

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

(21) **PI0619529-6 A2**



\* B R P I O 6 1 9 5 2 9 A 2 \*

(22) Data de Depósito: 07/12/2006  
(43) Data da Publicação: 04/10/2011  
(RPI 2126)

(51) *Int.Cl.:*  
C07D 471/04  
A61K 31/435  
A61P 29/00

(54) **Título:** DERIVADOS DE ÁCIDO ARIL ACÉTICO E ÉSTER E SEUS USOS COMO AGENTES ANTI-INFLAMATÓRIOS

(30) **Prioridade Unionista:** 09/12/2005 GB 05 25144.2

(73) **Titular(es):** Novartis AG

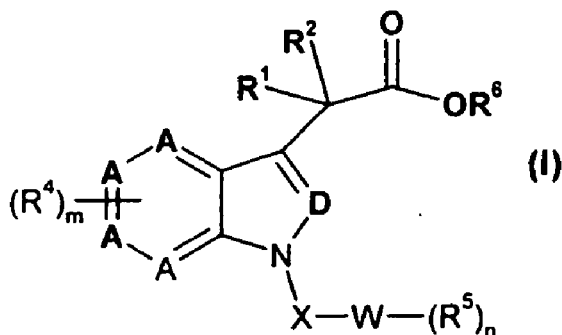
(72) **Inventor(es):** Catherine Leblanc, David Andrew Sandham, Harinder Pal Singh, Lyndon Nigel Brown

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2006011770 de 07/12/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/065683de 14/06/2007

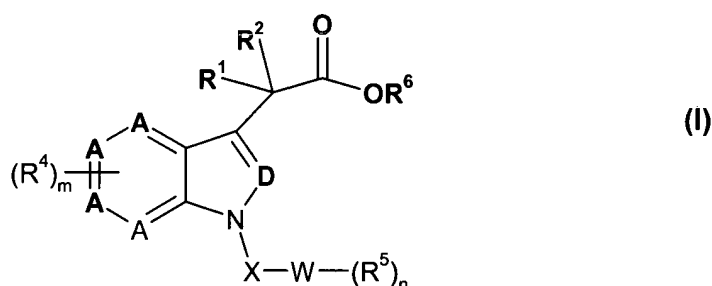
(57) **Resumo:** DERIVADOS DE ÁCIDO ARIL ACÉTICO E ÉSTER E SEUS USOS COMO AGENTES ANTI-INFLAMATÓRIOS. A presente invenção refere-se a compostos de fórmula (I), em forma livre ou de sal, em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, A, D, X, W, m e n são como descritos no relatório, processo para sua preparação e seu uso como agentes farmacêuticos.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "DERIVADOS DE ÁCIDO ARIL ACÉTICO E ÉSTER E SEUS USOS COMO AGENTES ANTI-INFLAMATÓRIOS".

A presente invenção refere-se a compostos orgânicos, sua preparação e seu uso como agentes farmacêuticos.

Em um primeiro aspecto, a presente invenção provê compostos de fórmula (I)



em forma livre ou de sal, em que

A é selecionado independentemente de CH e pelo menos um nitrogênio;

D é selecionado independentemente de  $CR^3$  e N;

$R^1$  e  $R^2$  são, independentemente, H, halogênio ou  $C_1$ - $C_8$ -alquila, ou

$R^1$  e  $R^2$ , junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um grupo  $C_3$ - $C_{15}$ -carbocíclico;

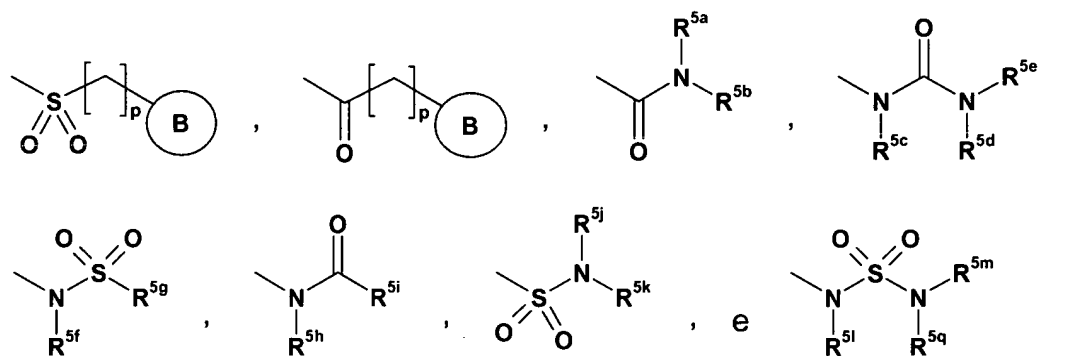
$R^3$  é selecionado de  $C_1$ - $C_8$ -alquila, halogênio, ciano, hidroxila, amino, aminoalquila, amino(di)alquila, um grupo  $C_3$ - $C_{15}$ -carbocíclico,  $C_1$ - $C_8$ -haloalquila,  $C_1$ - $C_8$ -alcóxi- $C_1$ - $C_8$ -alquila e  $C_1$ - $C_8$ -hidroxialquila;

$R^4$  é selecionado de halogênio,  $C_1$ - $C_8$ -alquila,  $C_1$ - $C_8$ -haloalquila, um grupo  $C_3$ - $C_{15}$ -carbocíclico, nitro, ciano,  $C_1$ - $C_8$ -alquilsulfonila,  $C_1$ - $C_8$ -alquilcarbonila,  $C_1$ - $C_8$ -alcoxicarbonila,  $C_1$ - $C_8$ -alcóxi,  $C_1$ - $C_8$ -haloalcóxi, carbóxi, carbóxi- $C_1$ - $C_8$ -alquila, amino,  $C_1$ - $C_8$ -alquilamino, di( $C_1$ - $C_8$ -alquil)amino,  $SO_2NH_2$ , ( $C_1$ - $C_8$ -alquilamino)sulfonila, di( $C_1$ - $C_8$ -alquil)aminossulfonila, aminocarbonila,  $C_1$ - $C_8$ -alquilaminocarbonila, di( $C_1$ - $C_8$ -alquil)aminocarbonila e um grupo heterocíclico de 4 a 10 membros;

$R^5$  é selecionado de halogênio,  $C_1$ - $C_8$ -alquila,  $C_1$ - $C_8$ -haloalquila,

um grupo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-carbocíclico, nitro, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquilsulfonila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquil-carbonila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alcoxycarbonila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alcóxi, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-haloalcóxi, carbóxi, carbóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila, amino, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquilamino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquil)amino, aminocarbonila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquilaminocarbonila, di(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquil)aminocarbonila, um

5 grupo heterocíclico de 4 a 10 membros



R<sup>5a</sup> e R<sup>5b</sup> são independentemente selecionados de H, um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros, um grupo C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>-carbocíclico aromático, um grupo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-carbocíclico e um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila opcionalmente substituído por grupo heterocíclico de 4 a 14 membros ou um grupo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-carbocíclico, ou R<sup>5a</sup> e R<sup>5b</sup> junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão

10 ligados formam um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros,

R<sup>5c</sup>, R<sup>5d</sup> e R<sup>5e</sup> são independentemente selecionados de H e C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila opcionalmente substituída por um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros, um grupo C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>-carbocíclico aromático ou um grupo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-carbocíclico ou R<sup>5c</sup> junto com R<sup>5d</sup> ou R<sup>5e</sup> junto com os átomos de nitrogênio ao qual eles estão ligados e a carbonila forma um grupo heterocíclico de 5 a

15 14 membros;

R<sup>5f</sup> é H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila opcionalmente substituída por um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros ou grupo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-carbocíclico;

20 R<sup>5g</sup> é selecionado de H e C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila opcionalmente substituída por um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros ou grupo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-carbocíclico;

R<sup>5f</sup> e R<sup>5g</sup> junto com o grupo NSO<sub>2</sub> ao qual eles estão ligados formam um grupo heterocíclico de 5 a 14 membros;

25 R<sup>5h</sup> e R<sup>5i</sup> são independentemente selecionados de H e C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-

alquila opcionalmente substituída por um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros ou grupo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-carbocíclico ou R<sup>5h</sup> e R<sup>5i</sup> junto com o grupo NCO ao qual eles estão ligados formam um heterociclo de 5 a 14 membros;

R<sup>5j</sup> e R<sup>5k</sup> são independentemente selecionados de H e C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila opcionalmente substituída por um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros ou grupo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-carbocíclico ou R<sup>5j</sup> e R<sup>5k</sup> junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros;

R<sup>5l</sup>, R<sup>5m</sup> e R<sup>5q</sup> são independentemente selecionados de H e C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila opcionalmente substituída por um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros ou grupo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-carbocíclico ou R<sup>5l</sup> junto com R<sup>5m</sup> ou R<sup>5q</sup> junto com os átomos de nitrogênio da aminosulfonamida à qual eles estão ligados formam um grupo heterocíclico de 5 a 14 membros;

**B** é selecionado do grupo heterocíclico de 4 a 14 membros, um grupo C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>-carbocíclico aromático e um grupo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-carbocíclico;

R<sup>6</sup> é H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila opcionalmente substituída por grupo C<sub>13</sub>-C<sub>15</sub> carbocíclico ou um grupo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> carbocíclico;

W é um grupo C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>-carbocíclico aromático, um grupo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-carbocíclico ou um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros;

X é uma ligação, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> alquilenos opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquila, halo, oxo, hidroxila, amino, aminoalquila; e amino(dialquila), (V<sub>1</sub>)-T-(V), um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros, um grupo C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>-carbocíclico aromático ou um grupo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-carbocíclico;

V<sub>1</sub> é C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alquilenos opcionalmente substituído por C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquila, halo, oxo, hidroxila, amino, amino-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila, amino(di-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila);

V é C<sub>0</sub>-C<sub>7</sub> alquilenos opcionalmente substituído por C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquila, halo, oxo, hidroxila, amino, amino-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila, amino(di-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila);

T é oxigênio ou NR<sup>7</sup>;

R<sup>7</sup> é H ou C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila;

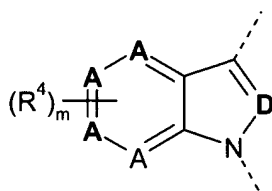
em que cada grupo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-carbocíclico, grupo carbocíclico aromático de C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> membros e cada grupo heterocíclico de 4 a 14

mático de C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> membros e cada grupo heterocíclico de 4 a 14 membros, a menos que de outro modo especificado, é independente e opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de halo, oxo, hidróxi, ciano, amino, nitro, carbóxi, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila, halo-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alcóxi, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquilcarbonila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquilsulfonila, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquilamino)-sulfonila, di(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquil)aminossulfonila, aminocarbonila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquilaminocarbonila e di(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquil)aminocarbonila, um grupo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-carbocíclico, um grupo carbocíclico de C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> membros, um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros, ciano-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila, hidróxi-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-haloalquila, amino-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila, amino(hidróxi)C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila e C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alcóxi opcionalmente substituído por aminocarbonila;

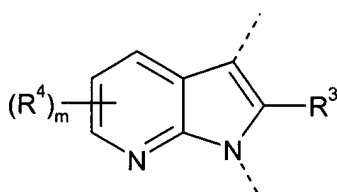
m e n são cada um, independentemente, um número inteiro de 0-3; e

p é um número inteiro de 0-4.

