

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

(21) **PI 0713523-8 A2**

(22) Data de Depósito: 25/06/2007
(43) Data da Publicação: 14/02/2012
(RPI 2145)



(51) *Int.Cl.:*
C07C 211/56
A61K 31/196
A61P 19/00

(54) **Título:** DERIVADOS DE ÁCIDO FENILACÉTICO

(30) **Prioridade Unionista:** 26/06/2006 US 50/805,784

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

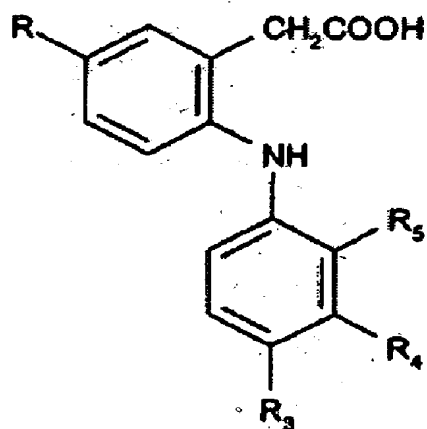
(72) **Inventor(es):** Benjamin Biro Mugrage, Lauren G. Monovich

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2007071979 de
25/06/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/002853de
03/01/2008

(57) **Resumo:** DERIVADOS DE ÁCIDO FENILACÉTICO. A presente invenção refere-se a compostos de fórmula (I); sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos; e ésteres farmacologicamente aceitáveis dos mesmos; os quais são úteis para o tratamento de distúrbios dependentes de COX-2.



(I)

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "DERIVADOS DE ÁCIDO FENILACÉTICO".

A presente invenção refere-se a ácidos fenilacéticos e derivados, conforme definido aqui, os quais são inibidores de ciclooxigenase-2 (COX-2) particularmente potentes e seletivos, a métodos para preparo dos mesmos, composições farmacêutica compreendendo os referidos compostos, métodos de inibição seletiva de atividade de COX-2 e de tratamento de condições em mamíferos as quais são responsivas à inibição de COX-2 usando os referidos compostos ou composições farmacêuticas compreendendo os referidos compostos da invenção.

A presente invenção proporciona novos ácidos fenilacéticos e derivados os quais inibem COX-2 sem inibir significativamente a ciclooxigenase-1 (COX-1). A invenção, assim, proporciona novos agentes anti-inflamatórios não esteroidais os quais são surpreendentemente isentos de efeitos colaterais indesejáveis usualmente associados a agentes anti-inflamatórios não esteroidais clássicos, tais como efeitos colaterais gastrointestinais e renais.

Os compostos da presente invenção, assim, são particularmente úteis ou podem ser metabolicamente convertidos em compostos os quais são particularmente úteis como inibidores seletivos de COX-2. Assim, eles são particularmente úteis para o tratamento de distúrbios dependentes de COX-2 em mamíferos, incluindo inflamação, pirese, dor, osteoartrite, artrite reumatóide, dismenorréia, enxaqueca, dor de cabeça, câncer (tal como do trato digestivo, por exemplo, câncer de cólon e melanoma), dor por câncer, dor aguda, dor crônica, doenças neurodegenerativas (tais como esclerose múltipla, mal de Parkinson e mal de Alzheimer), distúrbios cardiovasculares (tais como aterosclerose, doença da artéria coronária e arteriosclerose), osteoporose, gota, gota aguda, asma, lúpus e psoríase, ao mesmo tempo em que elimina substancialmente ulceração gastrointestinal indesejável associada aos inibidores de ciclooxigenase (COX) convencionais. Os compostos da invenção também são absorventes de UV, em particular absorventes de UV-B, e são úteis para o bloqueio ou absorção de radiação UV, por exemplo,

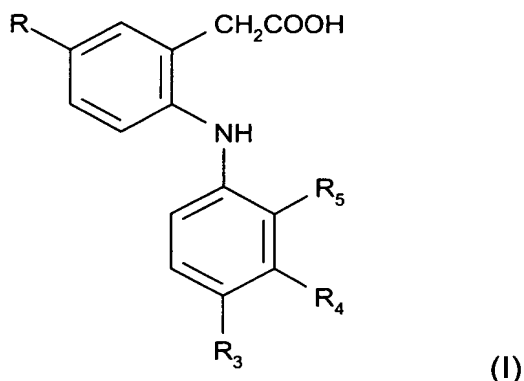
para o tratamento e prevenção de queimaduras do sol, por exemplo, em produtos para bronzear.

