

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

(21) **PI0707423-9 A2**

(22) Data de Depósito: 06/02/2007
(43) Data da Publicação: 03/05/2011
(RPI 2104)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 487/10
A61K 31/4188
A61P 25/02

(54) Título: **COMPOSTO, SAL, USO DE UM COMPOSTO, MÉTODO DE TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, ENANTIÔMERO, USO DE UM ENANTIÔMERO, E, PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DE UM ENANTIÔMERO, E PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO**

(57) Resumo: COMPOSTO, SAL, USO DE UM COMPOSTO, MÉTODO DE TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, ENANTIÔMERO, USO DE UM ENANTIÔMERO, E, PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DE UM ENANTIÔMERO, E PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO A presente invenção se refere a novos compostos de fórmula 1, onde R^1 e R^2 são independentemente halo ou C_{1-3} haloalquila, X é etenila ou etinila, ou um sal do mesmos.

(30) Prioridade Unionista: 07/02/2006 US 60/771119

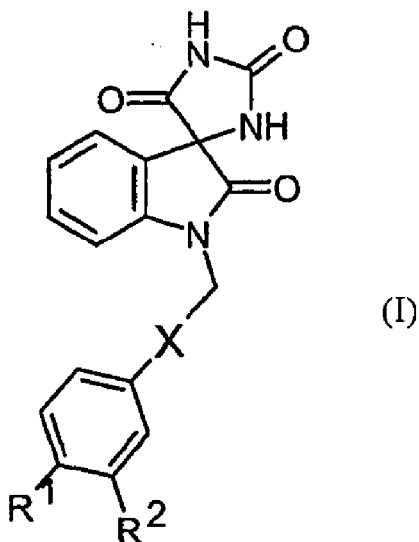
(73) Titular(es): Astrazeneca AB

(72) Inventor(es): Carmen Leung, Mirosław Tomaszewski, Simon Woo

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT SE2007000107 de 06/02/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/091947 de 16/08/2007



“COMPOSTO, SAL, USO DE UM COMPOSTO, MÉTODO DE TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, ENANTIÔMERO, USO DE UM ENANTIÔMERO, E, PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DE UM ENANTIÔMERO, E PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO”

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção se refere aos novos compostos, às formulações farmacêuticas contendo ditos compostos e ao uso de ditos compostos em terapia. A presente invenção ainda se refere aos processos para a preparação de ditos compostos e ao uso de intermediários na sua preparação.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

A sensação de dor em mamíferos é devido à ativação dos terminais periféricos de uma população especializada de neurônios sensoriais conhecidos como nociceptores. A capsaicina, o ingrediente ativo nas pimentas picantes, produz ativação controlada dos nociceptores e também produz uma sensação de dor dependente da dose em seres humanos. A clonagem do receptor de vanilóide 1 (VR1 ou TRPV1) demonstrou que o VR1 é o alvo molecular para a capsaicina e seus análogos. (Caterina, M.J., Schumacher, M.A., et.al. Nature (1997) v. 389 p 816-824). Estudos funcionais usando o VR1 indicam que é também ativado por calor nocivo, acidificação de tecido e outros mediadores inflamatórios (Tominaga, M., Caterina, M.J. et.al. Neuron (1998) v. 21, p. 531-543). A expressão de VR1 é também regulada após o dano do nervo periférico do tipo que leva à dor neuropática. Estas propriedades de VR1 o torna um alvo altamente relevante com relação a dor e para doenças que envolvem a inflamação. Embora os agonistas do receptor VR1 possam atuar como analgésicos através da destruição de nociceptor, o uso de agonistas, tais como a capsaicina e seus análogos, é limitado devido à sua pungência, neurotoxicidade e indução de hipotermia. Em vez disso, os

agentes que bloqueiam a atividade do VR1 se revelariam mais úteis. Os antagonistas devem manter as propriedades analgésicas, mas evitam a pungência e efeitos colaterais de neurotoxicidade.

Os compostos com atividade inibidora do VR1 são supostos de serem de uso potencial para o tratamento e/ou profilaxia dos distúrbios tais como dor, especialmente aquela de origem inflamatória ou traumática tal como artrite, isquemia, câncer, fibromialgia, dor lombar inferior e dor pós operatória (Walker et al J Pharmacol Exp Ther. (2003) Jan; 304(1):56-62). Além destas dores viscerais tais como dor pélvica crônica, cistite, síndrome do intestino irritável (IBS), pancreatite e outras mais, assim como dor neuropática tal como ciática, neuropatia do HIV, esclerose múltipla, e outras mais (Walker et al ibid, Rashid et al J Pharmacol Exp Ther. (2003) Mar; 304(3):940-8), são estados doentios potenciais que podem ser tratados com a inibição do VR1. Estes compostos são também supostos de serem potencialmente úteis para os distúrbios inflamatórios como asma, tosse, doença renal inflamatória (IBD) (Hwang and Oh Curr Opin Pharmacol (2002) Jun; 2(3):235-42). Os compostos com atividade bloqueadora do VR1 também são úteis para sarnas e doenças da pele como psoríase e para a doença de refluxo gastroesofágico (GERD), êmese, câncer, incontinência urinária e vesícula hiperativa (Yiangou et al BJU Int (2001) Jun; 87(9):774-9, Szallasi Am J Clin Pathol (2002) 118: 110-21). Os inibidores do VR1 também são de uso potencial para o tratamento e/ou profilaxia dos efeitos de exposição aos ativadores do VR1 como a capsaicina ou gás lacrimogêneo, ácidos ou calor (Szallasi ibid).

Um outro uso potencial se refere ao tratamento da tolerância aos ativadores do VR1.

Os inibidores do VR1 também podem ser úteis no tratamento de cistite intersticial e dor relacionada com a cistite intersticial.

Os inibidores do VR1 podem também ser úteis no tratamento

da obesidade e enxaqueca; a WO 2006/007851 divulga o uso de antagonistas de VR1 para o tratamento de obesidade.

As EP 66378 e EP 28906 divulgam os derivados de espiro-hidantoína para uso como inibidores da aldose reductase.

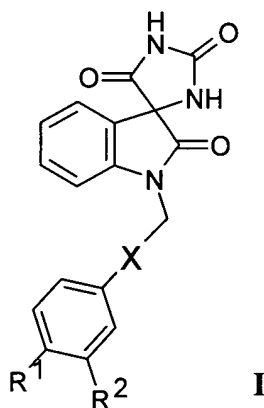
5 A WO 92/07830 descreve os derivados de espiro-hidantoína e seu uso como antagonistas para gastrina que libera peptídeo.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

O objetivo da presente invenção é fornecer compostos de dita espécie que apresentam atividade inibidora no receptor de vanilóide 1 (VR1),
10 junto com as boas propriedades de Metabolismo de Medicamento e Farmacocinéticos (DMPK).

Um outro objetivo é fornecer tais compostos que apresentam potência melhorada in vitro, seletividade melhorada e solubilidade aperfeiçoada.

15 Conseqüentemente, a presente invenção fornece compostos de fórmula I,



onde R^1 e R^2 são independentemente halo ou C_{1-3} haloalquila,

X é etenila ou etinila,

ou um sal do mesmos,

20 com a condição de que não seja 1'-[(2E)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona na forma racêmica.

Uma forma de realização da invenção se refere a um composto

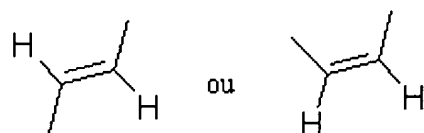
de fórmula I em que R^1 é halo e R^2 é C_{1-3} haloalquila.

Uma outra forma de realização da invenção se refere a um composto de fórmula I em que R^1 é cloro ou flúor e R^2 é C_{1-3} cloroalquila ou C_{1-3} fluoroalquila.

5 Mais uma forma de realização da invenção se refere a um composto de fórmula I em que R^1 é cloro.

Uma forma de realização da invenção se refere a um composto de fórmula I em que R^1 e R^2 são cloro.

10 Uma outra forma de realização da invenção se refere a um composto de fórmula I em que X é



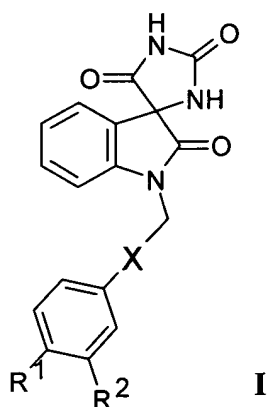
Mais uma forma de realização da invenção se refere a um composto de fórmula I em que X é etinila.

Uma forma de realização da invenção se refere a um composto de fórmula I selecionado do grupo consistindo de

15 1'-[(2E)-3-(3-cloro-4-trifluorofenil)prop-2-en-1-il]-2H,5H-espiro [imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona e
1'-[3-(3,4-diclorofenil)prop-2-in-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona.

20 Uma outra forma de realização da invenção se refere a um composto de fórmula I para uso como um medicamento, com a condição de que o composto não seja 1'-[(2E)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona na forma racêmica.

Mais uma forma de realização da invenção se refere a um composto de fórmula I



onde R^1 e R^2 são independentemente halo ou C_{1-3} haloalquila,

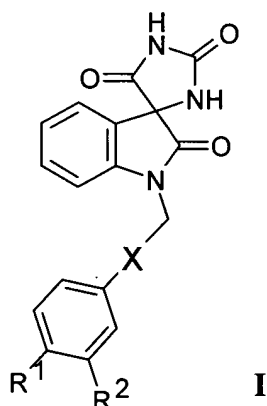
X é etenila ou etinila,

ou um sal do mesmos,

para uso como um medicamento para o tratamento de

5 distúrbios mediados pelo VR1.

Uma forma de realização da invenção se refere ao uso de um composto tendo a fórmula I



onde R^1 e R^2 são independentemente halo ou C_{1-3} haloalquila,

X é etenila ou etinila,

10 ou um sal do mesmos,

na fabricação de um medicamento,

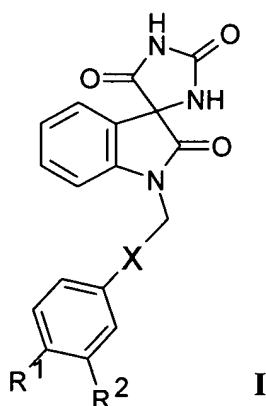
com a condição de que o composto não seja 1'-[(2E)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-

2,2',5(1'H)-triona na forma racêmica; em uma forma de realização este uso é

15 para o tratamento de distúrbios mediados pelo VR1.