De acordo com a fórmula (I), o grupo



é adequadamente



De acordo com a fórmula (I), R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são adequadamente juntos H.

De acordo com a fórmula (I), R<sup>3</sup> é adequadamente C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila, de preferência metila.

De acordo com a fórmula (I), R<sup>4</sup> adequadamente não está presente.

De acordo com a fórmula (I), R<sup>5</sup> está adequadamente não pre-

sente ou representa um ou dois grupos independentemente selecionados de halogênio, por exemplo, cloro, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-haloalquila, por exemplo, trifluormetila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquilsulfonila, por exemplo, metilsulfonila ou etilsulfonila.

De acordo com a fórmula (I), R<sup>5</sup> é adequadamente  
 5 -SO<sub>2</sub>N(R<sup>5a</sup>)R<sup>5b</sup>, em que R<sup>5a</sup> e R<sup>5b</sup> são adequada e independentemente selecionados de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila, por exemplo, metila e um grupo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-carbocíclico, por exemplo, cicloexila ou R<sup>5a</sup> e R<sup>5b</sup> junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam adequadamente um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros, por exemplo, 4-morfolinila. Mais adequadamente,  
 10 R<sup>5a</sup> e R<sup>5b</sup> juntos representam metila e cicloexila ou juntos formam um grupo 4-morfolinila.

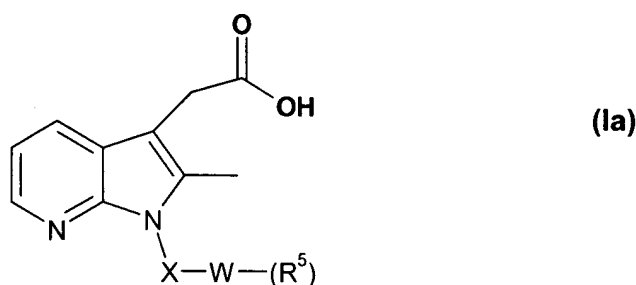
De acordo com a fórmula (I), quando W representa fenila e R<sup>5</sup> é C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquilsulfonila, ou -SO<sub>2</sub>N(R<sup>5a</sup>)R<sup>5b</sup>, R<sup>5</sup> está com mais preferência na posição 4-fenila.

15 W é adequadamente um grupo C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>-carbocíclico aromático, por exemplo, fenila, ou um grupo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-carbocíclico, por exemplo, indanila. Em que W é fenila, ele é adequadamente não-substituído, 4-substituído ou 2,4-substituído por R<sup>5</sup>.

Quando W é fenila, X é adequadamente C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-alquileno, por  
 20 exemplo, etileno, 1-propileno, 2-propileno ou 3-propileno, ou C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquileno-óxi, por exemplo, etileno-óxi.

Quando W é indanila (1, 2 ou 3 indanila), X é adequadamente uma ligação.

25 Uma modalidade preferida da invenção provê compostos de fórmula (Ia)



em forma livre ou de sal, em que:

W representa fenila e X representa C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-alquileno ou C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-

alquilenóxi, ou *W* representa indanila e *X* representa uma ligação;

$R^5$  não está presente ou representa um ou dois grupos independentemente selecionados de halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-haloalquila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquilsulfonila, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>5a</sup>)R<sup>5b</sup>, em que R<sup>5a</sup> e R<sup>5b</sup> são independentemente selecionados de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila e um grupo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-carbocíclico ou R<sup>5a</sup> e R<sup>5b</sup> junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros, por exemplo, 4-morfolinila.

Os termos usados no relatório têm os significados que seguem: "Opcionalmente substituído", conforme aqui usado, significa que o grupo referido pode ser substituído em uma ou mais posições por qualquer um ou qualquer combinação dos radicais listados a seguir.

"Halogênio" ou "halo" pode ser flúor, cloro, bromo ou iodo.

"C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila" significa C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila de cadeia reta ou ramificada, que pode ser, por exemplo, metila, etila, *n*-propila, isopropila, *n*-butila, isobutila, *sec*-butila, *terc*-butila, pentila de cadeia reta ou ramificada, hexila de cadeia reta ou ramificada, heptila de cadeia reta ou ramificada ou octila de cadeia reta ou ramificada.

"Grupo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-carbocíclico", conforme aqui usado, significa um grupo carbocíclico tendo 3 a 15 átomos de carbono no anel que é saturado ou parcialmente saturado, tal como C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquila. Exemplos de grupos C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-carbocíclicos incluem, mas não estão limitados a, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila ou ciclo-octila ou um grupo bicíclico, tal como biciclo-octila, biciclonoila incluindo indanila e indenila, e biciclodécila.

"Grupo C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>-carbocíclico aromático", conforme aqui usado, significa um grupo aromático tendo 6 a 15 átomos de carbono no anel. Exemplos de grupos C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>-carbocíclicos aromáticos incluem, mas não estão limitados a, fenila, fenileno, benzenotri-ila, naftila, naftileno, naftalenotri-ila ou antrileno.

"C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alcóxi" significa C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alcóxi de cadeia reta ou ramificada que pode ser, por exemplo, metóxi, etóxi, *n*-propóxi, isopropóxi, *n*-butóxi, isobutóxi, *sec*-butóxi, *terc*-butóxi, pentóxi de cadeia reta ou ramificada, hexi-

lói de cadeia reta ou ramificada, heptilói de cadeia reta ou ramificada ou octilói de cadeia reta ou ramificada. De preferência, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alcói é C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcói.

5 "C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-haloalquila" e "C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-haloalcói" significam C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila e C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alcói conforme aqui anteriormente definido substituídos por um ou mais átomos de halogênio, de preferência um, dois, três ou mais átomos de halogênio, de preferência átomos de flúor, bromo ou cloro. De preferência, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-haloalquila é C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila substituída por um, dois ou três átomos de flúor, bromo ou cloro.

10 "C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquilsulfonila", conforme aqui usado, significa C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila conforme aqui anteriormente definido ligada a -SO<sub>2</sub>-.

"C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquilsulfínila", conforme aqui usado, significa C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila conforme aqui anteriormente definido ligada a -SO-.

15 "Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila" e "amino-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alcói" significam amino ligado por um átomo de nitrogênio a C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila, por exemplo, NH<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)- ou C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alcói, por exemplo, NH<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-O-, respectivamente, conforme aqui anteriormente definido.

20 "Amino-(hidróxi)-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila" significa amino ligado por um átomo de nitrogênio a C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila e hidróxi ligado por um átomo de oxigênio à mesma C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila.

"Carbói-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila" e "carbói-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alcói" significam carbói ligado por um átomo de carbono a C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila ou C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alcói, respectivamente, conforme aqui anteriormente definido.

25 "C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquilcarbonila", "C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alcoxicarbonila" e "C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-haloalquilcarbonila" significam C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alcói ou C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-haloalquila, respectivamente, conforme aqui anteriormente definido ligado por um átomo de carbono a um grupo carbonila. "C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alcoxicarbonila" significa C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alcói conforme aqui anteriormente definido em que o oxigênio do grupo alquila está ligado ao carbono carbonila.

30 "C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquilamino" e "di(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquil)amino" significam C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila conforme aqui anteriormente definido ligada por um átomo de carbono a um grupo amino. Os grupos C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila em di(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquil)amino po-

dem ser iguais ou diferentes.

"C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquilaminocarbonila" e "di(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquil)aminocarbonila" significam C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquilamino e di(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquil)amino, respectivamente, conforme aqui anteriormente definido ligados por um átomo de nitrogênio ao átomo de carbono de um grupo carbonila.

"Di(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquil)amino-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila" e "di(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquil)amino-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alcóxi" significam di(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquil)amino conforme aqui anteriormente definido ligado por um átomo de nitrogênio ao átomo de carbono de um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila ou C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alcóxi, respectivamente.

"Grupo heterocíclico de 4 a 14 membros" refere-se a um anel heterocíclico de 4 a 14 membros contendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, que pode ser saturado, parcialmente saturado ou insaturado (aromático). Exemplos de grupos heterocíclicos de 4 a 14 membros incluem, mas não estão limitados a, furano, azetidina, pirrol, pirrolidina, pirazol, imidazol, triazol, isotriazol, tetrazol, tiadiazol, isotiazol, oxadiazol, piridina, piperidina, pirazina, oxazol, isoxazol, pirazina, piridazina, pirimidina, piperazina, pirrolidina, pirrolidinona, morfolina, triazina, oxazina, tetra-hidrofurano, tetra-hidrotiofeno, tetra-hidrotiopirano, tetra-hidropirano, 1,4-dioxana, 1,4-oxatiana, indazol, quinolina, indazol, indol ou tiazol. O grupo heterocíclico de 4 a 14 membros pode ser não-substituído ou substituído. Substituintes preferidos incluem halo, ciano, oxo, hidróxi, carbóxi, nitro, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquilcarbonila, ciano-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila, hidróxi-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-haloalquila, amino-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila, amino(hidróxi)C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila e C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alcóxi opcionalmente substituído por aminocarbonila. Substituintes especialmente preferidos incluem halo, oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilcarbonila, hidróxi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-haloalquila, amino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila e amino(hidróxi)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila.

Em todo o relatório e nas reivindicações que seguem, a menos que o contexto requeira de outro modo, a palavra "compreendem", ou variações, tal como "compreende" ou "compreendendo", será compreendida implicar a inclusão de um número inteiro declarado ou etapa ou grupo de números inteiros ou etapas, mas não exclusão de nenhum dos números intei-

ros ou etapa ou grupo de números inteiros ou etapas.

Em que na fórmula (I) m ou n for 2, os substituintes podem ser iguais ou diferentes. Em que m ou n for 3, dois ou todos dos substituintes podem ser iguais, ou todos os três podem ser diferentes.