Aplicações oculares dos compostos da invenção incluem o tratamento de inflamação ocular, degeneração macular idade-relacionada úmida, dor ocular incluindo dor associada à cirurgia ocular, tal como PRK ou
5 cirurgia de catarata, de alergia ocular, de fotofobia de várias etiologias, de pressão intraocular elevada (em glaucoma) através de inibição da produção de proteína de resposta à glicocorticóide induzível na malha trabecular e de doença do olho seco.

Os compostos da presente invenção são úteis para o tratamento de neoplasia, particularmente neoplasia que produz prostaglandinas ou expressam COX, incluindo tumores benignos e cancerígenos, crescimentos e pólipos, em particular neoplasia derivada de células epiteliais. Os compostos da presente invenção são, em particular, úteis para o tratamento de câncer
10 de fígado, bexiga, pancreático, ovariano, de próstata, cervical, de pulmão e mama e, especialmente, câncer gastrointestinal, por exemplo, câncer do cólon e câncer de pele, por exemplo, cânceres de células escamosas e células basais e melanoma, conforme indicado acima.

O termo "tratamento", conforme usado aqui, deve ser entendido
20 como incluindo modos terapêutico e profilático de terapia, por exemplo, em relação ao tratamento de neoplasia, terapia para prevenir o início de neoplasia clínica ou pré-clinicamente evidente ou para a prevenção de início de células malignas ou interromper ou reverter a progressão de células pré-malignas em malignas, bem como a prevenção ou inibição de crescimento
25 neoplásico ou metástase. Nesse contexto, a presente invenção, em particular, deve ser entendida como abrangendo o uso de compostos da presente invenção para inibir ou prevenir o desenvolvimento de câncer de pele, por exemplo, carcinoma de células escamosas ou basais consequente à exposição à luz UV, por exemplo, resultante de exposição crônica ao sol. Os com-
30 postos podem ser usados em seres humanos ou em outros mamíferos.

Em um primeiro aspecto da invenção, é proporcionado um composto de fórmula (I):



em que:

R é metila ou etila;

R₃ é halo ou C₁-C₆ alquila;

5 R₄ é C₁-C₆ alquila;

R₅ é halo;

a C₁-C₆ alquila acima mencionada em R₃ e R₄ sendo opcionalmente substituída por um ou mais grupos halo;

10 Sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo; e ésteres farmacêuticamente aceitáveis do mesmo.

De preferência, em compostos de fórmula (I), R₃ é halo, metila ou etila. Mais preferivelmente, ele é halo. Alternativamente, ele é, de preferência, cloro.

15 De preferência, em compostos de fórmula (I), R₄ is C₁-C₃ alquila, opcionalmente substituída por um ou mais grupos halo. Mais preferivelmente, ele é metila, etila, isopropila ou trifluorometila. Ainda mais preferivelmente, ele é metila. Alternativamente, ele é, de preferência, trifluorometila.

De preferência, em compostos de fórmula (I), R₅ é cloro ou flúor.

20 Ainda mais preferivelmente, R₃ e R₅ são ambos independentemente selecionados de cloro e flúor.

De preferência, o composto é selecionado da seguinte lista de compostos:

Ácido 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino)fenilacético

Ácido 5-etil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino)fenilacético