Uma outra forma de realização da invenção se refere ao uso de

um composto tendo a fórmula I



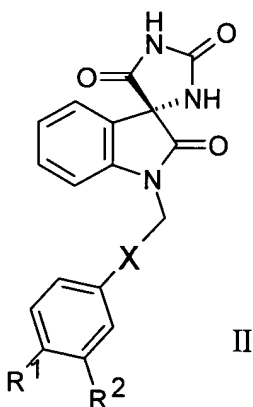
onde R^1 e R^2 são independentemente halo ou C_{1-3} haloalquila,

X é etenila ou etinila,

ou um sal do mesmos,

5 na fabricação de um medicamento para o tratamento de distúrbios mediados pelo VR1.

A presente invenção também fornece um enantiômero único substancialmente puro tendo a fórmula II:



onde R^1 e R^2 são independentemente halo ou C_{1-3} haloalquila,

10 X é etenila ou etinila,

ou um sal do mesmos.

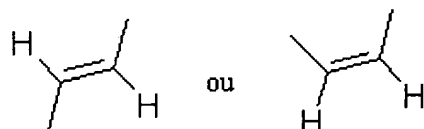
Uma forma de realização da invenção se refere a um enantiômero de fórmula II em que R^1 é halo e R^2 é C_{1-3} haloalquila.

15 Uma outra forma de realização da invenção se refere a um enantiômero de fórmula II em que R^1 é cloro ou flúor e R^2 é C_{1-3} cloroalquila ou C_{1-3} fluoroalquila.

Mais uma forma de realização da invenção se refere a um enantiômero de fórmula II em que R¹ é cloro.

Uma forma de realização da invenção se refere a um enantiômero de fórmula II em que R¹ e R² são cloros.

5 Uma outra forma de realização da invenção se refere a um enantiômero de fórmula II em que X é



Mais uma forma de realização da invenção se refere a um enantiômero de fórmula II em que X é etinila.

10 Uma forma de realização da invenção se refere a um enantiômero de fórmula II selecionado do grupo consistindo de

(4R)-1'-[(2E)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-2H,5H-espiro [imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona,

(4R)-1'-[(2E)-3-(3-cloro-4-trifluorofenil)prop-2-en-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona, e

15 (4R)-1'-[3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona.

Listados abaixo estão as definições de vários termos usados no relatório descritivo e nas reivindicações para descrever a presente invenção.

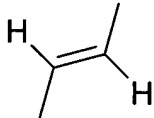
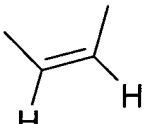
20 Para se evitar dúvidas deve ficar entendido que onde neste relatório descritivo um grupo for qualificado por 'definido mais acima', 'mais acima definido' ou 'acima definido', o dito grupo abrange a primeira ocorrência e a definição mais ampla assim como cada uma e todas as outras definições para este grupo.

25 A não ser que de outra maneira especificado dentro deste relatório descritivo, a nomenclatura usada neste relatório descritivo geralmente segue os exemplos e regras mencionadas em Nomenclature of

Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, F, e H, Pergamon Press, Oxford, 1979, que é aqui incorporada por referências com relação aos seus nomes estruturais químicos exemplares e regras sobre as estruturas químicas designadas.

5 Para se evitar dúvida deve ficar entendido que neste relatório descritivo “C₁₋₃” significa um grupo de carbono tendo 1, 2 ou 3 átomos de carbono.

10 Neste relatório descritivo, a não ser que mencionado de outra maneira, o termo “alquila” inclui grupos de alquila de cadeia tanto reta quanto ramificada e podem ser, mas não são limitados a eles, metila, etila, n-propila, i-propila, n-butila, i-butila, s-butila, t-butila, n-pentila, i-pentila, t-pentila, neo-pentila, n-hexila ou i-hexila, t-hexila.

 Como descrito neste relatório descritivo,  representa um grupo de trans-etenila e  representa um grupo de cis-etenila.

 Neste relatório descritivo, a não ser que mencionado de outra maneira, o termo “halo” e “halogênio” pode ser flúor, iodo, cloro ou bromo.

15 O termo “haloalquila” significa um grupo de alquila em que a alquila é substituída com halogênio variando de uma a completamente substituída, em que uma haloalquila completamente substituída pode ser representada pela fórmula C_hL_{2h+1} em que L é um halogênio e “h” representa o número de átomos de carbono; quando mais do que um halogênio estiver

20 presente então os halogênios podem ser os mesmos ou diferentes e selecionados do grupo consistindo de F, Cl, Br e I; fica compreendido que os termos “alquila” e “halogênio” possuem a mesma definição como aqui observada. Em algumas formas de realização, haloalquila é uma “C₁₋₃ haloalquila” e o grupo contém de 1 a 3 carbonos, algumas formas de

realização contêm de 1 a 2 carbonos, e certas formas de realização contêm 1 carbono. Quando a haloalquila for completamente substituída com átomos de halogênio, este grupo é aqui referido como um peraloalquila; um exemplo é uma alquila completamente substituída com átomos de flúor e é referida aqui como uma “perfluoroalquila”. Em algumas formas de realização, exemplos de uma haloalquila incluem, mas não são limitados a eles, difluorometila, fluorometila, 2,2,2-trifluoroetila, 2,2-difluoroetila, 2-fluoroetila, 1,2,2-trifluoroetila, 1,2-difluoroetila, 1,1-difluoroetila, 1,1,2-trifluoroetila, 3,3,3-trifluoropropila, 2,2-difluoropropila, 3,3-difluoropropila, 3-fluoropropila, 2,3,3-trifluoropropila, 2,3-difluoropropila, 2,2,3,3,3-pentafluoropropila, 2,2,3,3-tetrafluoropropila, 2,2,3-trifluoropropila, 1,2,3,3-tetrafluoropropila, 1,2,3-trifluoropropila, 3,3-difluoropropila, 1,2,2,3-tetrafluoropropila, 4,4-difluorobutila, 3,3-difluorobutila, 4,4,4-trifluorobutila, 3,3-difluorobutila, e outros mais. Em algumas formas de realização, exemplos de um perfluoroalquila incluem, mas não são limitados a eles, trifluorometila, pentafluoroetila, heptafluoropropila, 1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometil-etila, e outro mais. Em uma forma de realização o termo “C₁₋₃haloalquila” pode incluir, mas não são limitados a eles, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, fluoroetila, difluoroetila ou bromopropila.

A presente invenção se refere aos compostos de fórmula I e aos enantiômeros de fórmula II como mais acima definido assim como aos sais destes. Os sais para uso em formulações farmacêuticas serão sais farmaceuticamente aceitáveis, mas outros sais podem ser úteis na produção dos compostos de fórmula I e/ou dos enantiômeros de fórmula II.

Um sal farmaceuticamente aceitável adequado dos compostos e enantiômeros da invenção é, por exemplo, um sal de adição de ácido ou base, por exemplo um sal com uma base ou ácido inorgânico ou orgânico. Além disso, um sal farmaceuticamente aceitável adequado dos compostos e enantiômeros da invenção é um sal de metal alcalino, um sal de metal terroso

alcalino ou um sal com uma base orgânica.

Outros sais farmaceuticamente aceitáveis e métodos de preparação destes sais podem ser observados em, por exemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences (18th Edition, Mack Publishing Co.).

5 A invenção da mesma forma se refere a qualquer uma e todas as formas tautoméricas dos compostos de fórmula I e do enantiômeros de fórmula II.

Métodos de Preparação

10 A presente invenção fornece processos para a preparação de compostos e enantiômeros de fórmula I e II, ou seus sais.

Em toda a seguinte descrição de tais processos deve ficar entendido que, onde apropriado, os grupos de proteção adequados serão adicionados, e subseqüentemente removidos dos vários reagentes e intermediários em uma maneira que será facilmente compreendida por uma

15 pessoa versada na técnica de síntese orgânica. Os procedimentos convencionais para uso de tais grupos de proteção assim como exemplos de grupos de proteção adequados são descritos, por exemplo, em "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Green, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, New York, (1999). As referências e descrições de outras reações

20 adequadas são descritas nos livros didáticos de química orgânica, por exemplo, "Advanced Organic Chemistry", March, 4th ed. McGraw Hill (1992) ou, "Organic Synthesis", Smith, McGraw Hill, (1994). Para os exemplos representativos de química heterocíclica ver, por exemplo, "Heterocyclic Chemistry", J. A. Joule, K. Mills, G. F. Smith, 3rd ed. Chapman and Hall

25 (1995), p. 189-224 e "Heterocyclic Chemistry", T. L. Gilchrist, 2nd ed. Longman Scientific and Technical (1992), p. 248-282.

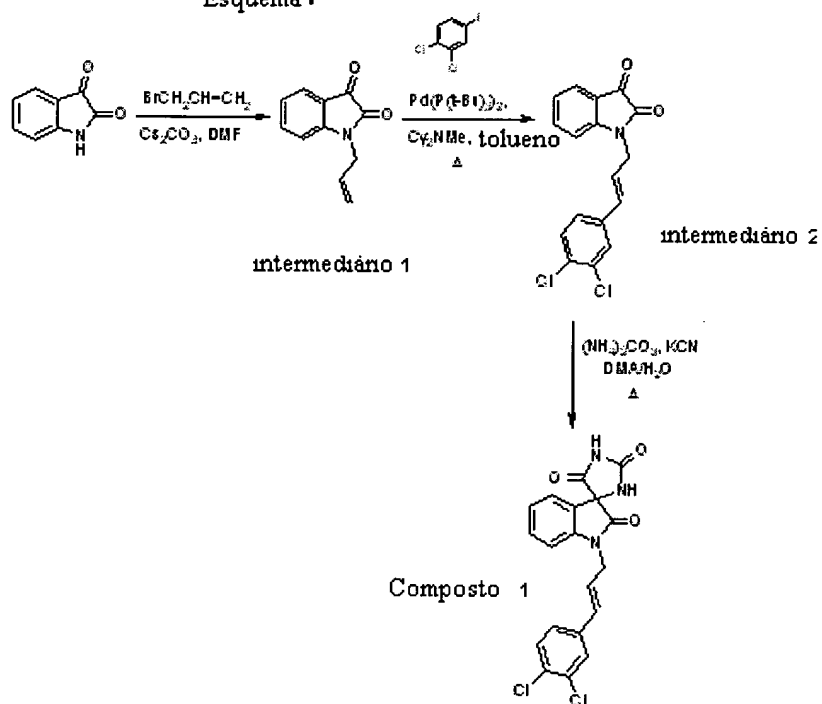
O termo "temperatura ambiente" significará, a não ser que de outra maneira especificada, uma temperatura entre 16 e 25 °C.

