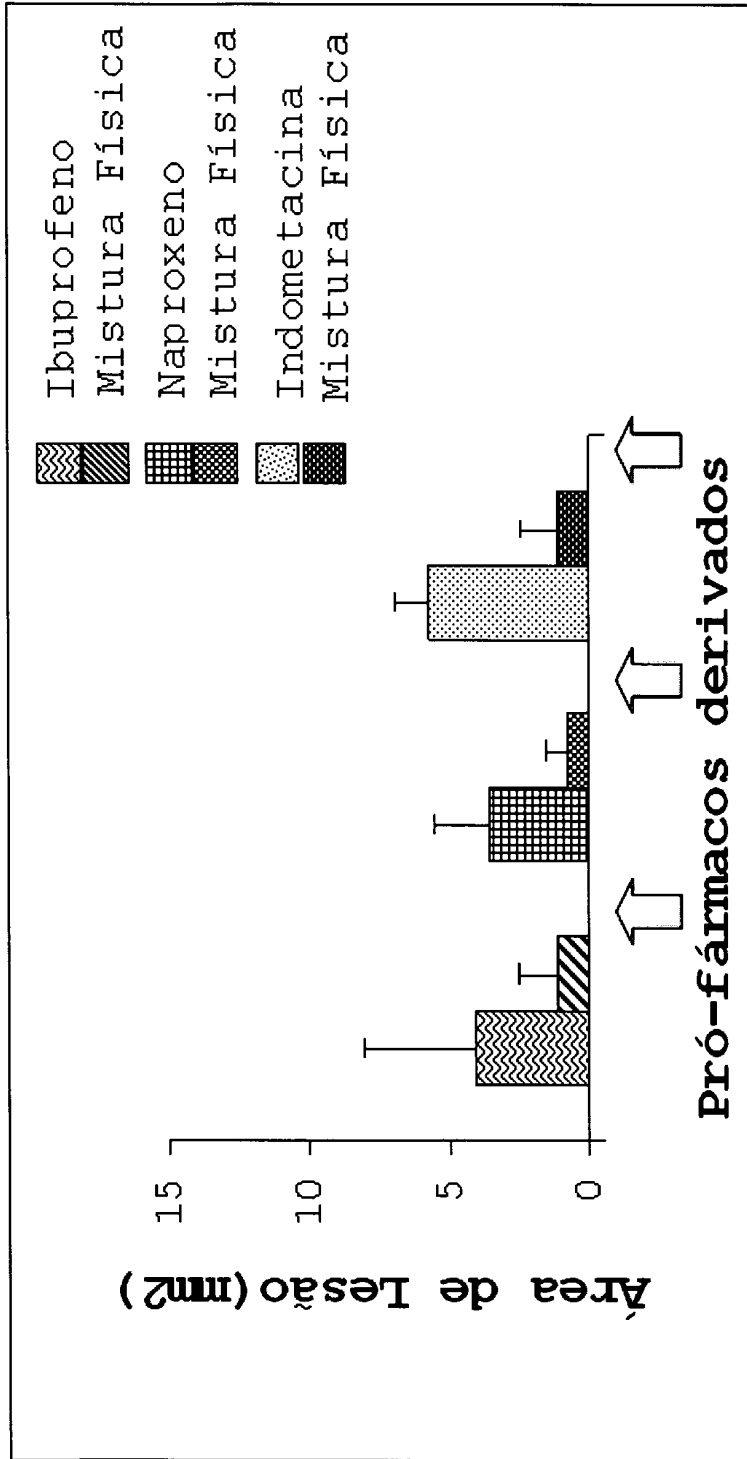


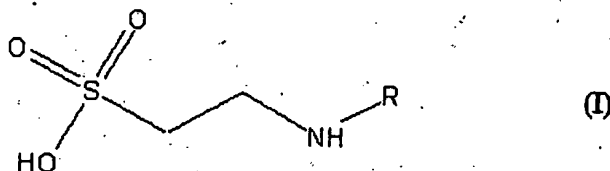
FIGURA 10

RESUMO

NOVOS COMPOSTOS DERIVADOS DE TAURINA E SEUS USOS, PROCESSO DE SUA
PREPARAÇÃO E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO OS MESMOS

A presente invenção se refere compostos derivados da taurina
5 com atividade antiinflamatória não esteroideal.

Em uma primeira concretização, a presente invenção diz respeito
a derivados de taurina, nos quais a taurina é ligada, diretamente
por meio de uma ligação amida ou através de um grupamento espaçante,
a um composto selecionado do grupo de antiinflamatórios não
10 esteroideais, ditos derivados de taurina tendo a Fórmula (I):



sendo que R significa o componente com atividade antiinflamatória
não esteroideal.

Em uma segunda concretização, a invenção provê um processo de
15 obtenção dos compostos de Fórmula (I) pela reação da taurina com um
composto pertencente ao grupo dos antiinflamatórios não esteroideais
(AINEs), para obtenção de um derivado da taurina por ligação, direta
ou por meio de um grupamento espaçante, da taurina ao AINE.

A invenção também diz respeito a composições farmacêuticas
20 compreendendo pelo menos um composto derivado da taurina tendo
atividade antiinflamatória não esteroideal sem apresentar os efeitos
prejudiciais dos respectivos fármacos matriz e um veículo
farmaceuticamente aceitável.

É proposto, ainda, o uso dos referidos compostos na preparação
25 de um medicamento para o tratamento de processos inflamatórios,
artrite reumatóide, colite ulcerativa, doença de Chron ou doença de
Alzheimer.