25 Ácido 5-metil-2-(2'-flúor-3'-trifluorometil-4'-etilanilino)fenilacético

Ácido 5-etil-2-(2'-flúor-3'-trifluorometil-4'-etilanilino)fenilacético

Ácido 5-metil-2-(2'-flúor-3'-trifluorometil-4'-metilanilino) fenilacético

- 5 Ácido 5-etil-2-(2'-flúor-3'-trifluorometil-4'-metilanilino)fenilacético
 Ácido 5-metil-2-(2'-flúor-3'-metil-4'cloroanilino)fenilacético
 Ácido 5-etil-2-(2'-flúor-3'-metil-4'cloroanilino)fenilacético
 Ácido 5-metil-2-(2'-flúor-3'-etil-4'cloroanilino)fenilacético
 Ácido 5-etil-2-(2'-flúor-3'-etil-4'cloroanilino)fenilacético
 Ácido 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-etilanilino)fenilacético
 Ácido 5-etil-2-(2',4'-dicloro-3'-etilanilino)fenilacético
 10 Ácido 5-etil-2-(2'-flúor-3'-isopropil-4'cloroanilino)fenilacético
 Sal de dietilamina de ácido 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino)
 fenilacético
 5-Metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino)fenilacetato de sódio
 Sal de trometamina de ácido 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino)fenilacético
 15 Monohidrato de 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino)fenilacetato
 de cálcio
 Monohidrato de 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino)fenilacetato
 de lisina
 20 Monohidrato de 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino)fenilacetato
 de colina
 5-Metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino)fenilacetato de potássio.

Em um segundo aspecto, a invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I) em combinação com um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis.

Em um terceiro aspecto, a invenção proporciona um método de tratamento de distúrbios dependentes de ciclooxigenase-2 (COX-2) em mamíferos o qual compreende administração, a um mamífero que precisa do mesmo, de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I).

Em um quarto aspecto, a invenção proporciona um método de inibição seletiva de atividade de COX-2 em um mamífero sem inibir substan-

cialmente a atividade de ciclooxygenase-1, o qual compreende administração, a um mamífero que precisa do mesmo, de uma quantidade eficaz para inibição de COX-2 de um composto de fórmula (I).

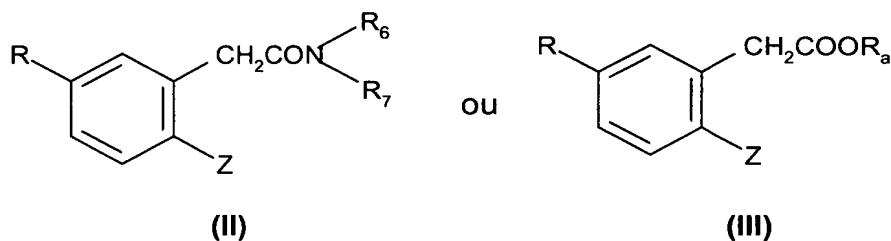
Em um quinto aspecto, a invenção proporciona um método de tratamento de artrite reumatóide, osteoartrite, dismenorréia, dor, tumores ou inflamação em mamíferos, o qual compreende administração, a um mamífero que precisa do mesmo, de uma quantidade correspondentemente eficaz de um composto de fórmula (I).

Em um sexto aspecto, a invenção proporciona o uso de um composto de fórmula (I) na fabricação de um medicamento para o tratamento de artrite reumatóide, osteoartrite, dismenorréia, dor, tumores ou inflamação.

Em um sétimo aspecto, a invenção proporciona um composto de fórmula (I) para uso no tratamento de um distúrbio dependente de COX-2.

Em um oitavo aspecto, a invenção proporciona um método para o preparo de um composto de fórmula (I) da reivindicação 1 o qual compreende a etapa de:

(a) acoplamento de um composto de fórmula (II) ou (III):



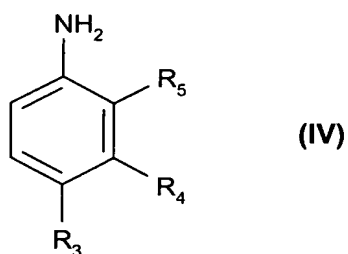
em que:

Z é bromo ou iodo;