O termo "temperatura elevada" significará, a não ser que de

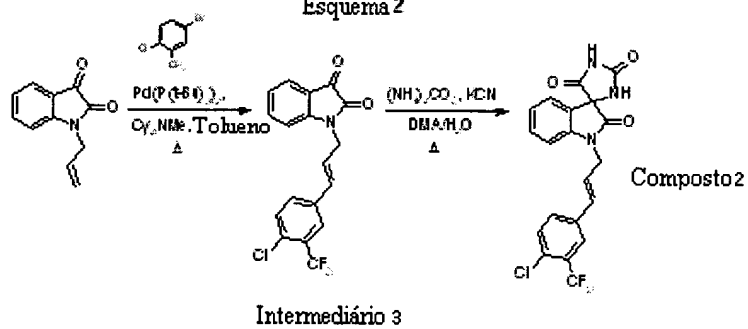
outra maneira especificada, uma temperatura entre 50 e 150 °C.

Esquemas

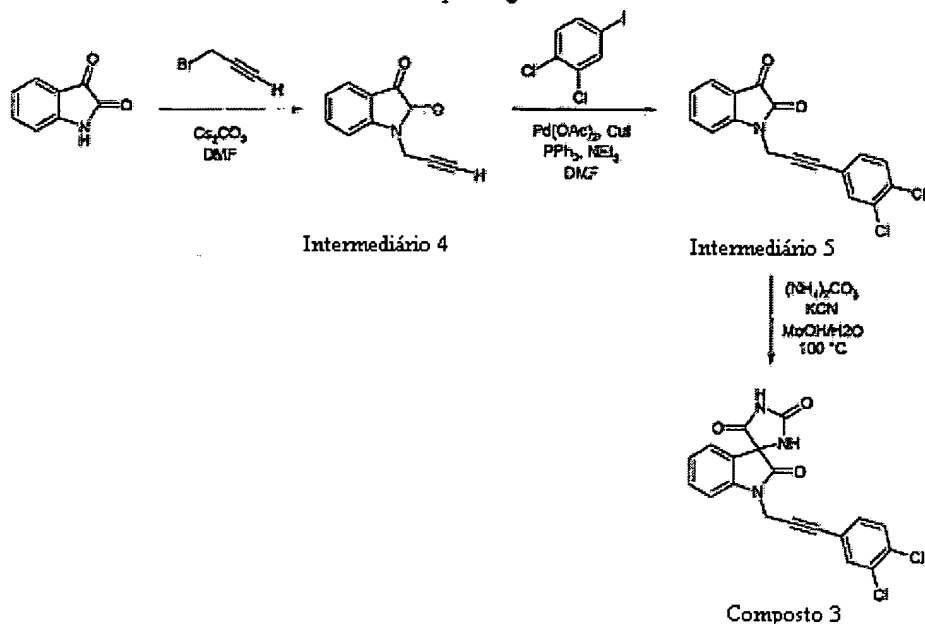
Esquema 1



Esquema 2



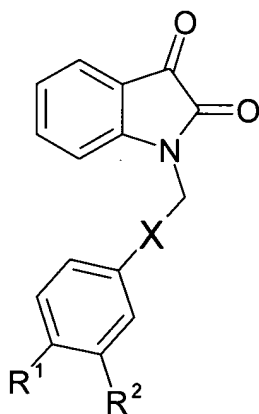
Esquema 3



Uma forma de realização da invenção se refere a um processo para a preparação de compostos de fórmula I, em que R^1 , R^2 e X são como definidos mais acima, que compreende:

A reação de um composto opcionalmente protegido de fórmula

5 III



III

i) com KCN e $(NH_4)_2CO_3$ na temperatura elevada em um solvente adequado, e depois disso opcionalmente:

ii) converter o composto da fórmula I em outro composto da

10 fórmula I; e/ou

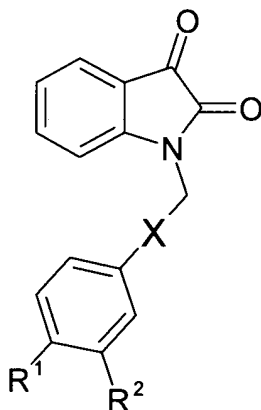
iii) remover quaisquer grupos de proteção; e/ou

iv) formar um sal farmaceuticamente aceitável.

Uma forma de realização da invenção se refere a um processo para a preparação de um enantiômero de fórmula II, em que R^1 , R^2 e X são como definidos mais acima, compreendendo:

A reação de um composto opcionalmente protegido de fórmula

5 III



III

i) com KCN e $(NH_4)_2CO_3$ em temperatura elevada em um solvente adequado,

10 e depois disso a separação de dito enantiômero da mistura racêmica pela cromatografia de fluido supercrítica.

Intermediários

Mais uma forma de realização da invenção se refere aos compostos selecionados do grupo consistindo de

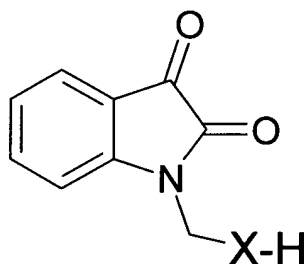
15 1-Alil-1H-indol-2,3-diona
 1-[(2E)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-1H-indol-2,3-diona
 1-[(2E)-3-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]prop-2-en-1-il]-1H-indol-2,3-diona

20 1-prop-2-en-1-il-1H-indol-2,3-diona
 1-[3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-1H-indol-2,3-diona
 que podem ser usados como intermediários na preparação de compostos adequados para o tratamento de distúrbios mediados pelo VR1, especialmente para uso como intermediários para a preparação de compostos de fórmula I e/ou enantiômeros de fórmula II.

Uma forma de realização da invenção se refere a um processo para a preparação de intermediários de fórmula III, em que R^1 , R^2 e X são como definidos como mais acima, que compreende:

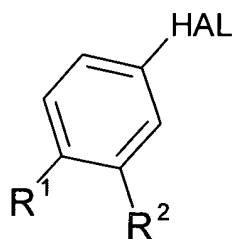
A reação de um composto opcionalmente protegido de fórmula

5 IV



IV

com



onde HAL é um átomo de halogênio, na presença de um catalisador de paládio adequado, tal como $\text{Pd}(\text{P}(\text{t-Bu})_3)_2$ ou $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, em um

10

solvente adequado,

e depois disso opcionalmente:

ii) converter o intermediário de fórmula III em outro intermediário de fórmula III; e/ou

iii) remover quaisquer grupos de proteção.

15

Composição farmacêutica

De acordo com uma forma de realização da presente invenção é fornecido uma composição farmacêutica que compreende como ingrediente ativo uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto de fórmula I e/ou do enantiômero de fórmula II, ou sais destes, em associação com um ou mais

20

diluentes, excipientes e/ou carreadores inertes farmacêuticamente aceitáveis.

A composição pode estar em uma forma adequada para a

administração oral, por exemplo, como um tablete, pílula, xarope, pó, grânulo ou cápsula, para a injeção parenteral (incluindo intravenosa, subcutânea, intramuscular, intravascular ou infusão) como uma solução estéril, suspensão ou emulsão, para a administração tópica, por exemplo, como um unguento, emplastro ou creme, para a administração retal, por exemplo, como um supositório ou para inalação.

Em geral as composições acima podem ser preparadas em uma maneira convencional usando um ou mais excipientes convencionais, diluentes farmacêuticos e/ou carreadores inertes. As doses diárias adequadas dos compostos de fórmula I e/ou enantiômero de fórmula II no tratamento de um mamífero, incluindo o homem, são de aproximadamente 0,01 a 250 mg/kg de peso corporal na administração pela boca e de cerca de 0,001 a 250 mg/kg de peso corporal na administração parenteral.

A dose diária típica do ingrediente ativo varia dentro de uma faixa ampla e dependerá de vários fatores tais como a indicação relevante, gravidade da enfermidade sendo tratada, a via de administração, a idade, peso e sexo do paciente e o composto particular sendo usado, e pode ser determinada por um médico.

Uso médico

Os compostos de acordo com a presente invenção são úteis em terapia. Os compostos e enantiômeros da invenção, ou seus sais, assim como os seus metabólitos ativos correspondentes, apresentam um grau elevado de potência e seletividade para os grupos de receptor de vanilóide 1 (VR1). Conseqüentemente, os compostos da presente invenção são esperados serem úteis no tratamento de condições associadas com a ativação excitatória do receptor de vanilóide 1 (VR1).

Os compostos podem ser usados para produzir um efeito inibidor do VR1 em mamíferos, incluindo o homem.

Os VR1 são altamente expressos no sistema nervoso periférico

e em outros tecidos. Assim é esperado que os compostos e enantiômeros da invenção sejam bem adequados para o tratamento dos distúrbios mediados pelo VR1.

5 Os compostos e enantiômeros da invenção são esperados de serem adequados para o tratamento de dor aguda e crônica, dor neuropática aguda e crônica e dor inflamatória aguda e crônica.

Exemplos de tais distúrbios podem ser selecionados do grupo compreendendo dor lombar inferior, dor pós-operatória, dores viscerais com dor pélvica crônica e outras mais.

10 Os compostos da invenção são também esperados serem adequados para o tratamento de dor nociceptiva aguda e crônica.

Outros distúrbios relevantes podem ser selecionados do grupo compreendendo cistite, incluindo cistite intersticial e dor relacionada com ela, ciática, esclerose múltipla, artrite, osteoartrite, artrite reumatóide, 15 fibromialgia, dor e outros sinais e sintomas associados com psoríase, dor e outros sinais e sintomas associados com câncer, êmese, incontinência urinária, vesícula hiperativa e neuropatia do HIV.

Os distúrbios relevantes adicionais podem ser selecionados do grupo compreendendo doença de refluxo gastroesofágico (GERD), síndrome 20 do intestino irritável (IBS), doença intestinal inflamatória (IBD) e pancreatite.

Outros distúrbios relevantes são relacionados com as doenças respiratórias e podem ser selecionadas do grupo compreendendo asma, tosse, doença pulmonar obstrutiva crônica, especificamente doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD) e enfisema, fibrose pulmonar e doença pulmonar 25 intersticial.

Ainda outros distúrbios relevantes são obesidade e doenças e distúrbios relacionados com a obesidade, e enxaqueca.

Em uma forma de realização a obesidade ou doenças ou distúrbios relacionadas com a obesidade são selecionadas dos seguintes:

doença cardiovascular, hipertensão, câncer e distúrbios reprodutivos.

O(s) inibidor(es) do VR1 pode(m) ser administrado(s) por uma via oral ou inalada. A doença respiratória pode ser uma enfermidade aguda e crônica e pode estar relacionada com infecção(ões) e/ou exposição à poluição e/ou irritativos ambientais.