5 Em um aspecto adicional, a presente invenção provê o uso de um composto da fórmula (I) em qualquer uma das modalidades acima mencionadas, em forma livre ou de sal, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma condição inflamatória ou alérgica, particularmente uma doença das vias aéreas inflamatória ou obstrutiva.

#### 10 Sais e isômeros

Muitos dos compostos representados pela fórmula (I) são capazes de formar sais de adição ácidos, particularmente sais de adição ácidos farmacologicamente aceitáveis. Os sais de adição ácidos farmacologicamente aceitáveis do composto de fórmula (I) incluem aqueles de ácidos inorgânicos, por exemplo, haletos de hidrogênio, tal como ácido clorídrico ou ácido bromídrico; ácido nítrico; ácido sulfúrico; ácido fosfórico; e ácidos orgânicos, por exemplo, ácidos monocarboxílicos alifáticos, tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido difenilacético, ácido trifenilacético, ácido caprílico, ácido dicloroacético, ácido trifluoroacético, ácido hipúrico, ácido propiônico e ácido butírico; ácidos hidróxi alifáticos, tal como ácido láctico, ácido cítrico, ácido glucônico, ácido mandélico, ácido tartárico ou ácido málico; ácidos dicarboxílicos, tal como ácido adípico, ácido aspártico, ácido fumárico, ácido glutâmico, ácido maleico, ácido malônico, ácido sebácico ou ácido succínico; ácidos carboxílicos aromáticos; tal como ácido benzóico, ácido *p*-clorobenzóico ou ácido nicotínico; hidróxi ácidos aromáticos; tal como ácido *o*-hidroxibenzóico, ácido *p*-hidroxibenzóico, ácido 1-hidróxi-naftaleno-2-carboxílico ou ácido 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico; e ácidos sulfônicos, tal como ácido etanossulfônico, ácido etano-1,2-dissulfônico, ácido 2-hidroxietano-sulfônico, ácido metanossulfônico, ácido (+)-cânfor-10-sulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido naftaleno-2-sulfônico, ácido naftaleno-1,5-dissulfônico ou ácido *p*-toluenossulfônico. Esses sais podem ser preparados a partir de compostos de fórmula (I) através de procedimentos de formação de sal conhecidos.

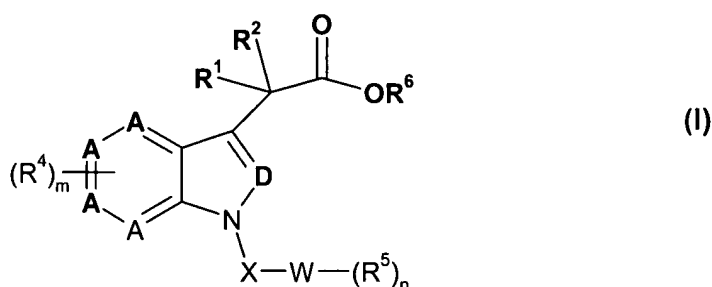
Compostos de fórmula (I) que contêm grupos ácidos, por exemplo, carboxila, são também capazes de formar sais com bases, em particular, bases farmacologicamente aceitáveis, tal como aquelas bem-conhecidas na técnica; adequados de tais sais incluem sais de metal, particularmente sais de metal alcalino ou metal alcalino-terroso, tal como sais de sódio, potássio, magnésio, cálcio ou zinco; ou sais com amônia ou aminas orgânicas farmacologicamente aceitáveis ou bases heterocíclicas, tal como benetamina, arginina, benzatina, dietanolamina, etanolamina, 4(2-hidróxi-etil)morfolina, 1-(2-hidroxietil)pirrolidina, N-metil glucamina, piperazina, trietanol-amina ou trometamina. Esses sais podem ser preparados a partir de compostos de fórmula (I) através de procedimentos de formação de sal conhecidos.

Nesses compostos em que há um átomo de carbono assimétrico ou um eixo de quiralidade os compostos existem em formas isoméricas opticamente ativas individuais ou como suas misturas, por exemplo, como misturas racêmicas ou diastereoméricas. A presente invenção compreende ambos isômeros *R* e *S* opticamente ativos individuais, bem como misturas, por exemplo, misturas racêmicas ou diastereoméricas, deles.

Compostos preferidos específicos de fórmula (I) são descritos a seguir nos Exemplos.

A invenção também provê um processo para a preparação de compostos de fórmula (I), em forma livre ou de sal, que compreende as etapas de:

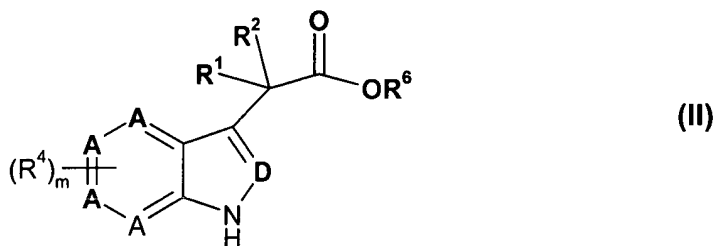
(i) (A) para a preparação de compostos de fórmula (I), em que  $R^6$  é H, clivagem do grupo éster  $-COOR^6$  em um composto de fórmula (I),



em que  $R^6$  é  $C_1$ - $C_8$ -alquila opcionalmente substituída por grupo  $C_3$ - $C_{15}$  carbocíclico, ou um grupo  $C_3$ - $C_{15}$  carbocíclico, e  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , A, D, W, X, m e

n são conforme aqui anteriormente definido; ou

(B) para a preparação de compostos de fórmula (I), em que R<sup>6</sup> é C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila opcionalmente substituída por grupo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> carbocíclico, ou um grupo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> carbocíclico, reação de um composto de fórmula (II)



5 em que

R<sup>6</sup> é C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila opcionalmente substituída por grupo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> carbocíclico, ou um grupo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> carbocíclico; e

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, A, D e m são conforme anteriormente definido com um composto de fórmula (III)



em que

G é uma porção de saída, por exemplo, um átomo de halogênio;

e

R<sup>5</sup>, W, X e n são conforme aqui anteriormente definido; e

15 (ii) recuperação do composto resultante de fórmula (I) em forma livre ou de sal.

Variante de processo (A) pode ser realizada usando métodos conhecidos (ou analogamente conforme aqui anteriormente descrito nos Exemplos) para clivagem de grupos éster carboxílico e pode ser realizada *in situ* após preparação de um composto de fórmula (I), em que R<sup>6</sup> é C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila opcionalmente substituída por grupo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> carbocíclico, ou um grupo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> carbocíclico, I. Por exemplo, o composto de fórmula (I), em que R<sup>6</sup> é C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila opcionalmente substituída por grupo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> carbocíclico, ou um grupo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> carbocíclico, que está convenientemente em solução em um solvente orgânico polar ou uma mistura dele com água, pode ser reagido com uma base inorgânica aquosa, tal como NaOH, para hidrolisar o grupo

20

25

éster; em que a base é NaOH, a reação pode ser realizada em uma temperatura de 10-40°C, convenientemente temperatura ambiente.

Variante de processo (B) pode ser realizada usando procedimentos conhecidos ou analogamente conforme aqui anteriormente descrito nos Exemplos. Por exemplo, o composto de fórmula (II) pode ser reagido com um haleto de alquila de fórmula (III) em que

G é halogênio;

R<sup>5</sup>, W, X e n são conforme aqui anteriormente definido,

na presença de uma base, tal como NaH; a reação pode ser realizada em um solvente orgânico, por exemplo, um solvente polar aprótico, tal como *N,N*-dimetilformamida (DMF) e pode ser realizada a 10-40°C, convenientemente em temperatura ambiente.

Compostos de fórmula (II) são conhecidos ou podem ser obtidos através de métodos conhecidos, por exemplo, conforme descrito na Patente U.S. No. 3.320.268, ou analogamente conforme aqui anteriormente descrito nos Exemplos. Compostos de fórmula (III) são conhecidos ou podem ser obtidos através de métodos conhecidos, ou analogamente, conforme aqui anteriormente descrito nos Exemplos.

Os compostos de fórmula (I) em forma livre podem ser convertidos em forma de sal, e vice-versa, de uma maneira convencional. Os compostos em forma livre ou de sal podem ser obtidos na forma de hidratos ou solvatos contendo um solvente usado para cristalização. Compostos de fórmulas (I) e (II) podem ser recuperados de misturas de reação e purificados de uma maneira convencional. Isômeros, tal como enantiômeros, podem ser obtidos de uma maneira convencional, por exemplo, através de cristalização fracional, separação de HPLC quiral ou síntese assimétrica a partir de materiais de partida correspondentemente assimetricamente substituídos, por exemplo, opticamente ativos.

### 30 Uso farmacêutico e Ensaio

Compostos de fórmulas (I) e (II) e seus sais farmacêuticamente aceitáveis, daqui em diante referidos alternativamente como "agentes da

invenção", são úteis como agentes farmacêuticos. Em particular, os compostos têm boa atividade de modulador de receptor CRTh2 e podem ser testados nos ensaios que seguem.

#### Protocolo de ensaio de ligação de filtração

5 A ligação de moduladores de CRTh2 é determinada usando membranas preparadas a partir de células de Ovário de Hamster Chinês expressando CRTh2 humano (CHO.K1-CRTh2). Para produzir membranas celulares células CHO.K1-CRTh2 cultivadas em garrafas redondas são coletadas usando tampão de dissociação celular (Invitrogen). As células são peletizadas através de centrifugação (167 g, 5 minutos). O pélete de célula é incubado em tampão hipotônico (Tris-OH a 15 mM, MgCl<sub>2</sub> a 2 mM, EDTA a 0,3 mM, EGTA a 1 mM, 1x comprimido Complete<sup>®</sup>) a 4°C por 30 minutos. A 4°C células são homogeneizadas usando um Polytron<sup>®</sup> (IKA Ultra Turrax T25) para 5 rápidos acionamentos (*bursts*) de 1 segundo. O homogenato é centrifugado (Beckman Optima TM TL Ultracentrifuge, 48000 g, 30 min a 15 4°C). O sobrenadante é descartado e o pélete da membrana ressuspenso em tampão de homogeneização (Tris-OH a 75 mM, MgCl<sub>2</sub> a 12,5 mM, EDTA a 0,3 mM, EGTA a 1 mM, Sacarose a 250 mM, 1x comprimido Complete<sup>®</sup>). Preparações de membrana são separadas em alíquota e armazenadas a 20 80°C. O teor de proteína é estimado usando *Bradford Protein Assay Dye* (Bio Rad).