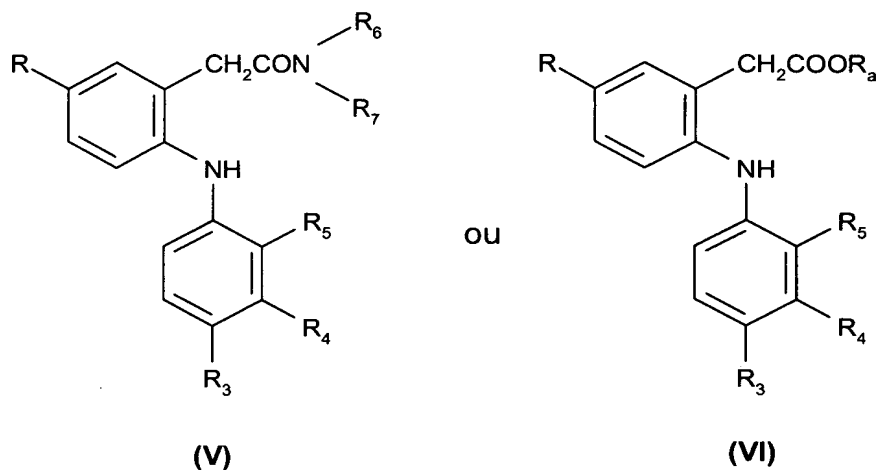
R tem o significado conforme definido acima;

R_a é hidrogênio, um cátion de metal alcalino ou alquila inferior, de preferência isopropila; e

R_6 e R_7 são alquila inferior; ou R_6 e R_7 , junto com o átomo de nitrogênio, representam morfolino, piperidino ou pirrolidino; com um composto de fórmula (IV):

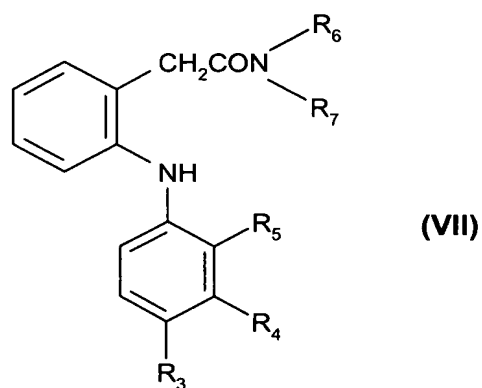


em que R_3 - R_5 têm o significado conforme definido acima, na presença de cobre ou iodeto cuproso, para obter um composto de fórmula (V) ou (VI):

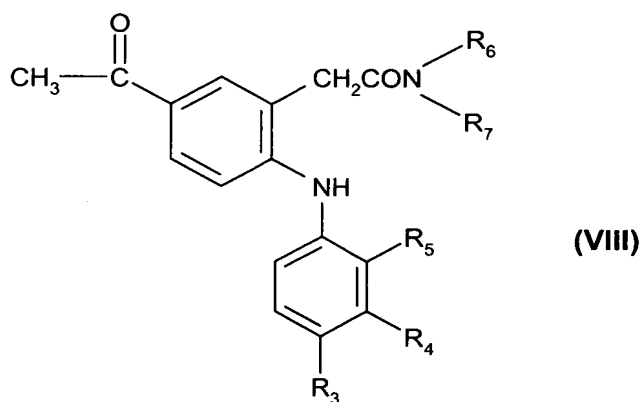


e hidrólise do composto resultante de fórmula (V) ou (VI) a um composto de fórmula (I); ou

5 (b) condensação de um composto de fórmula (VII):

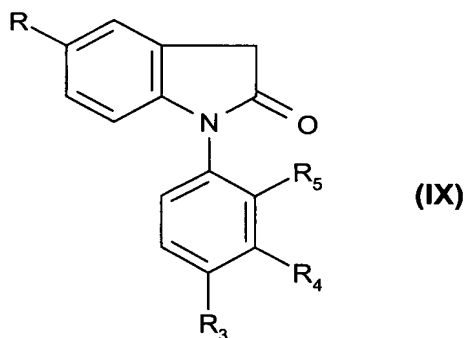


em que R_3 - R_7 têm o significado conforme definido aqui, com um derivado funcional reativo de um ácido, por exemplo, ácido acético, tal como cloreto de acetila, em uma acilação de Friedel-Crafts para obter, por exemplo, um composto da fórmula (VIII):



em que R_3 - R_7 têm o significado conforme definido aqui, o qual é, por sua vez, hidrogenolizado e, então, hidrolizado para obter um composto de fórmula (I), em que R representa, por exemplo, etila; ou