Os compostos e enantiômeros da invenção também podem ser usados como antitoxina para tratar a (super) exposição aos ativadores do VR1 como capsaicina, gás lacrimogêneo, ácidos ou calor. Com respeito ao calor, existe um uso potencial para os antagonistas de VR1 na dor induzida por queimadura (solar), ou dor inflamatória resultante das lesões por queimadura.

Os compostos podem ainda ser usados para o tratamento de tolerância aos ativadores do VR1. Uma forma de realização da invenção diz respeito aos compostos e enantiômeros da invenção mais acima definidos, para uso como medicamentos.

Uma outra forma de realização da invenção se refere aos compostos e enantiômeros da invenção como mais acima definidos, para uso como medicamentos para o tratamento de distúrbios mediados pelo VR1.

Mais uma forma de realização da invenção se refere aos compostos e enantiômeros da invenção como mais acima definidos, para uso como medicamentos para o tratamento de distúrbios de dor aguda e crônica.

Uma outra forma de realização da invenção se refere aos compostos e enantiômeros da invenção como mais acima definidos para uso como medicamentos para o tratamento de dor nociceptiva aguda e crônica.

Mais uma outra forma de realização da invenção se refere aos compostos e enantiômeros da invenção como mais acima definidos, para uso como medicamentos para o tratamento de dor neuropática aguda e crônica.

Mais uma outra forma de realização da invenção se refere aos compostos e enantiômeros da invenção como mais acima definidos, para uso como medicamentos para o tratamento de dor inflamatória aguda e crônica.

Uma forma de realização da invenção se refere aos compostos e enantiômeros da invenção como mais acima definidos, para uso como medicamentos para o tratamento de dor lombar inferior, dor pós operatória e dores viscerais como dor pélvica crônica.

5 Uma outra forma de realização da invenção se refere aos compostos e enantiômeros da invenção como mais acima definidos, para uso como medicamentos para o tratamento de cistite, incluindo cistite intersticial e dor relacionada com ela, isquêmica, ciática, esclerose múltipla, artrite, osteoartrite, artrite reumatóide, fibromialgia, dor e outros sinais e sintomas
10 associados com psoríase, dor e outros sinais e sintomas associados com câncer, êmese, incontinência urinária, vesícula hiperativa e neuropatia do HIV.

 Mais uma forma de realização da invenção se refere aos compostos e enantiômeros da invenção como mais acima definidos, para uso
15 como medicamentos para o tratamento de doença de refluxo gastroesofágico (GERD), síndrome do intestino irritável (IBS), doença intestinal inflamatória (IBD) e pancreatite.

 Mais uma outra forma de realização da invenção se refere aos compostos e enantiômeros da invenção como mais acima definidos, para uso
20 como medicamentos para o tratamento de doenças respiratórias selecionadas do grupo compreendendo asma, tosse, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD) e enfisema, fibrose pulmonar e doença pulmonar intersticial.

 Uma forma de realização da invenção se refere ao uso dos compostos e enantiômeros da invenção como mais acima definidos, na
25 fabricação de medicamentos para o tratamento de distúrbios mediados pelo VR1 e para o tratamento de distúrbios de dor aguda e crônica, dor neuropática aguda e crônica e dor inflamatória aguda e crônica, e doenças respiratórias e qualquer outro distúrbio acima mencionado.

 Uma outra forma de realização da invenção se refere a um

método de tratamento de distúrbios mediados pelo VR1 e distúrbios de dor aguda e crônica, dor neuropática aguda e crônica e dor inflamatória aguda e crônica, e doenças respiratórias, e qualquer outro distúrbio mencionado acima, que compreende a administração a um mamífero, incluindo o homem, com necessidade de tal tratamento, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto e/ou enantiômero da invenção, como mais acima definido.

Mais uma forma de realização da invenção se refere a uma composição farmacêutica compreendendo um composto e/ou enantiômero da invenção como mais acima definido, para uso no tratamento de distúrbios mediados pelo VR1 e para o tratamento de distúrbios de dor aguda e crônica, dor neuropática aguda e crônica e dor inflamatória aguda e crônica, e doenças respiratórias, e qualquer outro distúrbio acima mencionado.

No contexto do presente relatório descritivo, o termo “terapia” e “tratamento” inclui a prevenção e a profilaxia, a não ser que existam indicações específicas ao contrário. Os termos “tratar”, “terapêutico” e “terapeuticamente” serão interpretados conseqüentemente.

Neste relatório descritivo, a não ser que mencionado de outra maneira, os termos “inibidor” e “antagonista” significam um composto que por qualquer meio, parcial ou completamente, bloqueia o caminho de transdução que leva à produção de uma resposta pelo ligando.

O termo “distúrbio”, a não ser que mencionado de outra maneira, significa qualquer condição e doença associada com a atividade do receptor de vanilóide.

Uso não médico

Além de seu uso na medicina terapêutica, os compostos e enantiômeros da invenção, ou seus sais, são também úteis como ferramentas farmacológicas no desenvolvimento e padronização de sistemas de teste in vitro e in vivo para a avaliação dos efeitos de inibidores da atividade

relacionada como o VR1 em animais de laboratório tais como gatos, cachorros, coelhos, macacos, ratos e camundongos, como parte da pesquisa para novos agentes terapêuticos.

Exemplos

5 A invenção agora será ilustrada pelos seguintes exemplos não limitativos.

Métodos gerais

A invenção agora será ilustrada pelos seguintes Exemplos em que, de uma forma geral:

10 (i) as operações foram realizadas em temperatura ambiente, isto é, na faixa de 17 a 25 °C e sob uma atmosfera de um gás inerte tal como argônio a não ser que de outra maneira mencionado;

(ii) as evaporações foram realizadas pela evaporação rotativa in vacuo e os procedimentos de preparação foram realizados após a remoção
15 dos sólidos residuais mediante filtração;

(iii) os espectros de ^1H NMR foram registrados em Bruker a 400 MHz. Os espectros de massa foram registrados utilizando técnicas de ionização por eletropulverização (LC-MS; LC: Waters 2790, coluna XTerra MS C₈ 2,5 µm 2,1 X 30 mm, gradiente tampão H₂O + 0,1 % TFA:CH₃CN +
20 0,04 % TFA, MS: micromassa ZMD// tampão de acetato de amônio);

(iv) os rendimentos, onde presentes, não são necessariamente o máximo atingível;

(v) as seguintes abreviações foram usadas:

allocaliloxicarbonila

25 DCEdicloroetano

DCM diclorometano

DMAPdimetilaminopiridina

EDCcloridreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

HATUhexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-

N,N,N',N'-tetrametilurônio

HPLC cromatografia líquida de alto desempenho

LC cromatografia líquida

MsCl cloreto de metanossulfonila

5 MS espectrometria de massa

tempo de ret. Tempo de retenção

TFA ácido trifluoroacético

THF tetraidrofurano

DMF dimetilformamida

10 TMEDA tetrametiletilenodiamina

EtOAc acetato de etila

BuLi butil lítio

TMEDA tetrametiletilenodiamina

INTERMEDIÁRIO 1: 1-Alil-1H-indol-2,3-diona

15 Isatina (10,102 g, 68,7 mmol) foi dissolvida em 100 ml DMF seco, e Cs₂CO₃ (24,609 g, 75,5 mmol) foi adicionado. À suspensão marrom púrpura resultante foi adicionado brometo de alila (7,2 ml, 83 mmol) e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. A mistura marrom alaranjada turva resultante foi concentrada in vacuo, e o resíduo foi dividido

20 entre EtOAc (160 ml) e água (80 ml). As camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída com EtOAc adicional (2 x 80 ml). As fases orgânicas combinadas foram secadas por Na₂SO₄, filtradas, e concentradas in vacuo. Ao resíduo foi adicionado 300 ml de hexanos. A mistura foi aquecida para 70 °C com um banho de água, e EtOAc foi adicionado até que o

25 composto entrou em solução (aprox. 80 ml de EtOAc). Uma pequena quantidade de material vermelho insolúvel foi removida, e depois a solução foi deixada esfriar. Os cristais vermelhos resultantes foram filtrados, lavados com 3 x 30 ml de hexanos, e depois secados sob vácuo para fornecer o composto do título (11,740 g, 91 %). ¹H NMR (600 MHz, CLOROFORM-D)

δ ppm 4,36 (d, $J = 5,6$ Hz, 2 H), 5,26 - 5,34 (m, 2 H), 5,78 - 5,88 (m, 1 H), 6,88 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,11 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,56 (td, $J = 7,8, 1,3$ Hz, 1 H), 7,61 (d, $J = 7,4$ Hz, 1 H). MS (ESI) $(M + H)^+ = 188$.

INTERMEDIÁRIO 2: 1-[(2E)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-1H-indol-2,3-diona

Uma mistura de 1-alil-1H-indol-2,3-diona (1,00 g, 5,34 mmol), $\text{Pd}(\text{P}(\text{t-Bu})_3)_2$ (0,0819 g, 0,16 mmol), 1,2-dicloro-4-iodobenzeno (1,458 g, 5,34 mmol), tolueno seco (10 ml), e N-cicloexil-N-metilcicloexanamina (1,23 ml, 5,86 mmol) em um tubo lacrado secado em forno sob uma atmosfera de N_2 foi aquecida durante 16 h a 80 °C. A reação foi esfriada, diluída com CH_2Cl_2 , e carregada diretamente em uma coluna de sílica gel que foi acondicionada com CH_2Cl_2 . A coluna foi eluída com um gradiente de 100 % CH_2Cl_2 em 95:5 CH_2Cl_2 :EtOAc. As frações apropriadas foram combinadas para fornecer o composto do título como um sólido laranja (1,489 g, 84 %). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ ppm 4,52 (d, $J = 5,9$ Hz, 2 H), 6,19 (dt, $J = 15,9, 5,9$ Hz, 1 H), 6,56 (d, $J = 15,6$ Hz, 1 H), 6,91 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,09 - 7,20 (m, 2 H), 7,37 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,57 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,64 (d, $J = 7,4$ Hz, 1 H).

INTERMEDIÁRIO 3: 1-[(2E)-3-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]prop-2-en-1-il]-1H-indol-2,3-diona

Seis tubos lacrados secados em forno separados foram carregados com 1-alil-1H-indol-2,3-diona (0,100 g, 0,534 mmol), $\text{Pd}(\text{P}(\text{t-Bu})_3)_2$ (0,0082 g, 0,016 mmol), 4-bromo-1-cloro-2-(trifluorometil)benzeno (0,139 g, 0,536 mmol), tolueno seco (1 ml), e N-cicloexil-N-metilcicloexanamina (0,12 ml, 0,57 mmol) sob uma atmosfera de N_2 . Os tubos foram aquecidos durante 16 h a 80 °C em um banho de óleo, e depois as reações foram esfriadas e concentradas in vacuo. O material bruto foi usado na etapa subsequente.