A ligação de [<sup>3</sup>H]-PGD<sub>2</sub> (157 Ci/mmol) a membranas de CHO.K1-CRTh2 é determinada na ausência (ligação total) e presença (ligação não-específica) de PGD<sub>2</sub> não-marcado (1 μM). Subtração das cpm (contagens por minuto) de ligação de [<sup>3</sup>H]-PDG2 na presença de PGD<sub>2</sub> não-marcado em excesso daquelas observadas na ausência de PGD<sub>2</sub> não-marcado em excesso é definida como ligação específica. Moduladores de CRTh2 ativos são capazes de competir com [<sup>3</sup>H]-PGD<sub>2</sub> para ligação com o receptor CRTh2 e são identificados em uma diminuição no número de cpm 30 ligada.

O ensaio é realizado em placas de 96 poços de fundo em U Greiner, em um volume final de 100 μl por poço. Membranas de CHO.K1-

CRTh2 foram diluídas em tampão de ensaio (HEPES-KOH a 10 mM (pH 7,4), EDTA a 1mM e MnCl<sub>2</sub> a 10 mM) e 10 µg são adicionados a cada poço. [³H]-PGD<sub>2</sub> é diluído em tampão de ensaio e adicionado a cada poço em uma concentração final de 2,5 nM. Para determinar ligação não-específica, [³H]-PGD<sub>2</sub> ligando-se ao receptor CRTh2 é competido usando PGD<sub>2</sub> não-marcado em uma concentração de poço final de 1 µM. O experimento é feito em triplicata, com reagentes adicionados às poços como segue:

- 25 µl de tampão de ensaio para ligação total ou
- 25 µL de PGD<sub>2</sub> para determinar ligação não-específica
- 25 µL de [³H]PGD<sub>2</sub>
- 50 µL de membranas
- 25 µL de composto de teste em DMSO/tampão de ensaio

As placas são incubadas em temperatura ambiente em um agitador por 1 hora e então coletadas (Tomtec Harvester 9600) em placas de filtro GF/C usando tampão de lavagem (HEPES-KOH a 10 mM, pH 7,4). A placa é seca por 2 horas, antes da adição de Micro-Scint 20<sup>®</sup> (50 µL) e vedação com TopSeal-S<sup>®</sup>. As placas são então contadas usando um instrumento Packard Top Count, Placas são então lidas em um Packard Top Count com o programa de cintilação 3H (1 minuto por poço).

Valores de Ki (constante de dissociação para a inibição) para os moduladores de CRTh2 são relatados. Valores de Ki são determinados usando software Sigma Plot<sup>®</sup>, usando a equação Cheng-Prusoff.

$$Ki = IC_{50} / 1 + [S]/Kd$$

em que S é a concentração de radioligante e Kd é a constante de dissociação

#### Protocolo de ensaio funcional de cAMP de CRTh2

Este ensaio é conduzido em células CHO.K1-CRTh2. cAMP é gerado na célula através da estimulação de células com 5 µM de forskolin, um ativador de adenilato ciclase. PGD<sub>2</sub> é adicionado para ativar o receptor CRTh2 que resulta na atenuação do acúmulo de cAMP induzido por forskolin. Antagonistas de CRTh2 potenciais são testados quanto à sua capacidade em inibir a atenuação mediada por PGD<sub>2</sub> do acúmulo de cAMP induzido

por forskolin em células CHO.K1-CRTh2.

Para cada valor de concentração na curva de dose-resposta, compostos de teste são preparados em tampão de estimulação de ensaio (HBSS, HEPES a 5 mM, IBMX a 10  $\mu$ M  $\pm$  0,1% de albumina de soro humano) contendo DMSO (3% vol/vol) e 5  $\mu$ L/poço são adicionados a uma placa de ensaio (OptiPlate branca de 384 poços).

CHO.K1-CRTh2 cultivadas em frascos de cultura de tecido são lavadas com PBS e coletadas com tampão de dissociação. Células são lavadas com PBS e ressuspensas em tampão de estimulação para uma concentração de  $0,4 \times 10^6$ /mL e adicionadas à placa de ensaio (10  $\mu$ L/poço).

A placa de ensaio é incubada em temperatura ambiente em um agitador por 15 minutos.

Uma mistura de agonista (Prostaglandina D<sub>2</sub> a 10 nM) e 5  $\mu$ M de forskolin é preparada em tampão de estimulação de ensaio e adicionada à placa de ensaio (5  $\mu$ L/poço).

Ainda, um padrão cAMP é serialmente diluído em tampão de estimulação de ensaio e adicionado o poços vazios separados na placa de ensaio (20  $\mu$ L/poço). O padrão cAMP permite a quantificação de cAMP gerado em células CHO.K1-CRTh2.

A placa de ensaio é incubada em temperatura ambiente em um agitador por 60 minutos.

Tampão de lise de célula (Tampão de lise: Milli-Q H<sub>2</sub>O, HEPES a 5 mM, 0,3% de Tween-20, 0,1% de albumina de soro humano) é adicionado a uma mistura de conta (contendo contas aceitadoras anti-cAMP Alphascreen<sup>®</sup> 0,06 unidade/ $\mu$ L, contas doadoras revestidas com estreptavidina Alphascreen<sup>®</sup> 0,06 unidade/ $\mu$ L, cAMP biotilado 0,06 unidade/ $\mu$ L, 10  $\mu$ M de IBMX) que é preparada sob condições de escuro 60 minutos antes da adição à placa de ensaio. A mistura de lise resultante é adicionada a todas os poços da placa de ensaio (40  $\mu$ L/poço).

A placa de ensaio é vedada com Topseal-S<sup>®</sup> e incubada no escuro em temperatura ambiente em um agitador por 45 minutos. A placa é então contada usando um instrumento Packard Fusion<sup>®</sup>.

As contagens por minuto resultantes são convertidas em cAMP a nM usando a curva de padrão cAMP preparada. Valores de IC<sub>50</sub> (concentração de antagonista de CRTh2 requerida para inibir 50% da atenuação mediada por PGD<sub>2</sub> de acúmulo de cAMP induzido por forskolin em células CHO.K1-CRTh2) são então determinados usando software Prism<sup>®</sup>.

O(s) composto(s) do(s) Exemplo(s) abaixo geralmente têm valores Ki no ensaio de ligação de SPA abaixo de 1 µM. Por exemplo, o composto do Exemplo 1 tem um valor Ki de 0,716 µM.

Os compostos de fórmulas (I) e (II), em forma livre ou de sal, são moduladores, do receptor CRTh2 quimioatraente acoplado à proteína G, expresso em células Th2, eosinófilos e basófilos. PGD<sub>2</sub> é o ligante natural para CRTh2. Então, moduladores que inibem a ligação de CRTh2 e PGD<sub>2</sub> são úteis no tratamento de condições alérgicas e anti-inflamatórias. Tratamento de acordo com a invenção pode ser sintomático ou profilático. "Moduladores" conforme usado aqui pretende compreender antagonistas, agonistas, antagonistas parciais e/ou agonistas parciais. De preferência, moduladores são antagonistas. Deste modo, agentes da invenção são úteis no tratamento de doenças das vias aéreas inflamatórias ou obstrutivas, resultando, por exemplo, em redução de dano de tecido, inflamação das vias aéreas, hiper-reatividade crônica, remodelagem ou progressão de doença. Doenças das vias aéreas inflamatórias ou obstrutivas às quais a presente invenção é aplicável incluem asma de qualquer tipo ou gênese incluindo ambos asma intrínseca (não-alérgica) e extrínseca (alérgica), asma leve, asma moderada, asma severa, asma brônquica, asma induzida por exercício, asma ocupacional e asma induzida seguindo infecção bacteriana. Tratamento de asma é também compreendido como abrangendo tratamento de indivíduos, por exemplo, de menos do que 4 ou 5 anos de idade, exibindo sintomas de sibilância diagnosticados ou que podem ser diagnosticados como "sibilantes infantis", uma categoria de paciente estabelecida de grande preocupação médica e agora identificada frequentemente como asmáticos incipientes ou de fase inicial. (Para conveniência esta condição asmática particular é referida como "síndrome do lactente sibilante").

Eficácia profilática no tratamento de asma será evidenciada pela frequência ou severidade reduzida de ataque sintomático, por exemplo, ataque asmático agudo ou broncoconstritor, melhora em função pulmonar ou hiper-reatividade das vias aéreas aperfeiçoada. Pode ser ainda evidenciada através de necessidade reduzida de outra terapia sintomática, isto é, terapia para ou pretendida restringir ou abortar ataque sintomático quando ele acontece, por exemplo, anti-inflamatório (por exemplo, corticosteroide) ou broncodilatador. Benefício profilático em asma pode, em particular, ser aparente em indivíduos propensos à "imersão matinal" (mornins dippins). "Inserção matinal" é uma síndrome asmática reconhecida, comum a uma porcentagem substancial de asmáticos e caracterizada por ataque de asma, por exemplo, entre as horas de cerca de 4-6 da manhã, isto é, em uma hora normal e substancialmente distante de qualquer terapia de asma sintomática previamente administrada.

Outras doenças e condições das vias aéreas inflamatórias ou obstrutivas às quais a presente invenção é aplicável incluem dano pulmonar agudo (ALI), síndrome do desconforto respiratório adulto (ARDS), doença obstrutiva crônica pulmonar, das vias aéreas ou do pulmão (COPD, COAD ou COLD), incluindo bronquite crônica ou dispneia associada com ela, enfisema, bem como exacerbação de hiper-reatividade das vias aéreas consequente a outra terapia de fármaco, em particular, outra terapia de fármaco inalado. A invenção é também aplicável ao tratamento de bronquite de qualquer tipo ou gênese incluindo, por exemplo, araquídica, catarral, crupal, crônica ou ftinoide. Doenças das vias aéreas inflamatórias ou obstrutivas adicionais às quais a presente invenção é aplicável incluem pneumoconiose (uma doença dos pulmões, geralmente ocupacional, inflamatória, frequentemente acompanhada por obstrução das vias aéreas, seja crônica ou aguda, e ocasionada por inalação repetida de pós) de qualquer tipo ou gênese incluindo, por exemplo, aluminose, antracose, asbestose, chalicose, ptilose, siderose, silicose, tabacose e bissinose.

Com respeito à sua atividade anti-inflamatória, em particular, em relação à inibição de ativação de eosinófilo, os agentes da invenção são

também úteis no tratamento de distúrbios relacionados com eosinófilo, por exemplo, eosinofilia, em particular, distúrbios relacionados com eosinófilos das vias aéreas, por exemplo, envolvendo infiltração eosinofílica mórbida de tecidos pulmonares incluindo hipereosinofilia já que ela afeta as vias aéreas e/ou pulmões, bem como, por exemplo, distúrbios relacionados com eosinófilo das vias aéreas consequenciais ou concomitantes à síndrome Löffler; pneumonia eosinofílica; infestação parasítica, em particular, metazoan, incluindo eosinofilia tropical; aspergilose broncopulmonar; poliarterite nodosa incluindo síndrome Churg-Strauss; granuloma eosinofílico; e distúrbios relacionados com eosinófilo afetando as vias aéreas ocasionados por reação a fármaco.