(c) hidrólise de um lactame de fórmula (IX):



- 5 em que R e R_3 - R_5 têm o significado conforme definido aqui, com uma base forte; e, nos processos acima, se desejado, proteção temporária de quaisquer grupos reativos de interferência e, então, isolamento do composto resultante da invenção; e, se desejado, conversão de qualquer composto resultante em outro composto da invenção; e/ou, se desejado, conversão de
- 10 um ácido carboxílico livre da invenção em um derivado de éster farmacêuticamente aceitável do mesmo; e/ou, se desejado, conversão de um ácido livre resultante em um sal ou um sal resultante no ácido livre ou em outro sal.

- 15 Em compostos de iniciação e intermediários, os quais são convertidos aos compostos da invenção da maneira descrita aqui, grupos funcionais presentes, tais como grupos amino, hidróxi e carboxila, são opcionalmente protegidos através de grupos de proteção convencionais que são

comuns em química orgânica preparativa. Grupos hidróxi, amino e carboxila protegidos são aqueles que podem ser convertidos, sob condições brandas, aos grupos amino, hidróxi e carboxila livres sem que outras reações colaterais indesejáveis ocorram. Por exemplo, grupos de proteção hidróxi são, de preferência, grupos benzila ou benzila substituída, ou grupos acila, tal como pivaloila.

O preparo de compostos das fórmulas (V) e (VI) de acordo com o processo (a) é realizado sob condições de uma condensação de Ullmann modificada para o preparo de diarilaminas, por exemplo, na presença de pó de cobre e iodeto de cobre (I) e carbonato de potássio, opcionalmente em um solvente inerte de elevado ponto de ebulição, tal como nitrobenzeno, tolueno, xileno ou N-metilpirrolidona, em temperatura elevada, por exemplo, na faixa de 100-200°C, de preferência na temperatura de refluxo, de acordo com a metodologia geral descrita por Nohara, *Chem Abstr*, Vol. 94, página 15402x (1951); e Moser e outros, *J Med Chem*, Vol. 33, página 2358 (1990). Quando Z é bromo, a condensação é realizada na presença de um sal de iodeto, por exemplo, iodeto de potássio.

Hidrólise das orto-anilino-fenilacetamidas resultantes de fórmula (V) é realizada em hidróxido alcalino aquoso, por exemplo, em NaOH a 6 N, na presença de um álcool, por exemplo, etanol, propanol e butanol, em temperatura elevada, tal como a temperatura de refluxo da mistura de reação.

A hidrólise de ésteres de fórmula (VI) é realizada de acordo com métodos conhecidos na técnica, por exemplo, sob condições básicas conforme descrito acima para os compostos de fórmula (V) ou, alternativamente, sob condições ácidas, por exemplo, usando ácido metanossulfônico.

Os materiais de iniciação de fórmula (II) ou (III) são geralmente conhecidos ou podem ser preparados usando metodologia conhecida na técnica, por exemplo, conforme descrito por Nohara no pedido de patente Japonesa Nº 78/96.434 (1978); Patente U.S. Nº 6.291.523 e conforme ilustrado aqui.

Por exemplo, o ácido antranílico correspondente é convertido ao derivado de orto-diazônio, seguido por tratamento com um iodeto de metal

alcalino, por exemplo, ácido sulfúrico, para obter o ácido 2-iodobenzóico ou alquil éster inferior do mesmo. Redução ao álcool benzílico correspondente, por exemplo, com diborano ou hidreto de lítio alumínio ao éster, conversão do álcool primeiro ao brometo e, então, ao nitrila, hidrólise do nitrila ao ácido acético e conversão à N,N-dialquilamida de acordo com a metodologia conhecida na técnica proporciona um material de iniciação de fórmula (II).

Alternativamente, por exemplo, o material de iniciação de fórmula (II), em que Z é Br e R é ciclopropila, pode ser preparado primeiro através de condensação de acordo com o método esboçado em *J Am Chem Soc*, Vol. 123, página 4155 (2001), por exemplo, metil éster de ácido 2-bromo-5-iodobenzóico com brometo de ciclopropila, na presença de tricloreto de índio, para obter metil éster de ácido 2-bromo-5-ciclopropilbenzóico, o qual é convertido, conforme descrito acima, à 2-bromo-5-ciclopropil-fenilacetamida correspondente de fórmula (II).