INTERMEDIÁRIO 4: 1-prop-2-in-1-il-1H-indol-2,3-diona

À uma solução de isatina (200 mg, 1,36 mmol) em DMF (5 ml) foi adicionado carbonato de cézio (487 mg, 1,5 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 90 minutos. Brometo de propargila (243 μ l, 1,63 mmol) foi depois adicionado. A reação foi agitada durante a
 5 noite em temperatura ambiente, concentrada in vacuo, dissolvida em EtOAc e lavada com $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ saturado (1x). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc adicional (2x). As fases orgânicas combinadas foram secadas por Na_2SO_4 , filtradas e concentradas in vacuo. Outra purificação do resíduo não foi necessária. O composto do título foi
 10 obtido como um sólido laranja (255 mg, rendimento quantitativo). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2,31 (t, $J = 2,54$ Hz, 1H), 4,55 (d, $J = 2,54$ Hz, 2H), 7,12 - 7,15 (m, 1H), 7,19 (dt, $J = 7,52, 0,78$ Hz, 1H), 7,63 - 7,68 (m, 2H).

INTERMEDIÁRIO 5: 1-[3-(3,4-diclorofenil)prop-2-in-1-il]-1H-indol-2,3-diona

15 À uma mistura de 1-prop-2-in-1-il-1H-indol-2,3-diona (190 mg, 1,03 mmol), 1,2-dicloro-4-iodobenzeno (420 mg, 1,54 mmol), iodeto de cobre(I) (11,0 mg, 0,06 mmol) e trifenilfosfina (40,0 mg, 0,15 mmol) em DMF desgaseificado (24 ml) foi adicionada trietilamina (307 μ l, 2,15 mmol). A reação foi agitada durante 5 minutos e $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (13,0 mg, 0,06 mmol) foi
 20 depois adicionado. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 dias, concentrada in vacuo, dissolvida em EtOAc e lavada com $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ saturado (1x). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc adicional (2x). As fases orgânicas combinadas foram secadas por Na_2SO_4 , filtradas e concentradas in vacuo. O produto bruto foi purificado pela
 25 cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com um gradiente solvente de 35 % EtOAc/Hexanos a 75 % EtOAc/Hexanos, para fornecer o composto do título como um sólido laranja com 90 % de pureza (375 mg, rendimento quantitativo). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4,82 (s, 2H), 7,18 (dt, $J = 7,52, 0,78$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,01$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 8,40, 1,95$ Hz,

1H), 7,60 (dd, J = 7,42, 0,78 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 7,70 - 7,75 (m, 2H).

COMPOSTO 1: 1'-[(2E)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona

5 Quatro reações idênticas foram levantadas. Para cada reação, 1'-[(2E)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-1H-indol-2,3-diona (200 mg, 0,602 mmol) foi dissolvida em 5 ml de N,N-dimetilacetamida (5 ml) em um tubo lacrado. Carbonato de amônio (0,555 g, 5,78 mmol) foi adicionado, seguido por uma solução de KCN (0,0470 g, 0,722 mmol) em água (5 ml). Os
10 tubos foram lacrados e depois aquecidos para 100 °C em um banho de óleo durante 2 h. As reações mudaram de cor de vermelho para púrpura escuro para amarelo durante o curso da reação. As reações foram esfriadas e depois concentradas in vacuo. Cada reação foi absorvida em EtOAc (5 ml) e água (5 ml). Todas as 4 reações foram passadas através de uma coluna Varian
15 ChemElut CE1020, e a coluna foi enxaguada com EtOAc adicional (2 x 20 ml). Os extratos orgânicos foram concentrados in vacuo, e o resíduo purificado pela cromatografia de coluna em sílica gel (1:2 Hexanos:EtOAc) para fornecer o composto do título (0,7075 g, 73 %) como um sólido branco. ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄) δ ppm 4,45 - 4,53 (m, 1 H), 4,57 - 4,66
20 (m, 1 H), 6,35 (dt, J = 16,1, 5,1 Hz, 1 H), 6,59 (dt, J = 16,2, 1,5 Hz, 1 H), 7,08 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,17 (td, J = 7,6, 0,9 Hz, 1 H), 7,30 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1 H), 7,37 (dd, J = 7,4, 1,0 Hz, 1 H), 7,39 - 7,45 (m, 2 H), 7,53 (d, J = 2,1 Hz, 1 H). MS (APPI) (M + H)⁺ = 402. Anal. Calc. para C₁₉H₁₃Cl₂N₃O₃: C, 56,74; H, 3,26; N, 10,45. Observada: C, 56,64; H, 3,26; N, 10,27.

25 Os enantiômeros individuais de 1'-[(2E)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona foram obtidos através da separação da mistura racêmica (214 mg) pela cromatografia de fluido supercrítica (SFC) em um suporte sólido de quiral usando um Berger SFC Multigram II system (Mettler Toledo)

(condições de SFC: 50 % eluente Etanol/CO₂, coluna CHIRALCEL[®] OD SFC (Chiral Technologies), 21 x 250 mm, 10 microns, fluxo 50 ml/min. Detector de comprimento de onda variável UV 254 ou 280 nm, operação de 6 minutos). As purezas enantioméricas foram determinadas pela SFC em um
 5 suporte sólido de quiral usando um Berger SFC Analytix/MS system (Mettler Toledo) (condições de SFC: 50 % eluente Etanol/CO₂, coluna CHIRALCEL[®] OD SFC (Chiral Technologies), 4,6 x 250 mm, 5 microns, fluxo 2,2 ml/min. Matriz de diodo UV, MS detector, operação de 6 minutos). Rendimento: 80,7 mg (38 %) da primeira eluição de enantiômero, 80,0 mg (37 %) da segunda
 10 eluição de enantiômero. Os nomes IUPAC dos enantiômeros foram gerados usando software ACD/Name (ACD/Labs 7,00 Release Product version: 7,07, build: 16 Jul 2003).

ENANTIÔMERO 1A: (4S)-1'-[(2E)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona

15 Primeira eluição de enantiômero: Tempo de retenção = 2,46 min, e.e. >99 %, $[\alpha]_D^{22} = +16,8$ (c 0,959 g/100 ml, CD₃OD), ¹H NMR (400 MHz, METHANOL-D₄) δ ppm 4,44 - 4,53 (m, 1 H), 4,57 - 4,65 (m, 1 H), 6,35 (dt, J = 16,1, 4,9 Hz, 1 H), 6,58 (dt, J = 16,0, 1,6 Hz, 1 H), 7,08 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,17 (td, J = 7,6, 0,9 Hz, 1 H), 7,30 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1 H),
 20 7,35 - 7,39 (m, 1 H), 7,38 - 7,45 (m, 2 H), 7,52 (d, J = 2,0 Hz, 1 H). MS (APPI) (M + H)⁺ = 402.

A configuração absoluta deste enantiômero é determinada pela cristalografia de raio X.

ENANTIÔMERO 1B: (4R)-1'-[(2E)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona

25 Segunda eluição de enantiômero: Tempo de retenção = 4,21 min, e.e. >99 %, $[\alpha]_D^{22} = -15,0$ (c 0,908 g/100 ml, CD₃OD), ¹H NMR (400 MHz, METHANOL-D₄) δ ppm 4,44 - 4,53 (m, 1 H), 4,56 - 4,65 (m, 1 H), 6,35 (dt, J = 16,0, 5,1 Hz, 1 H), 6,58 (dt, J = 16,1, 1,5 Hz, 1 H), 7,08 (d, J =

7,8 Hz, 1 H), 7,17 (td, $J = 7,6, 0,9$ Hz, 1 H), 7,30 (dd, $J = 8,5, 2,1$ Hz, 1 H), 7,35 - 7,39 (m, 1 H), 7,39 - 7,45 (m, 2 H), 7,52 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H). MS (APPI) $(M + H)^+ = 402$.

A configuração absoluta deste enantiômero foi determinada pela cristalografia de raio X.

COMPOSTO 2: 1'-{(2E)-3-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]prop-2-en-1-il}-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona

Seis tubos de 1'-{(2E)-3-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]prop-2-en-1-il}-1H-indol-2,3-diona bruta foram tratados identicamente. O material em cada tubo foi dissolvido em N,N-dimetilacetamida (4,4 ml). Carbonato de amônio (0,493 g, 5,13 mmol) foi adicionado em cada tubo, seguido por uma solução de KCN (0,0417 g, 0,640 mmol) em água (4,4 ml). Os tubos foram lacrados e depois aquecidos para 100 °C em um banho de óleo durante 3 h. As reações foram esfriadas e depois concentradas in vacuo. Cada reação foi absorvida em EtOAc (8 ml) e água (5 ml), e depois passada através de uma coluna Varian ChemElut CE1005. As colunas foram enxaguadas com EtOAc adicional (2 x 8 ml) e os extratos orgânicos foram concentrados in vacuo. O resíduo foi purificado pela escala preparativa de fase reversa LC/MS para fornecer o composto do título (0,2834 g, 20 % durante 2 etapas) como um sólido levemente laranja seguinte a liofilização. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 4,48 - 4,59 (m, 2 H), 6,52 (dt, $J = 16,2, 4,8$ Hz, 1 H), 6,58 - 6,65 (m, 1 H), 7,10 - 7,18 (m, 2 H), 7,38 - 7,45 (m, 2 H), 7,64 - 7,68 (m, 1 H), 7,71 - 7,81 (m, 2 H), 8,68 (d, $J = 1,0$ Hz, 1 H), 11,43 (s, 1 H). MS (APPI) $(M + H)^+ = 436$.

Os enantiômeros individuais de 1'-{(2E)-3-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]prop-2-en-1-il}-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona foram obtidos através da separação da mistura racêmica (19,96 g) pela cromatografia de fluido supercrítica (SFC) em um suporte sólido de quiral usando um Novasep SFC SuperSep 50 system (Novasep,

Inc.) (condições de SFC: 30 % Metanol/CO₂ eluente, coluna CHIRALCEL[®] OD-H SFC (Chiral Technologies, Inc), 3 x 25 cm, 5 microns, taxa de fluxo 150 ml/min. Detector de comprimento de onda variável UV 230 nm, operação 5 minutos). As purezas enantioméricas foram determinadas pela SFC em um
 5 suporte sólido de quiral usando um Berger SFC system (Mettler Toledo) (condições de SFC: 30 % Metanol/CO₂ eluente, coluna CHIRALCEL[®] OD-H SFC (Chiral Technologies, Inc), 4,6 x 250 mm, 5 microns, taxa de fluxo 2 ml/min. Detector de comprimento de onda variável UV 220 nm, operação 9 minutos). Rendimento: 45 % da primeira eluição do enantiômero e 42 % da
 10 segunda eluição do enantiômero. Os nomes IUPAC dos enantiômeros foram gerados usando software ACD/Name (ACD/Labs 7,00 Release Product version: 7,07, build: 16 Jul 2003).