Agentes da invenção são também úteis no tratamento de condições inflamatórias ou alérgicas da pele, por exemplo, psoríase, dermatite de contato, dermatite atópica, alopecia areata, eritema multiforme, dermatite herpetiforme, escleroderma, vitiligo, angiite de hipersensibilidade, urticária, penfigoide bolhoso, lúpus eritematoso, "*pemphigus*", epidermólise bolhosa adquirida e outras condições inflamatórias ou alérgicas da pele.

Os agentes da invenção podem ser também úteis para o tratamento de outras doenças ou condições, em particular, doenças ou condições tendo um componente inflamatório, por exemplo, tratamento de doença e condições do olho, tal como conjuntivite, queratoconjuntivite seca e conjuntivite vernal; doenças que afetam o nariz incluindo rinite alérgica; e doença inflamatória, em que reações autoimunes estão implicadas ou tendo um componente ou etiologia autoimune, incluindo distúrbios hematológicos autoimunes, por exemplo, anemia hemolítica, anemia aplástica; anemia de célula vermelha pura e trombocitopenia idiopática; lúpus eritematoso sistêmico; policondrite; esclerodoma; granulomatose de Wegener; dermatomiosite; hepatite ativa crônica; miastenia grave; síndrome Steven-Johnson; psilose idiopático, doença do intestino inflamatória autoimune, por exemplo, colite ulcerativa e doença de Crohn; oftalmopatia endócrina; doença de Grave; sarcoidose; alveolite; pneumonite de hipersensibilidade crônica; esclerose múltipla; cirrose biliar primária; uveíte (anterior e posterior); queratoconjuntivite seca e queratoconjuntivite vernal; fibrose pulmonar

queratoconjuntivite vernal; fibrose pulmonar intersticial; artrite psoriática; e glomerulonefrite, com e sem síndrome nefrótica, por exemplo, incluindo síndrome nefrótica idiopática ou nefropatia *minimal change*.

5 Outras doenças ou condições que podem ser tratadas com agentes da invenção incluem choque séptico; artrite reumatoide; osteoartrite; doenças proliferativas, tal como câncer; mastocitose, aterosclerose; rejeição de aloenxerto seguindo transplante; derrame; obesidade; restenose; diabetes, por exemplo, diabetes mellitus tipo I (diabetes juvenil) e diabetes mellitus tipo II; doenças de diarreia; danos por isquemia/reperfusão; retinopatia, tal  
10 como retinopatia diabética ou retinopatia induzida por oxigênio hiperbárico; e condições caracterizadas por pressão intra-ocular elevada ou secreção de humor aquoso ocular, tal como glaucoma. Outras doenças ou condições que podem ser tratadas com agentes da invenção incluem dor neuropática conforme descrito no WO 05/102338.

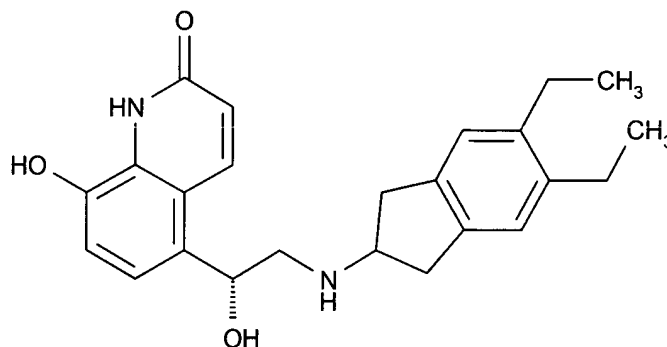
15 A eficácia de um agente da invenção na inibição de condições inflamatórias, por exemplo, em doenças das vias aéreas inflamatórias, pode ser demonstrada em um modelo animal, por exemplo, um modelo de camundongo ou rato, de inflamação das vias aéreas ou outras condições inflamatórias, por exemplo, conforme descrito por Szarka et al., *J. Immunol. Methods.*, Vol. 202, pp. 49-57 (1997); Renzi et al.; *Am. Rev. Respir. Dis.*, Vol. 148, pp. 932-939 (1993); Tsuyuki et al., *J. Clin. Invest.*, Vol. 96, pp. 2924-2931 (1995); Cernadas et al., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, Vol. 20, pp. 1-8 (1999); e Williams e Galli, *J. Exp. Med.*, Vol. 192, pp. 455-462 (2000).

25 Os agentes da invenção são também úteis como agentes coterapêuticos para uso em combinação com outras substâncias de fármaco, tal como substâncias de fármaco anti-inflamatórias, broncodilatadoras ou anti-histamina, particularmente no tratamento de doenças das vias aéreas obstrutivas ou inflamatórias, tal como aquelas mencionadas aqui anteriormente, por exemplo, como potencializadores de atividade terapêutica de tais fármacos ou como um meio de redução da dosagem requerida ou efeitos colaterais potenciais de tais fármacos. Um agente da invenção pode ser misturado  
30 com a outra substância de fármaco em uma composição farmacêutica fixa

ou ele pode ser administrado separadamente, antes, simultaneamente com ou após a outra substância de fármaco. Deste modo, a invenção inclui uma combinação de um agente da invenção conforme aqui anteriormente descrito com uma substância de fármaco anti-inflamatória, broncodilatadora, anti-histamina ou antitussígena, o dito agente da invenção e a dita substância de fármaco estando na mesma composição farmacêutica ou em uma diferente.

Tais fármacos anti-inflamatórios incluem esteroides, em particular, glucocorticosteroides, tal como budenosida, dipropionato de beclametasona, proprionato de fluticasona, furoato de ciclenosida ou mometasona; ou esteroides, descritos no WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (especialmente aqueles dos Exemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 e 101), WO 03/035668, WO 03/048181, WO 03/062259, WO 03/064445 e WO 03/072592; agonistas de receptor de glucocorticoide não-esteroidais, tal como aqueles descritos nos WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/082280, WO 03/082787, WO 03/104195 e WO 04/005229; antagonistas de LTB<sub>4</sub>, tal como aqueles descritos na Patente U.S. No. 5.451.700; antagonistas de LTD<sub>4</sub>, tal como monteculoste e zafirlucaste; inibidores de PDE<sub>4</sub>, tal como cilomilast (Ariflo<sup>®</sup> GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofylline (Almirall Prodesfarma), PD189659 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), WO 03/104204, WO 03/104205, WO 04/000814, WO 04/000839 e WO 04/005258 (Merck), bem como aqueles descritos nos WO 98/18796 e WO 03/39544; agonistas de A<sub>2a</sub>, tal como aqueles descritos nas EP 1052264, EP 1241176, EP 409595A2, WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO 99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO 99/41267, WO 99/67263, WO 99/67264, WO 99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO 01/23399, WO 01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO 01/94368, WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462 e WO 03/086408; antagonistas de A<sub>2b</sub>, tal como aqueles descritos no WO 02/42298; e agonistas de beta ( $\beta$ )-2-adrenoceptor, tal como albuterol (salbu-

tamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol, fenoterol, procaterol e, especialmente, formoterol e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, e compostos (em forma livre ou de sal ou solvato) de fórmula (I) do WO 00/75114, documento que é aqui incorporado a título de referência, de preferência compostos dos seus Exemplos, especialmente um composto de fórmula



e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, bem como compostos (na forma livre ou sal ou solvato) de fórmula (I) do WO 04/16601. Agonistas de  $\beta$ -2-adrenoceptor incluem compostos, tal como aqueles descritos nos WO 99/64035, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/066422, WO 02/070490, WO 02/076933, WO 2004/011416 e US 2002/0055651.

Tais fármacos broncodilatadores incluem agentes anticolinérgicos ou antimuscarínicos, em particular, brometo de ipatrópio, brometo de oxitrópio, sais de tiotrópio e CHF 4226 (Chiesi), mas também aqueles descritos nos WO 01/04118, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/87094, WO 04/05285, WO 02/00652, WO 03/33495, WO 03/53966, EP 0424021, US 5171744 e US 3714357.

Tais substâncias de fármaco anti-histamina coterapêuticas incluem cloridrato de cetirizina, acetaminofeno, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenidramina e cloridrato de fexofenadina.

Combinações de agentes da invenção e esteroides, agonistas de  $\beta$ -2, inibidores de PDE4 ou antagonistas de LTD4 podem ser usadas, por exemplo, no tratamento de COPD ou, particularmente, asma. Combinações de agentes da invenção e agentes anticolinérgicos e antimuscarínicos, inibidores de PDE4, agonistas de receptor de dopamina ou antagonistas de

LTB4 podem ser usadas, por exemplo, no tratamento de asma ou, particularmente, COPD.

Outras combinações úteis de agentes da invenção com fármacos anti-inflamatórios são aquelas com antagonistas de receptores de quimiocina, por exemplo, CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9, CCR-10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 e CXCR5; particularmente úteis são antagonistas de CCR-3, tal como aqueles descritos no WO 2002/026723, especialmente 4-{3-[(S)-4-(3,4-diclorobenzil)-morfolin-2-ilmetil]-ureidometil}-benzamida e aqueles descritos nos WO 2003/077907, WO 2003/007939 e WO 2002/102775.

Também especialmente úteis são antagonistas de CCR-5, tal como antagonistas da Schering-Plough SC-351125, SCH-55700 e SCH-D; antagonistas da Takeda, tal como cloreto de *N*-[[4-[[[6,7-di-hidro-2-(4-metilfenil)-5*H*-benzo-ciclopten-8-il]carbonil]amino]fenil]-metil]tetra-hidro-*N,N*-dimetil-2*H*-piran-4-amínio (TAK-770); e antagonistas de CCR-5, descritos nos US 6166037, WO 00/66558 e WO 00/66559.

Os agentes da invenção podem ser administrados através de qualquer via apropriada, por exemplo, oralmente, por exemplo, na forma de comprimido ou cápsula; parenteralmente, por exemplo, intravenosamente; através de inalação, por exemplo, no tratamento de doença das vias aéreas inflamatória ou obstrutiva, intranasalmente, por exemplo, no tratamento de rinite alérgica; topicamente à pele, por exemplo, no tratamento de dermatite atópica; ou retalmente, por exemplo, no tratamento de doença do intestino inflamatória.