Além disso, os materiais de iniciação de fórmula (II), em que R é, por exemplo, etila, podem ser preparados através de acetilação de Friedel-Crafts de oxindol, por exemplo, com cloreto de acetila, na presença de cloreto de alumínio, redução da cetona resultante, por exemplo, através de hidrogenólise catalítica, seguido por clivagem hidrolítica da 5-etiloxindol resultante ao ácido orto-fenilacético. Diazotização na presença, por exemplo, de iodeto de potássio, proporciona o ácido orto iodo-fenilacético, o qual é convertido a uma amida de fórmula (II).

Ésteres de fórmula (III) são preparados a partir dos ácidos correspondentes de acordo com métodos de esterificação conhecidos na técnica.

As anilinas de fórmula (IV) são conhecidas na técnica ou são preparadas de acordo com métodos bem conhecidos na técnica e conforme ilustrado aqui.

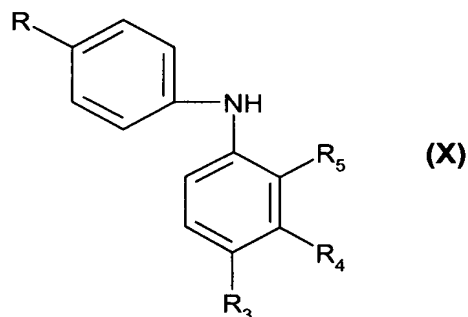
O preparo, por exemplo, de compostos 5-etila ou 5-*n*-propila substituídos de acordo com o processo (b) é realizado sob condições de acilação de Friedel-Crafts, por exemplo, na presença de cloreto de alumínio em um solvente inerte, tal como 1,2-dicloroetano, seguido por hidrogenólise, por exemplo, usando catalisador de paládio sobre carvão, de preferência em

ácido acético como solvente, em temperatura ambiente e uma pressão de cerca de 3 atmosferas.

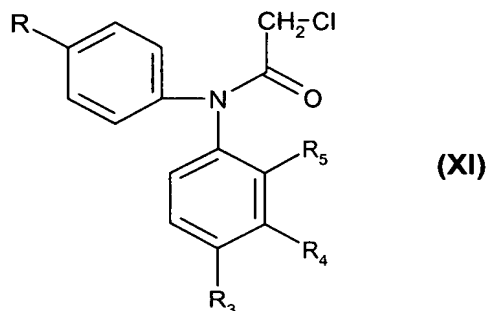
Os materiais de iniciação de fórmula (VII) são preparados geralmente conforme descrito sob o processo (a), começando com uma amida de fórmula (II), na qual R representa hidrogênio, por exemplo, conforme descrito em Moser e outros (1990), *supra*.

O preparo dos compostos da invenção de acordo com o processo (c) pode ser realizado sob condições conhecidas na técnica para a clivagem hidrolítica de lactames, de preferência com uma base aquosa forte, tal como hidróxido de sódio aquoso, opcionalmente na presença de um solvente miscível em água orgânico, tal como metanol, em temperatura elevada na faixa de cerca de 50-100°C, conforme geralmente descrito na Patente U.S. Nº 3.558.690.

Os materiais de iniciação de oxindol de fórmula (IX) são preparados através de N-acilação de uma diarilamina da fórmula (X):



em que R e R₁-R₅ têm o significado conforme definido acima, com um cloreto de haloacetila, de preferência cloreto de cloroacetila, vantajosamente em temperatura elevada, por exemplo, próximo de 100°C, para obter um composto da fórmula (XI):

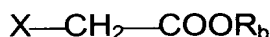


em que R e R₃-R₅ têm o significado conforme definido acima. Ciclização de um composto de fórmula (XI) é realizada sob condições de alquilação de Friedel-Crafts em um solvente inerte, tal como diclorobenzeno, na presença de catalisadores de Friedel-Crafts, por exemplo, cloreto de alumínio e dicloreto de etil-alumínio, em temperatura elevada, por exemplo, a 120-175°C.