**ENANTIÔMERO 2A: (4S)-1'-{(2E)-3-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]prop-2-en-1-il}-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-
 15 indol]-2,2',5(1'H)-triona**

Primeira eluição de enantiômero: Tempo de retenção = 4,29 min, e.e. >99 %, $[\alpha]_D^{22} = +16.8$ (c 1,03 g/100 ml, CD₃OD), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 4,53 (d, J = 4,5 Hz, 2 H), 6,52 (dt, J = 16,2, 4,8 Hz, 1 H), 6,58 - 6,67 (m, 1 H), 7,09 - 7,19 (m, 2 H), 7,37 - 7,46 (m, 2 H), 7,63 - 7,69
 20 (m, 1 H), 7,71 - 7,76 (m, 1 H), 7,79 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,68 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 11,43 (s, 1 H). MS (APPI) (M + H)⁺ = 436.

A configuração absoluta deste enantiômero é determinada pela cristalografia de raio X.

**ENANTIÔMERO 2B: (4R)-1'-{(2E)-3-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]prop-2-en-1-il}-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-
 25 indol]-2,2',5(1'H)-triona**

Segunda eluição de enantiômero: Tempo de retenção = 5,92 min, e.e. >98 %, $[\alpha]_D^{22} = -15,6$ (c 1,33 g/100 ml, CD₃OD), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 4,53 (d, J = 4,5 Hz, 2 H), 6,52 (dt, J = 16,2, 4,8 Hz, 1 H),

6,58 - 6,66 (m, 1 H), 7,09 - 7,19 (m, 2 H), 7,37 - 7,46 (m, 2 H), 7,63 - 7,68 (m, 1 H), 7,70 - 7,76 (m, 1 H), 7,79 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 8,68 (d, $J = 1,4$ Hz, 1 H), 11,43 (s, 1 H). MS (APPI) $(M + H)^+ = 436$.

A configuração absoluta deste enantiômero é determinada pela cristalografia de raio X.

COMPOSTO 3: 1'-[3-(3,4-diclorofenil)prop-2-in-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona

Uma mistura de Intermediário 5 (50 mg, 0,15 mmol), cianureto de potássio (12 mg, 0,18 mmol), e carbonato de amônio (140 mg, 1,45 mmol) em 1:1 MeOH:H₂O (2,5 ml) foi aquecida em 100 °C durante 6 horas. A reação foi depois esfriada, concentrada in vacuo para remover o MeOH, diluída com EtOAc e lavada com H₂O (1x). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc adicional (3x). As fases orgânicas combinadas foram secadas por Na₂SO₄, filtradas e concentradas in vacuo. O resíduo foi purificado pela HPLC de fase reversa (gradiente 50-80 % CH₃CN em H₂O contendo 0,1 % de ácido trifluoroacético) para fornecer o composto do título (2 mg, 3 % de rendimento) como sal do mesmo de TFA. Este material foi liofilizado a partir de CH₃CN/H₂O para produzir um sólido amarelo claro. Pureza (HPLC): 95 % (215 nm), 94 % (254 nm); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 4,82 - 4,93 (m, 2H), 7,17 (dt, $J = 7,57, 0,88$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 7,81$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 8,30, 2,05$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 7,42, 0,78$ Hz, 1H), 7,49 (dt, $J = 7,76, 1,27$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,20$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 1,95$ Hz, 1H), 8,69 (d, $J = 1,56$ Hz, 1H), 11,42 (s, 1H). Observado: C, 57,05; H, 2,75; N, 10,55. C₁₉H₁₁N₃O₃Cl₂ possui C, 57,02; H, 2,77; N, 10,50 %.

Os enantiômeros individuais de 1'-[3-(3,4-diclorofenil)prop-2-in-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona foram obtidos através da separação da mistura racêmica (200 mg) pela cromatografia de fluido supercrítica (SFC) em um suporte sólido de quiral

usando um Berger SFC Multigram II system (Mettler Toledo) (condições de SFC: 50 % eluente Etanol/CO₂, coluna ChiralCel OD SFC (Chiral Technologies), 21 x 250 mm, 10 microns, fluxo 50 ml/min. Detector de comprimento de onda variável UV 254 ou 280 nm, operação 6 minutos). As

5 purezas enantioméricas foram determinadas pela SFC em um suporte sólido de quiral usando um Berger SFC Analytix/MS system (Mettler Toledo) (condições de SFC: 50 % eluente Etanol/CO₂, coluna ChiralCel OD SFC (Chiral Technologies), 4,6 x 250 mm, 5 microns, fluxo 2,2 ml/min. Matriz de diodo UV, detector de MS, operação 6 minutos). Rendimento: 83 mg (42 %)

10 da primeira eluição do enantiômero, 82 mg (41 %) da segunda eluição do enantiômero. O nomes IUPAC dos enantiômeros foram gerados usando software ACD/Name (ACD/Labs 7,00 Release Product version: 7,07, build: 16 Jul 2003).

ENANTIÔMERO 3A: (4S)-1'-[3-(3,4-diclorofenil)prop-2-in-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona

15

Primeira eluição de enantiômero: Tempo de retenção = 3,19 min, e.e. >99 %, $[\alpha]_D^{22} = +72.8$ (c 1,00 g/100 ml, CD₃OD), ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 4,74 - 4,88 (m, 2H), 7,20 (dt, J = 7,57, 0,88 Hz, 1H), 7,26 - 7,31 (m, 2H), 7,36 (dd, J = 7,52, 0,68 Hz, 1H), 7,45 - 7,51 (m, 2H), 7,55 (d, J = 1,76 Hz, 1H). MS (APPI) (M + H)⁺ = 400.

20

A configuração absoluta deste enantiômero é determinada pela cristalografia de raio X.

ENANTIÔMERO 3B: (4R)-1'-[3-(3,4-diclorofenil)prop-2-in-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona

25

Segunda eluição de enantiômero: Tempo de retenção = 4,47 min, e.e. >99 %, $[\alpha]_D^{22} = -75.1$ (c 1,03 g/100 ml, CD₃OD), ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 4,74 - 4,87 (m, 2H), 7,17 - 7,22 (m, 1H), 7,26 - 7,31 (m, 2H), 7,35 - 7,38 (m, 1H), 7,44 - 7,51 (m, 2H), 7,54 (d, J = 1,76 Hz, 1H). MS (APPI) (M + H)⁺ = 400.

A configuração absoluta deste enantiômero é determinada pela cristalografia de raio X.

Farmacologia

Ensaio de triagem hVR1 FLIPR (Leitora de Placa de Imagem Fluorométrica)

Células CHO transfectadas, de maneira estável expressando hVR1 (15.000 células/reservatório) são semeadas em 50 µl de meio em uma placa 384 de fundo transparente escuro (Greiner) e desenvolvidas em uma incubadora umedecida (37 °C, 2 % CO₂), de 24 a 30 horas antes da experiência.

Subseqüentemente, o meio é removido da placa de células por inversão e 2 µM de Fluo-4 são adicionados usando um multidrop (Labsystems). Seguente aos 40 min de incubação no escuro a 37 °C e 2 % de CO₂, o pigmento extracelular presente é lavado fora usando EMBLA (Scatron), deixando ficar as células em 40 µL de tamponante de ensaio (1 X HBSS, 10 mM D-Glucose, 1 mM CaCl₂, 10 mM HEPES, 10 X 7,5 % NaHCO₃ e 2,5 mM Probenecid).

Ensaio FLIPR – protocolo de terminação da IC₅₀

Para as determinações de IC₅₀ a fluorescência é lida usando filtro FLIPR 1 (em 520 a 545 nM). Um registro da linha de base celular é tomado durante 30 segundos, seguido por uma adição de 20 µl de 10, concentrações meio-log tituladas do composto de teste, produzindo concentração celular variando de 3 µM a 0,1 nM. Os dados são coletados a cada 2 segundos por mais 5 min antes da adição de uma solução de agonista do VR1: ou solução a 50 nM de capsaicina ou tampão MES (ácido 2-[N-morfolino] etanossulfônico) (pH 5,2), pela pipeta FLIPR. O FLIPR continua a coletar dados durante mais 4 min. Compostos tendo propriedades antagonísticas contra o hVR1 inibirão o aumento no cálcio intracelular em resposta à adição de capsaicina. Isto conseqüentemente leva a uma redução no

5 sinal de fluorescência e fornece uma leitura de fluorescência reduzida, comparado sem composto, controles de tampão. Os dados são exportados pelo programa FLIPR como uma soma de fluorescência calculada sob a curva após a adição de capsaicina. Inibição máxima, Hill slope e dados de IC₅₀ para cada composto são gerados.

Uma determinação de atividade aldose reductase comparativa foi realizada pela companhia MDS Pharma Services – Taiwan Ltd; os resultados deste estudo são apresentados na Tabela 1 abaixo.

Lista de abreviações

- 10 VR1receptor de vanilóide 1
IBS síndrome do intestino irritável
IBDdoença intestinal inflamatória
GERD doença de refluxo gastroesofágico
HEPES ácido 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-etanossulfônico

15 Resultados

Os valores de IC₅₀ típicos como medidos nos ensaios descritos acima são de 10 µM ou menos. Em um aspecto da invenção a IC₅₀ está abaixo de 3000 nM. Em um outro aspecto da invenção a IC₅₀ está abaixo de 1000 nM.

20 Tabela 1.

Resultados do hVR1 FLIPR e uma determinação da atividade de aldose reductase comparativa

Exemplo No.	IC ₅₀ (VR1 humano, capsaicina) nM	IC ₅₀ (aldose reductase) nM
Enantiômero 1A	10000 nM	25 nM
Enantiômero 1B	43 nM	758 nM
Enantiômero 2A	3850 nM	33 nM
Enantiômero 2B	241 nM	3300 nM
Enantiômero 3A	15454 nM	72,3 nM
Enantiômero 3B	881 nM	983 nM

Testes biológicos

25 As propriedades farmacológicas in vivo da presente invenção foram determinadas usando dois modelos inflamatórios sensíveis a NSAID

clássicos, o modelo Carragenano e o modelo Freund's Complete Adjuvant (FCA).