A presente invenção também provê uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I) em forma livre ou na forma de um sal farmacêuticamente aceitável, opcionalmente junto com um diluente ou carreador farmacêuticamente aceitável para ele. A composição pode conter um agente coterapêutico, tal como um fármaco anti-inflamatório, broncodilatador ou anti-histamina conforme aqui anteriormente descrito. Tais composições podem ser preparadas usando diluentes ou excipientes adicionais e técnicas conhecidas na técnica galênica. Tais formas de dosagem

oral podem incluir comprimidos e cápsulas. Formulações para administração tópica podem tomar a forma de cremes, unguentos, géis ou sistemas de aplicação transdermal, por exemplo, emplastos. Composições para inalação podem compreender aerossol ou outras formulações atomizáveis ou formulações em pó seco.

Quando a composição compreende uma formulação aerossol, ela contém de preferência, por exemplo, um propelente de hidro-flúor-alcano (HFA), tal como HFA134a ou HFA227 ou uma mistura desses, e pode conter um ou mais cosolventes conhecidos na técnica, tal como etanol (até 20% em peso); e/ou um ou mais tensoativos, tal como ácido oleico ou trioleato de sorbitano; e/ou um ou mais agentes de volume, tal como lactose. Quando a composição compreende uma formulação em pó seco, ela contém de preferência, por exemplo, o composto de fórmula (I) tendo um diâmetro de partícula de até 10 microns, opcionalmente junto com um diluente ou carreador, tal como lactose, da distribuição de tamanho de partícula desejada e um composto que ajuda a proteger contra deterioração de performance do produto devido à umidade. Quando a composição compreende uma formulação nebulizada, ela contém de preferência, por exemplo, o composto de fórmula (I) ou dissolvido, ou suspenso, em um veículo contendo água, um cosolvente, tal como etanol ou propileno glicol e um estabilizador, que pode ser um tensoativo.

A invenção inclui:

- (a) um agente da invenção em forma inalável, por exemplo, em uma composição aerossol ou outra atomizável ou em partícula inalável, por exemplo, forma micronizada;
- (b) um medicamento inalável compreendendo um agente da invenção em forma inalável;
- (c) um produto farmacêutico compreendendo tal agente da invenção em forma inalável em associação com um dispositivo de inalação; e
- (d) um dispositivo de inalação contendo um agente da invenção em forma inalável.

Dosagens de agentes da invenção empregados na prática da

presente invenção vão com certeza variar dependendo, por exemplo, da condição particular a ser tratada, do efeito desejado e do modo de administração. Em geral, dosagens diárias adequadas para administração oral são da ordem de 0,01-100 mg/kg.

5 A invenção é ilustrada pelos Exemplos que seguem

EXEMPLOS

Condições Gerais

LCMS são registradas em um sistema Agilent 1100LC com uma coluna Waters Xterra MS C18 4,6 x 100 5 µM, eluindo com 5-95% de bicarbonato de amônio aquoso a 10 mM em acetonitrila durante 2,5 minutos, com ionização de eletropulverização de íon negativa ou 5-95% de água + 0,1% de TFA em acetonitrila com ionização de eletropulverização de íon positiva. [M+H]<sup>+</sup> refere-se a pesos moleculares monoisotópicos.

Abreviações

15	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	diclorometano
	MgSO <sub>4</sub>	sulfato de magnésio
	aq	aquoso
	DMF	N,N-dimetilformamida
	EtOAc	acetato de etila
20	HCl	ácido clorídrico
	MeCN	acetonitrila
	HPLC	cromatografia líquida de alta performance
	NaH	hidreto de sódio
	NaOH	hidróxido de sódio
25	TFA	ácido trifluoroacético
	Et <sub>3</sub> N	triethylamina
	MeOH	metanol
	PS-DIEA	poliestireno-di-isopropiletilamina

Exemplo 1

30 Preparação de ácido (2-metil-1-fenetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-il)-acético:

a) Metil éster do ácido (2-metil-1-fenetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-il)-acético:

A uma solução em agitação de metil éster do ácido (2-metil-1H-

indol-3-il)-acético (0,1 g, 0,49 mmol) e NaI (0,073 g, 0,49 mmol) em DMF seca (2 ml) em temperatura ambiente é adicionado em porções NaH a 95% (0,012 g, 0,49 mmol). A mistura de reação é agitada à temperatura ambiente por 15 minutos. Então uma solução de (2-bromo-etil)-benzeno comercialmente disponível (0,91 g, 0,49 mmol) em DMF (1 ml) é agitada com PS-DIEA por 15 minutos e então adicionada à mistura de reação. A mistura de reação é agitada a 60°C por 2 horas. A mistura de reação é evaporada *in vacuo*. Purificação através de cromatografia *rápida* em cartucho C18 IST isolute® C dá um óleo incolor. Purificação adicional através de cromatografia *rápida* em sílica-gel usando 1:1 de iso-hexano:EtOAc dá o produto desejado; [M+H]<sup>+</sup> 309.

A uma solução em agitação de metil éster do ácido (2-metil-1-fenetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-il)-acético (10 mg, 0,032 mmol) em MeOH (0,5 ml) em temperatura ambiente é adicionado NaOH aq. a 1N (0,5 ml). A mistura de reação é evaporada *in vacuo*, diluída com água e acidificada para pH ácido com HCl aq. a 2N. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> é adicionado e a fase orgânica é separada. Evaporação *in vacuo* dá o produto puro como um sólido branco. [M+H]<sup>+</sup> 295.

#### Exemplo 2

20 Preparação de Ácido [2-metil-1-(3-fenil-propil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-il]-acético

O composto-título é preparado analogamente ao Exemplo 1 substituindo (2-bromo-etil)-benzeno com (3-bromo-propil)benzeno para dar [2-Metil-1-(3-fenil-propil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-il]-acético; [M+H]<sup>+</sup> 309.

25 Exemplo 3

Preparação de [2-Metil-1-(2-fenóxi-etil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-il]-acético

O composto-título é preparado analogamente ao Exemplo 1 através da substituição de (2-bromo-etil)-benzeno com (2-bromo-etóxi)-benzeno para dar [2-Metil-1-(2-fenóxi-etil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-il]-acético PS. [M+H]<sup>+</sup> 311.

#### Exemplo 7

Preparação de Ácido {1-[2-(4-metanossulfonil-fenil)-2-oxo-etil]-2-metil-1H-

pirrol[2,3-b]piridina-3-il}-acético:

a) Metil éster do ácido {1-[2-(4-metanossulfonil-fenil)-2-oxo-etil]-2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-il}-acético:

A uma solução em agitação de metil éster do ácido (2-metil-1H-indol-3-il)-acético (1,0 g, 4,9 mmols) e NaI (0,73 g, 4,9 mmols) em DMF seca (10 ml) em temperatura ambiente é adicionado em gotas NaH a 95% (0,12 g, 4,9 mmols). A mistura de reação é agitada à temperatura ambiente por 15 minutos. Então uma solução de 2-bromo-1-(4-metanossulfonil-fenil)-etanona comercialmente disponível (1,36 g, 4,9 mmols) em DMF seca (5 ml) é agitada com PS-DIEA por 15 minutos e então adicionada à mistura de reação. A mistura de reação é agitada a 55°C por 2 horas. A mistura de reação é diluída com água (150 ml) e extraída com diclorometano (2 x 60 ml). Os extratos orgânicos são combinados e concentrados até secarem *in vacuo*. Trituração a partir de acetato de etila seguido pela adição de iso-hexano é realizada para precipitar impurezas sólidas que são filtradas. O filtrado é concentrado até secar *in vacuo* e recristalizado a partir de metanol para dar o produto desejado como um sólido branco; [M+H]<sup>+</sup> 401.

b) Metil éster do ácido {1-[2-hidróxi-2-(4-metanossulfonil-fenil)etil]-2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-il}-acético:

A uma suspensão em agitação de Metil éster do ácido {1-[2-hidróxi-2-(4-metanossulfonil-fenil)-etil]-2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-il}-acético (60 mg, 0,15 mmol) em MeOH seco (4 ml) a 10°C é adicionado boridreto de sódio (12 mg, 0,32 mmol). A mistura de reação é agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação é evaporada *in vacuo* para remover metanol então extinta com água (10 ml) e extraída com diclorometano (2 x 200 ml). Os extratos orgânicos são combinados e concentrados até secar *in vacuo* para dar o produto desejado como uma espuma branca; [M+H]<sup>+</sup> 403.

c) Metil éster do ácido {1-[2-Iodo-2-(4-metanossulfonil-fenil)-etil]-2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-il}-acético:

A uma solução em agitação de trifetilfosfina (39 mg, 0,14 mmol) em diclorometano seco (2 ml) em temperatura ambiente é adicionado iodo

(28 mg, 0,11 mmol). A mistura de reação é agitada à temperatura ambiente por 15 minutos. Após este tempo, imidazol (11 mg, 0,16 mmol) é adicionado seguido pela adição de metil éster do ácido {1-[2-hidróxi-2-(4-metanossulfonil-fenil)-etil]-2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-il}-acético (40 mg, 0,10 mmol) como uma solução em diclorometano seco (1 ml). A mistura de reação é agitada à temperatura ambiente por 2 horas. A mistura de reação é concentrada até secar *in vacuo* à temperatura ambiente e então dividida entre diclorometano/água (20 ml:10 ml). A fase orgânica é concentrada até secar *in vacuo* à temperatura ambiente para dar o produto bruto; [M+H]<sup>+</sup> 513.

10 d) Metil éster do ácido {1-[2-(4-metanossulfonil-fenil)-2-oxo-etil]-2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-il}-acético:

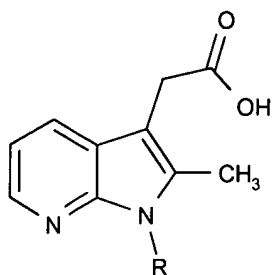
A uma solução em agitação de Metil éster do ácido {1-[2-iodo-2-(4-metanossulfonil-fenil)-etil]-2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-il}-acético (52 mg, 0,10 mmol) em DMSO seco (2 ml) é adicionado à temperatura ambiente boroidreto de sódio (8 mg, 0,20 mmol). A mistura de reação é agitada à temperatura ambiente por 16 horas. A mistura de reação é extinta com água (20 ml) e extraída com diclorometano (2 x 40 ml). As fases orgânicas são combinadas e evaporada *in vacuo*. Purificação através de cromatografia rápida em cartucho C18 IST isolute<sup>®</sup> usando TFA a 0,1% em água/MeCN dá o produto desejado; [M+H]<sup>+</sup> 387.

20 e) Ácido {1-[2-(4-metanossulfonil-fenil)-2-oxo-etil]-2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-il}-acético:

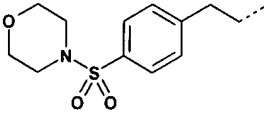
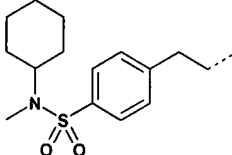
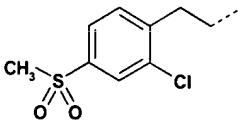
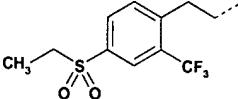
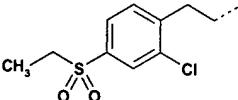
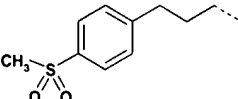
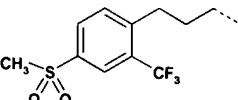
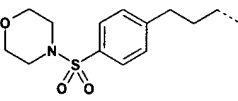
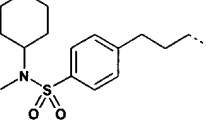
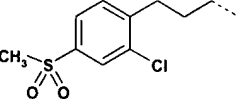
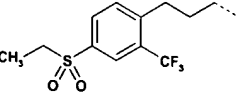
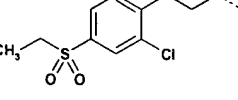
A uma solução em agitação de Metil éster do ácido {1-[2-(4-metanossulfonil-fenil)-2-oxo-etil]-2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-il}-acético (10 mg 0,026 mmol) em MeOH (0,5 ml) à temperatura ambiente é adicionado NaOH aq. a 1N (0,5 ml). A mistura de reação é agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação é diluída com água (10 ml) e extraída com diclorometano (10 ml). Purificação através de cromatografia rápida em cartucho C18 IST isolute<sup>®</sup> usando TFA a 0,1% em água/MeCN dá o produto desejado; [M+H]<sup>+</sup> 373.

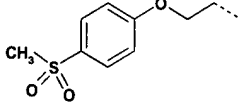
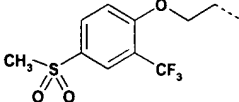
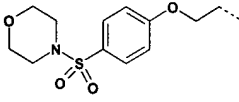
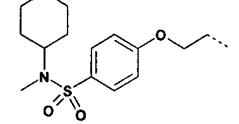
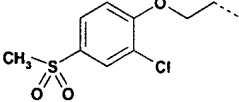
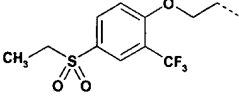
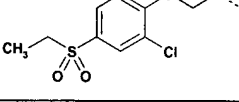
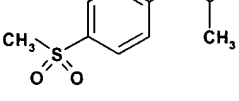
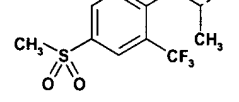
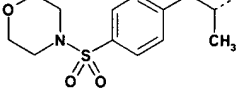
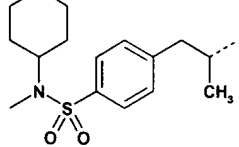
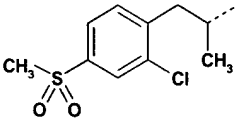
30 Os exemplos que seguem foram preparados usando o processo descrito aqui. Intermediários são preparados através de métodos conhecidos

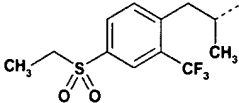
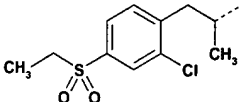
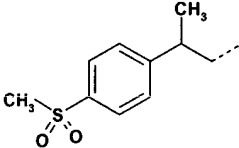
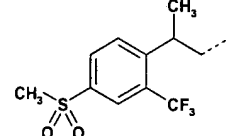
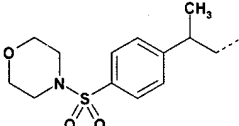
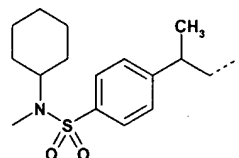
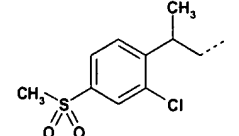
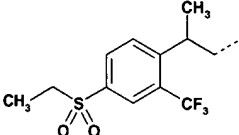
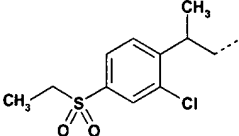
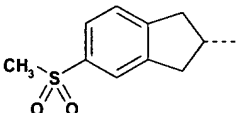
daqueles versados na técnica.



Exemplo	R
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	

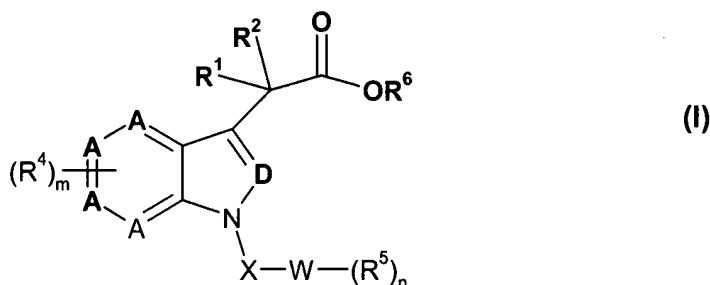
Exemplo	R
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	

Exemplo	R
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	

Exemplo	R
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	
43	

## REIVINDICAÇÕES

### 1. Composto de Fórmula (I)



em forma livre ou de sal, em que

5 A é selecionado independentemente de CH e pelo menos um nitrogênio;

D é selecionado independentemente de CR<sup>3</sup> e N;

R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são, independentemente, H, halogênio ou C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila,

ou

10 R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup>, junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um grupo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-carbocíclico;

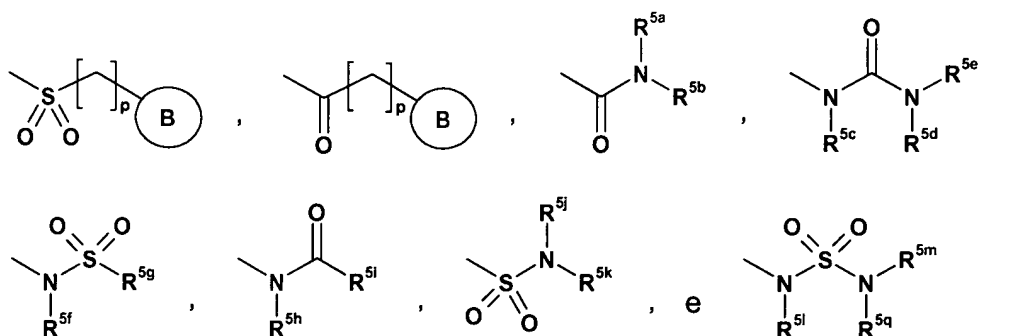
R<sup>3</sup> é selecionado de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila, halogênio, ciano, hidroxila, amino, aminoalquila, amino(di)alquila, um grupo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-carbocíclico, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-haloalquila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila e C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-hidroxialquila;

15 R<sup>4</sup> é selecionado de halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-haloalquila, um grupo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-carbocíclico, nitro, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquilsulfonila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquilcarbonila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alcoxicarbonila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alcóxi, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-haloalcóxi, carbóxi, carbóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila, amino, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquilamino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquil)amino, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquilamino)sulfonila, di(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquil)aminossulfonila, aminocarbonila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquilaminocarbonila, di(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquil)aminocarbonila e um

20 grupo heterocíclico de 4 a 10 membros;

R<sup>5</sup> é selecionado de halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-haloalquila, um grupo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-carbocíclico, nitro, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquilsulfonila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquilcarbonila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alcoxicarbonila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alcóxi, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-haloalcóxi, carbóxi, carbóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila, amino, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquilamino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquil)amino, aminocarbonila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquilaminocarbonila, di(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquil)aminocarbonila, um

25 grupo heterocíclico de 4 a 10 membros



$R^{5a}$  e  $R^{5b}$  são independentemente selecionados de H, um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros, um grupo  $C_6$ - $C_{15}$ -carbocíclico aromático, um grupo  $C_3$ - $C_{15}$ -carbocíclico e um grupo  $C_1$ - $C_8$ -alquila opcionalmente substituído por grupo heterocíclico de 4 a 14 membros ou um grupo  $C_3$ - $C_{15}$ -carbocíclico, ou  $R^{5a}$  e  $R^{5b}$  junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros,

$R^{5c}$ ,  $R^{5d}$  e  $R^{5e}$  são independentemente selecionados de H e  $C_1$ - $C_8$ -alquila opcionalmente substituída por um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros, um grupo  $C_6$ - $C_{15}$ -carbocíclico aromático ou um grupo  $C_3$ - $C_{15}$ -carbocíclico ou  $R^{5c}$  junto com  $R^{5d}$  ou  $R^{5e}$  junto com os átomos de nitrogênio ao qual eles estão ligados e a carbonila forma um grupo heterocíclico de 5 a 14 membros;

$R^{5f}$  é H,  $C_1$ - $C_8$ -alquila opcionalmente substituída por um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros ou grupo  $C_3$ - $C_{15}$ -carbocíclico;

$R^{5g}$  é selecionado de H e  $C_1$ - $C_8$ -alquila opcionalmente substituída por um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros ou grupo  $C_3$ - $C_{15}$ -carbocíclico;

$R^{5f}$  e  $R^{5g}$  junto com o grupo  $NSO_2$  ao qual eles estão ligados formam um grupo heterocíclico de 5 a 14 membros;

$R^{5h}$  e  $R^{5i}$  são independentemente selecionados de H e  $C_1$ - $C_8$ -alquila opcionalmente substituída por um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros ou grupo  $C_3$ - $C_{15}$ -carbocíclico ou  $R^{5h}$  e  $R^{5i}$  junto com o grupo  $NCO$  ao qual eles estão ligados formam um heterociclo de 5 a 14 membros;

$R^{5j}$  e  $R^{5k}$  são independentemente selecionados de H e  $C_1$ - $C_8$ -alquila opcionalmente substituída por um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros ou grupo  $C_3$ - $C_{15}$ -carbocíclico ou  $R^{5j}$  e  $R^{5k}$  junto com o átomo de

nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros;

$R^{5l}$ ,  $R^{5m}$  e  $R^{5q}$  são independentemente selecionados de H e C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila opcionalmente substituída por um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros ou grupo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-carbocíclico ou  $R^{5l}$  junto com  $R^{5m}$  ou  $R^{5q}$  junto com os átomos de nitrogênio da aminossulfonamida à qual eles estão ligados formam um grupo heterocíclico de 5 a 14 membros;