No primeiro, Carragenano-lambda (polissacarídeo derivado de algas, tipo IV, 100 µl, da Sigma-Aldrich), dissolvida em salina estéril 0,9 % em uma concentração de 1 %, e no último FCA (25 µl, da Sigma-Aldrich, (1 ml de FCA contém 1 mg de micobacterium tuberculosis abatido por calor e secado, 0,85 ml de óleo mineral e 0,15 ml monooleato de manide, cf. Nagakura et al. em *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2003; 306(2):490-497)) é injetado no espaço subcutâneo sob a superfície plantar (intra-plantar; i.pl.) da pata traseira esquerda do rato. Isto cria uma resposta, com edema, vermelhidão e hiperalgesia acompanhantes. A hiperalgesia térmica (e mecânica) é completamente desenvolvida por 3 horas com relação a carragenano, e permanece estável durante 6 horas, enquanto FCA é completamente desenvolvido por 24 h e permanece estável durante semanas. De modo a avaliar o grau de hiperalgesia, o teste plantar térmico foi selecionado, como um ponto final forte, consistente e reproduzível (com base no método de Hargreaves de avaliação de nocicepção, cf. Pain, 1988; 32(1):77-88). Os ratos são colocados em caixas de plexiglass em uma superfície de vidro, que é mantida em 30 °C, e uma fonte de calor (taxa de aumento de calor: ~1,1 °C/s) é focalizada na superfície plantar da pata afetada. O momento do início do calor até que o animal retire a pata é registrado. Uma diminuição na Paw Withdrawal Latency (PWL) em relação aos animais ingênuos indica um estado hiperalgésico.

O grau de reversão da hiperalgesia é medida pela capacidade do composto em retornar a PWL aos níveis normais. (4R)-1'-[(2E)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona (= Enantiômero 1B) foi oralmente administrada durante a fase estabelecida de inflamação e testada em sua Tmax. A PWL de cada animal é medida duas vezes, e a média das duas é tomada como a resposta. As

respostas de todos os animais dentro de um grupo fornecido são depois calculadas a média, e o Desvio Padrão e Erro Padrão da Média (SEM) são calculados para cada grupo. Os dados são expressos como média \pm SEM. O significado estatístico é avaliado com uma teste T para comparação com os grupos ingênuos e tratados, e One Way ANOVA seguido por múltiplas comparações Holm-Sidak versus teste do grupo de controle (veículo) grupo para eficácia do medicamento. O nível de significado estatístico é fixado em $p < 0,05$. GraphPad Prism® version 4 é usado para a análise de regressão não linear (usando o modelo de equação sigmoidal de inclinação variável) dos dados em estado natural para calcular as ED50, EC50, EC80, e Emax.

Antes de qualquer manipulação, os ratos (150 a 175 g, Charles River, St. Constant, Canada) foram alojados em grupos de 7 a 9 em um ambiente com temperatura controlada ($22 \pm 1,5$ °C, 30 a 80 % de umidade, ciclo luz/escuridão de 12 h) e foram aclimatizados nas instalações de animal durante pelo menos um dia antes do uso. Todos os protocolos experimentais são aprovados pelo AstraZeneca Animal Care Committee. As experiências são executadas durante a fase de luz do ciclo, os ambientes são iluminados na intensidade de 300 lux. Os animais tiveram alimento e água ad libitum.

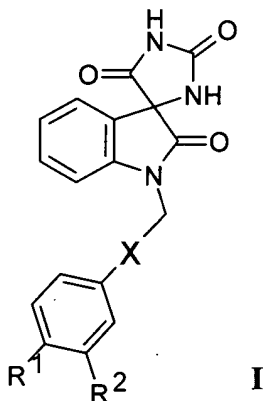
A eficácia e potência in vivo do composto testado na dor nociceptiva são resumidas na Tabela 2 abaixo. O composto testado é potente e eficaz em inverter a hiperalgesia térmica induzida tanto por carragenano quanto por FCA.

Tabela 2. Eficácia e Potência no modelo de carragenano e FCA in vivo

Composto testado: (4R)-1'-[(2E)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona		
	Modelo de carragenano	Modelo de FCA
ED50 ($\mu\text{mol/kg}$)	10,6	52,8
EC50 (μM)	4,8	24
Emax observado (%)	76	100
Emax Extrapolado (%)	88	>100
EC80 (μM)	10,7	100

REIVINDICAÇÕES

1. Composto ou um sal do mesmo, o composto caracterizado pelo fato de que possui a fórmula I:



onde R^1 e R^2 são independentemente halo ou C_{1-3} haloalquila,

X é etenila ou etinila,

com a condição de que não seja 1'-[(2E)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona na forma racêmica.

2. Composto ou sal do mesmo de acordo com a reivindicação

1, caracterizado pelo fato de que R^1 é halo e R^2 é C_{1-3} haloalquila.

3. Composto ou sal do mesmo de acordo com a reivindicação

1, caracterizado pelo fato de que R^1 é cloro ou flúor e R^2 é C_{1-3} cloroalquila ou C_{1-3} fluoroalquila.

4. Composto ou sal do mesmo de acordo com a reivindicação

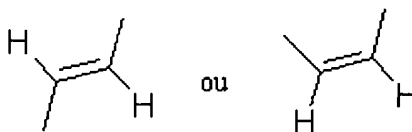
1, caracterizado pelo fato de que R^1 é cloro.

5. Composto ou sal do mesmo de acordo com a reivindicação

1, caracterizado pelo fato de que R^1 e R^2 são cloro.

6. Composto ou sal do mesmo de acordo com a reivindicação

1, caracterizado pelo fato de que X é



7. Composto ou sal do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que X é etinila.

8. Sal, caracterizado pelo fato de ser de um composto como definido na reivindicação 1.

5 9. Sal de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que é um sal farmaceuticamente aceitável.

10. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo consistindo de

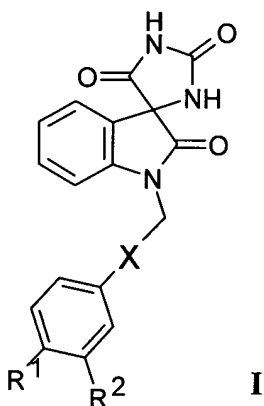
1'-[(2E)-3-(3-cloro-4-trifluorofenil)prop-2-en-1-il]-2H,5H-espiro [imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona e

1'-[3-(3,4-diclorofenil)prop-2-in-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona.

15 11. Composto ou sal do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, caracterizado pelo fato de ser para uso como um medicamento.

12. Composto ou sal do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, caracterizado pelo fato de ser para uso como um medicamento para o tratamento de distúrbios mediados pelo VR1.

20 13. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, o composto caracterizado pelo fato de que possui a fórmula I:



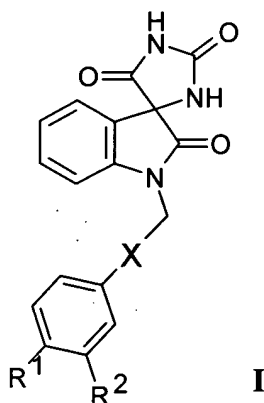
onde R¹ e R² são independentemente halo ou C₁₋₃haloalquila,
X é etenila ou etinila,

para uso como um medicamento para o tratamento de

distúrbios mediados pelo VR1.

14. Uso de um composto ou um sal do mesmo tendo a fórmula

I:



onde R^1 e R^2 são independentemente halo ou C_{1-3} haloalquila,

X é etenila ou etinila,

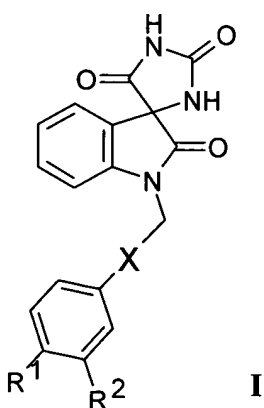
caracterizado pelo fato de que ser na fabricação de um medicamento,

com a condição de que o composto não seja 1'-[(2E)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-

2,2',5(1'H)-triona na forma racêmica.

15. Uso de um composto ou um sal do mesmo tendo a fórmula

I:



onde R^1 e R^2 são independentemente halo ou C_{1-3} haloalquila,

X é etenila ou etinila,

caracterizado pelo fato de que ser na fabricação de um medicamento para o tratamento de distúrbios mediados pelo VR1.

16. Uso de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que ser na fabricação de um medicamento para o tratamento de distúrbios mediados pelo VR1.

5 17. Uso de acordo com a reivindicação 14 ou 15, caracterizado pelo fato de que ser na fabricação de um medicamento para o tratamento de distúrbios de dor aguda e crônica.

18. Uso de acordo com a reivindicação 14 ou 15, caracterizado pelo fato de que ser na fabricação de um medicamento para o tratamento de dor neuropática aguda e crônica.

10 19. Uso de acordo com a reivindicação 14 ou 15, caracterizado pelo fato de que ser na fabricação de um medicamento para o tratamento de dor inflamatória aguda e crônica.

15 20. Uso de acordo com a reivindicação 14 ou 15, caracterizado pelo fato de que ser na fabricação de um medicamento para o tratamento de dor nociceptiva aguda e crônica.

20 21. Uso de acordo com a reivindicação 14 ou 15, caracterizado pelo fato de que ser na fabricação de um medicamento para o tratamento de dor lombar inferior, dor pós-operatória, dores viscerais como dor pélvica crônica, cistite, incluindo a cistite intersticial e dor relacionada com ela, isquêmica, ciática, esclerose múltipla, artrite, fibromialgia, dor e outros sinais e sintomas associados com psoríase, dor e outros sinais e sintomas associados com câncer, êmese, incontinência urinária, vesícula hiperativa, neuropatia do HIV, doença de refluxo gastroesofágico (GERD), síndrome do intestino irritável (IBS), doença intestinal inflamatória (IBD) e/ou pancreatite, 25 incluindo sinais e/ou sintomas relacionados com ditas doenças.

22. Uso de acordo com a reivindicação 14 ou 15, caracterizado pelo fato de que ser na fabricação de um medicamento para o tratamento de osteoartrite, artrite reumatóide, asma, tosse, doença pulmonar obstrutiva crônica, especialmente doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD) e

enfisema, fibrose pulmonar, e doença pulmonar intersticial, incluindo sinais e sintomas relacionados com ditas doenças.

5 23. Uso de acordo com a reivindicação 14 ou 15, caracterizado pelo fato de que ser na fabricação de um medicamento para o tratamento de doenças respiratórias.

 24. Uso de acordo com a reivindicação 14 ou 15, caracterizado pelo fato de que ser na fabricação de um medicamento para o tratamento de obesidade e/ou enxaqueca.

10 25. Uso de acordo com a reivindicação 14 ou 15, caracterizado pelo fato de que ser na fabricação de um medicamento para o tratamento de dor induzida por queimadura e/ou dor inflamatória resultante de lesões de queimadura.