**B**

é selecionado do grupo heterocíclico de 4 a 14 membros, um grupo C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>-carbocíclico aromático e um grupo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-carbocíclico;

$R^6$  é H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila opcionalmente substituída por um grupo C<sub>13-15</sub> carbocíclico ou um grupo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> carbocíclico;

W é um grupo C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>-carbocíclico aromático, um grupo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-carbocíclico ou um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros;

X é uma ligação, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> alquilenos opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquila, halo, oxo, hidroxila, amino, aminoalquila; e amino(dialquila), (V<sub>1</sub>)-T-(V), um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros, um grupo C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>-carbocíclico aromático ou um grupo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-carbocíclico;

V<sub>1</sub> é C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alquilenos opcionalmente substituído por C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquila, halo, oxo, hidroxila, amino, amino-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila, amino(di-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila);

V é C<sub>0</sub>-C<sub>7</sub> alquilenos opcionalmente substituído por C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquila, halo, oxo, hidroxila, amino, amino-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila, amino(di-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila);

T é oxigênio ou NR<sup>7</sup>;

R<sup>7</sup> é H ou C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila;

em que cada grupo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-carbocíclico, grupo carbocíclico aromático de C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> membros e cada grupo heterocíclico de 4 a 14 membros, a menos que de outro modo especificado, é independentemente opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de halo, oxo, hidróxi, ciano, amino, nitro, carbóxi, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila, halo-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alcóxi, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquilcarbonila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquilsulfonila, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquilamino)-sulfonila, di(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquil)aminossulfonila, aminocarbonila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquilaminocarbonila e di(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquil)aminocarbonila, um grupo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-

bonila e di(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquil)aminocarbonila, um grupo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-carbocíclico, um grupo carbocíclico aromático de C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> membros, um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros, ciano-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila, hidróxi-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-haloalquila, amino-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila, amino(hidróxi)C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila e C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alcóxi opcionalmente substituído por aminocarbonila;

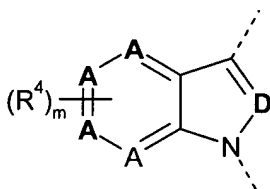
5

m e n são cada um, independentemente, um número inteiro de 0-3; e

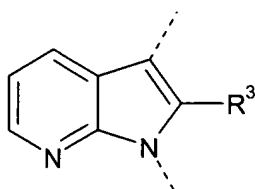
p é um número inteiro de 0-4.

2. Composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, em forma livre ou de sal, em que

10



é



R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são H;

R<sup>3</sup> é C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila;

R<sup>5</sup> é um ou dois grupos independentemente selecionados de halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-haloalquila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquilsulfonila ou R<sup>5</sup> é -SO<sub>2</sub>N(R<sup>5a</sup>)R<sup>5b</sup>, em que R<sup>5a</sup> e R<sup>5b</sup> são independentemente selecionados de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila e um grupo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-carbocíclico ou R<sup>5a</sup> e R<sup>5b</sup> junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros;

15

W é uma ligação, grupo C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>-carbocíclico aromático ou um grupo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-carbocíclico; e

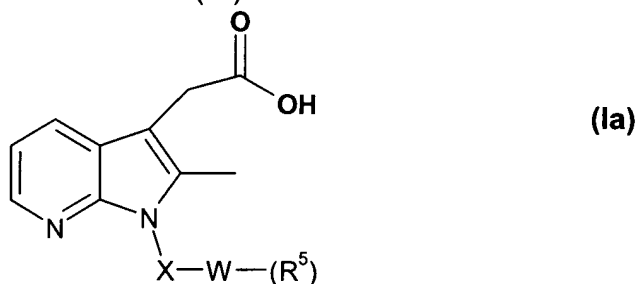
20

X é uma ligação, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-alquilenos ou C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquilenos-óxi; e

n é 0-3.

3. Composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 2, em

que o composto é de fórmula (Ia)



em forma livre ou de sal, em que:

W é fenila ou indanila;

X é uma ligação, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-alquileno ou C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquileno-óxi;

R<sup>5</sup> é um ou dois grupos independentemente selecionados de halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-haloalquila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquilsulfonila, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>5a</sup>)R<sup>5b</sup>, em que R<sup>5a</sup> e R<sup>5b</sup> são independentemente selecionados de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila e um grupo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-carbocíclico ou R<sup>5a</sup> e R<sup>5b</sup> junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros; e

n é o a 3.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1 substancialmente descrito com referência a qualquer um dos Exemplos.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5 para uso como um agente farmacêutico.

6. Composições farmacêuticas compreendendo um composto definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5.

7. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5 na fabricação de um medicamento para tratamento de uma doença mediada pelo receptor CRTh2.

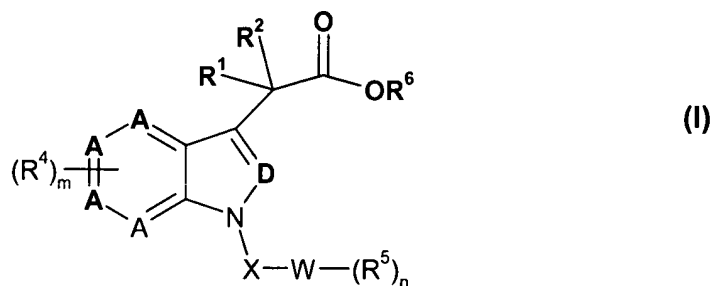
8. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5 na fabricação de um medicamento para tratamento de dor neuropática.

9. Uso de um composto como definido em uma das reivindicações 1 a 5 na fabricação de um medicamento para tratamento de uma condição inflamatória ou alérgica, particularmente uma doença das vias aéreas inflamatória ou obstrutiva.

10. Processo para a preparação de compostos de fórmula (I)

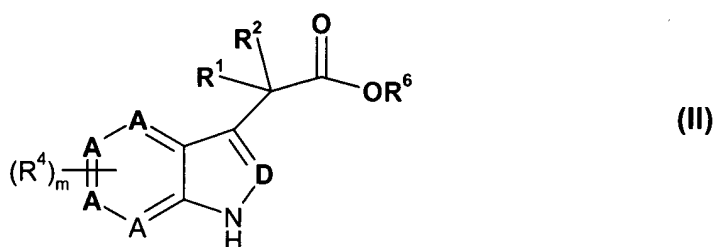
como definido na reivindicação 1, em forma livre ou de sal, que compreende as etapas de:

(i) (A) para a preparação de compostos de fórmula (I), em que  $R^6$  é H, clivagem do grupo éster  $-COOR^6$  em um composto de fórmula (I),



5 em que  $R^6$  é  $C_1$ - $C_8$ -alquila opcionalmente substituída por grupo  $C_3$ - $C_{15}$  carbocíclico, ou um grupo  $C_3$ - $C_{15}$  carbocíclico, e  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , A, D, W, X, m e n são conforme aqui anteriormente definido; ou

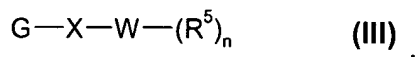
(B) para a preparação de compostos de fórmula (I), em que  $R^6$  é  $C_1$ - $C_8$ -alquila opcionalmente substituída por grupo  $C_3$ - $C_{15}$  carbocíclico, ou um  
10 grupo  $C_3$ - $C_{15}$  carbocíclico, reação de um composto de fórmula (II)



em que

$R^6$  é  $C_1$ - $C_8$ -alquila opcionalmente substituída por grupo  $C_3$ - $C_{15}$  carbocíclico, ou um grupo  $C_3$ - $C_{15}$  carbocíclico; e

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ , A, D e m são como anteriormente definido com um  
15 composto de fórmula (III)

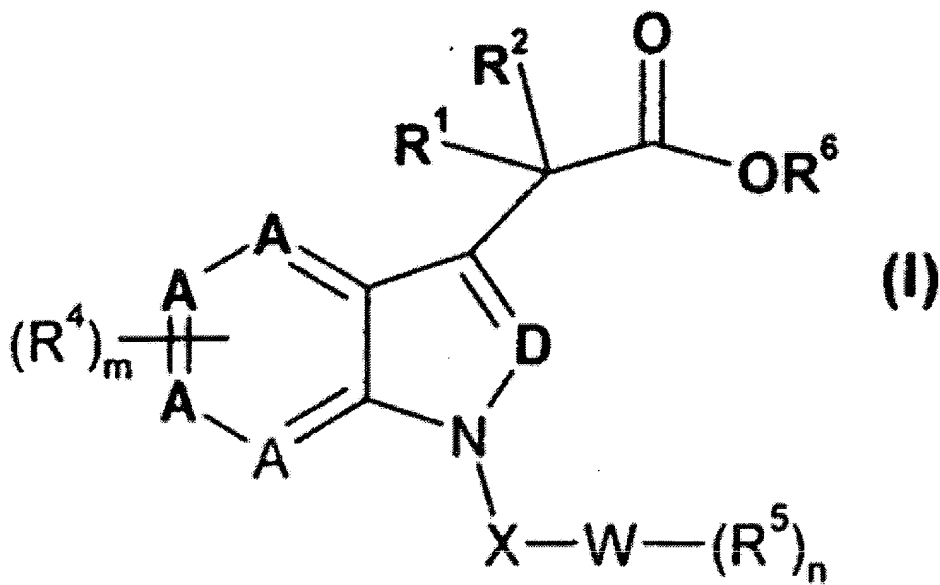


em que

G é uma porção de saída;

$R^5$ , W, X e n são como aqui anteriormente definido; e

20 (ii) recuperação do composto resultante de fórmula (I) em forma livre ou de sal.

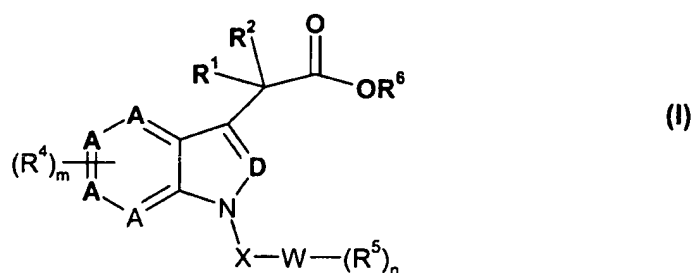


Pi 0619529-6

## RESUMO

Patente de Invenção: "DERIVADOS DE ÁCIDO ARIL ACÉTICO E ÉSTER E SEUS USOS COMO AGENTES ANTI-INFLAMATÓRIOS".

A presente invenção refere-se a compostos de fórmula (I),



- 5 em forma livre ou de sal, em que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , A, D, X, W, m e n são como descritos no relatório, processo para sua preparação e seu uso como agentes farmacêuticos.