15 26. Método de tratamento de distúrbios mediados pelo VR1 e para o tratamento de distúrbios de dor aguda e crônica, dor neuropática aguda e crônica e dor inflamatória aguda e crônica, e/ou doenças respiratórias, caracterizado pelo fato de que compreende a administração a um mamífero, incluindo o homem, com necessidade de tal tratamento, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto ou sal do mesmo como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 10.

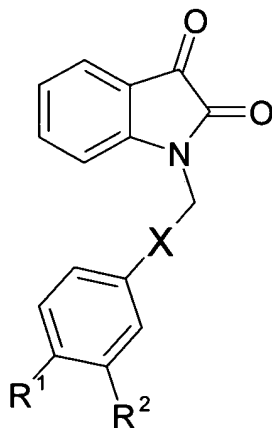
20 27. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende como ingrediente ativo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto ou sal do mesmo como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, em associação com um ou mais diluentes, excipientes e/ou carreadores inertes farmaceuticamente aceitáveis.

25 28. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 27, caracterizada pelo fato de ser para uso no tratamento de distúrbios mediados pelo VR1 e para o tratamento de distúrbios de dor aguda e crônica tais como dor neuropática aguda ou crônica e dor inflamatória aguda ou crônica; e/ou doenças respiratórias.

29. Processo para a preparação de um composto de fórmula I como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende:

Reação de um composto opcionalmente protegido de fórmula

III



5

III

i) com KCN e $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ na temperatura elevada em um solvente adequado, e depois disso opcionalmente:

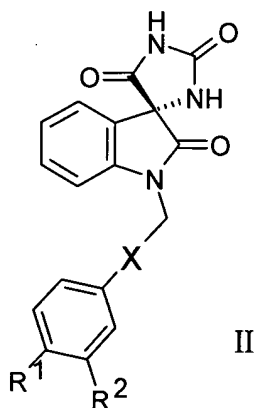
ii) converter o composto da fórmula I em outro composto da fórmula I; e/ou

10

iii) remover quaisquer grupos de proteção; e/ou

iv) formar um sal farmaceuticamente aceitável.

30. Enantiômero único substancialmente puro ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que possui a fórmula II:



II

onde R^1 e R^2 são independentemente halo ou C_{1-3} haloalquila, X é etenila ou etinila.

15

31. Enantiômero ou sal do mesmo de acordo com a

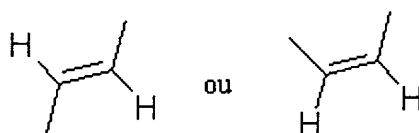
reivindicação 30, caracterizado pelo fato de que R^1 é halo e R^2 é C_{1-3} haloalquila.

32. Enantiômero ou sal do mesmo de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de que R^1 é cloro ou flúor e R^2 é C_{1-3} cloroalquila ou C_{1-3} fluoroalquila.

33. Enantiômero ou sal do mesmo de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de que R^1 é cloro.

34. Enantiômero ou sal do mesmo de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de que R^1 e R^2 são cloros.

35. Enantiômero ou sal do mesmo de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de que X é



36. Enantiômero ou sal do mesmo de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de que X é etinila.

37. Sal, caracterizado pelo fato de ser de um enantiômero como definido na reivindicação 30.

38. Sal de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo fato de que é um sal farmaceuticamente aceitável.

39. Enantiômero de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo consistindo de

(4R)-1'-[(2E)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona,

(4R)-1'-[(2E)-3-(3-cloro-4-trifluorofenil)prop-2-en-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona, e

(4R)-1'-[3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona.

40. Enantiômero ou sal do mesmo de acordo com qualquer

uma das reivindicações de 30 a 39, caracterizado pelo fato de ser para uso como um medicamento.

5 41. Enantiômero ou sal do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 30 a 39, caracterizado pelo fato de ser para uso como um medicamento para o tratamento de distúrbios mediados pelo VR1.

 42. Uso de um enantiômero ou sal do mesmo como definido em qualquer uma das reivindicações de 30 a 39, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento.

10 43. Uso de um enantiômero ou sal do mesmo como definido em qualquer uma das reivindicações de 30 a 39, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para o tratamento de distúrbios mediados pelo VR1.

15 44. Uso de acordo com a reivindicação 42 ou 43, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para o tratamento de distúrbios de dor aguda e crônica.

 45. Uso de acordo com a reivindicação 42 ou 43, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para o tratamento de dor neuropática aguda e crônica.

20 46. Uso de acordo com a reivindicação 42 ou 43, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para o tratamento de dor inflamatória aguda e crônica.

 47. Uso de acordo com a reivindicação 42 ou 43, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para o tratamento dor nociceptiva aguda e crônica.

25 48. Uso de acordo com a reivindicação 42 ou 43, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para o tratamento de dor lombar inferior, dor pós-operatória, dores viscerais como dor pélvica crônica, cistite, incluindo a cistite intersticial e dor relacionada com ela, isquêmica, ciática, esclerose múltipla, artrite, fibromialgia, dor e outros sinais e sintomas

associados com psoríase, dor e outros sinais e sintomas associados com câncer, êmese, incontinência urinária, vesícula hiperativa, neuropatia do HIV, doença de refluxo gastroesofágico (GERD), síndrome do intestino irritável (IBS), doença intestinal inflamatória (IBD) e/ou pancreatite, incluindo sinais e/ou sintomas relacionados com ditas doenças.

49. Uso de acordo com a reivindicação 42 ou 43, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para o tratamento de osteoartrite, artrite reumatóide, asma, tosse, doença pulmonar obstrutiva crônica, especialmente doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD) e enfisema, fibrose pulmonar, e doença pulmonar intersticial, incluindo sinais e sintomas relacionados com ditas doenças.

50. Uso de acordo com a reivindicação 42 ou 43, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para o tratamento de doenças respiratórias.

51. Uso de acordo com a reivindicação 42 ou 43, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para o tratamento de obesidade e/ou enxaqueca.

52. Uso de acordo com a reivindicação 42 ou 43, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para o tratamento de dor induzida por queimadura e/ou dor inflamatória resultante de lesões de queimadura.

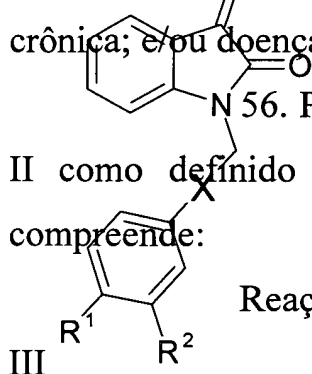
53. Método de tratamento de distúrbios mediados pelo VR1 e para o tratamento de distúrbios de dor aguda e crônica, dor neuropática aguda e crônica e dor inflamatória aguda e crônica, e/ou doenças respiratórias, caracterizado pelo fato de que compreende a administração a um mamífero, incluindo o homem, com necessidade de tal tratamento, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um enantiômero ou sal do mesmo como definido em qualquer uma das reivindicações de 30 a 39.

54. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que

compreende como ingrediente ativo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um enantiômero ou sal do mesmo como definido em qualquer uma das reivindicações de 30 a 39, em associação com um ou mais diluentes, excipientes e/ou carreadores inertes farmacologicamente aceitáveis.

5 55. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 54, caracterizada pelo fato de ser para uso no tratamento de distúrbios mediados pelo VR1 e para o tratamento de distúrbios de dor aguda e crônica tais como dor neuropática aguda ou crônica e dor inflamatória aguda ou crônica; e/ou doenças respiratórias.

10 56. Processo para a preparação de um enantiômero de fórmula II como definido na reivindicação 30, caracterizado pelo fato de que compreende:



Reação de um composto opcionalmente protegido de fórmula

III

15 III

i) com KCN e $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ em temperatura elevada em um solvente adequado, e depois disso separação de dito enantiômero da mistura racêmica pela cromatografia de fluido supercrítica.

20 57. Composto, caracterizado pelo fato de ser selecionado do grupo que consiste em

1-Alil-1H-indol-2,3-diona,

1-[(2E)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-1H-indol-2,3-diona,

25 1-[(2E)-3-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]prop-2-en-1-il]-1H-indol-2,3-diona,

1-prop-2-en-1-il-1H-indol-2,3-diona, e

1-[3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-1H-indol-2,3-diona.

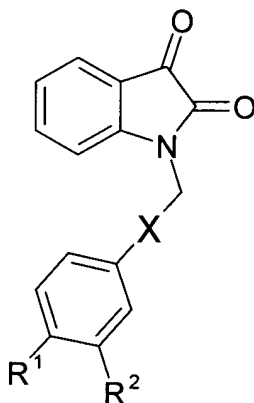
58. Uso de compostos como definido na reivindicação 57, caracterizado pelo fato de ser como intermediários na preparação de um

composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 13.

59. Uso de compostos como definido na reivindicação 57, caracterizado pelo fato de ser como intermediários na preparação de um enantiômero como definido em qualquer uma das reivindicações de 30 a 39.

5

60. Processo para a preparação de um composto de fórmula III



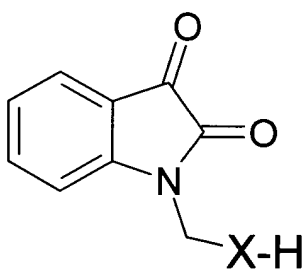
III

onde R¹ e R² são independentemente halo ou C₁₋₃haloalquila, X é etenila ou etinila, caracterizado pelo fato de que compreende:

10

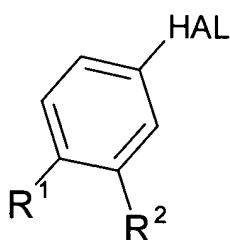
Reação de um composto opcionalmente protegido de fórmula

IV



IV

com



onde HAL é um átomo de halogênio, na presença de um

catalisador de paládio adequado, tal como $\text{Pd}(\text{P}(\text{t-Bu})_3)_2$ ou $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, em um solvente adequado,

e depois disso opcionalmente:

- ii) converter o intermediário de fórmula III em um outro
- 5 intermediário de fórmula III;
- e/ou
- iii) remover quaisquer grupos de proteção.

RESUMO

“COMPOSTO, SAL, USO DE UM COMPOSTO, MÉTODO DE
TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA,
ENANTIÔMERO, USO DE UM ENANTIÔMERO, E, PROCESSOS PARA
5 A PREPARAÇÃO DE UM ENANTIÔMERO, E PARA A PREPARAÇÃO
DE UM COMPOSTO”

A presente invenção se refere a novos compostos de fórmula I,
onde R^1 e R^2 são independentemente halo ou C_{1-3} haloalquila, X é etenila ou
etinila, ou um sal do mesmos.