As aminas de iniciação de fórmula (X) podem ser preparadas através de uma condensação de Ullmann e outros métodos conhecidos na técnica, por exemplo, uma reação de acoplamento de Buchwald.

Ésteres dos ácidos carboxílicos de fórmula (I) são preparados através de condensação do ácido carboxílico, na forma de um sal ou na presença de uma base, com um haleto (brometo ou cloreto) correspondendo ao álcool esterificado, tal como cloroacetato de benzila, de acordo com a metodologia bem conhecida na técnica, por exemplo, em um solvente polar, tal como N,N-dimetilformamida e, se requerido, modificação adicional do produto resultante. Por exemplo, se o produto da esterificação é em si um éster, esse pode ser convertido ao ácido carboxílico, por exemplo, através de hidrogenólise de um benzil éster resultante. Também, se o produto da esterificação é em si um haleto, esse pode, por exemplo, ser convertido ao derivado de nitroóxi através de reação, por exemplo, com nitrato de prata.

Por exemplo, os compostos de fórmula (Ia) são, de preferência, preparados através de condensação de um sal de um ácido carboxílico de fórmula (I) acima com um composto de fórmula:



em que:

X é um grupo de condução; e

R_b é um grupo de carbóxi-proteção;

para obter um composto de fórmula (Ia) na forma carbóxi-protegida e, subsequentemente, remoção do grupo de proteção R_b.

A esterificação pode ser realizada sob condições de esterificação conhecidas na técnica, por exemplo, em um solvente polar, tal como N,N-dimetilformamida, em uma faixa de temperatura da temperatura ambiente a cerca de 100°C, de preferência em uma faixa de 40-60°C, por exemplo,

de acordo com o procedimento descrito na Patente U.S. Nº 5.291.523.

O sal do ácido de fórmula (I) é, de preferência, um sal de metal alcalino, por exemplo, o sal de sódio, o qual pode ser preparado *in situ*.

5 O grupo de condução X é, de preferência, halo, por exemplo, cloro ou bromo ou alquil-sulfonilóxi inferior, por exemplo, metanossulfonilóxi.

O grupo de carbóxi-proteção R_b é, de preferência, benzila.

Os benzil ésteres resultantes podem ser convertidos aos ácidos livres de fórmula (Ia) de preferência através de hidrogenólise com hidrogênio na presença, por exemplo, de catalisador Pd/C em ácido acético em pressão atmosférica ou sob hidrogenação de Parr em uma temperatura oscilando da
10 temperatura ambiente a cerca de 50°C.

A invenção inclui quaisquer novos materiais de iniciação e processos para sua fabricação.

Finalmente, os compostos da invenção são obtidos na forma livre ou como um sal dos mesmos se grupos de formação de sal estão pre-
15 sentes.

Os compostos ácidos da invenção podem ser convertidos em sais de metal com bases farmacologicamente aceitáveis, por exemplo, um hidróxido de metal alcalino aquoso, vantajosamente na presença de um sol-
20 vente etereal ou alcoólico, tal como um alcano inferior. Os sais resultantes podem ser convertidos aos compostos livres através de tratamento com ácidos. Esses ou outros sais também podem ser usados para purificação dos compostos obtidos. Sais de amônio são obtidos através de reação com a amina apropriada, por exemplo, dietilamina e similares.

25 Os compostos da invenção tendo grupos básicos podem ser convertidos em sais de adição de ácido, especialmente sais farmacologicamente aceitáveis. Esses são formados, por exemplo, com ácidos inorgânicos, tais como ácidos minerais, por exemplo, ácido sulfúrico, ácido fosfórico ou alídrico; ou com ácidos carboxílicos orgânicos, tais como ácidos (C₁-
30 C₄)alcano-carboxílicos os quais são, por exemplo, não-substituídos ou substituídos por halogênio, por exemplo, ácido acético, tais como ácidos dicarboxílicos saturados ou insaturados, por exemplo, ácido oxálico, succínico, ma-

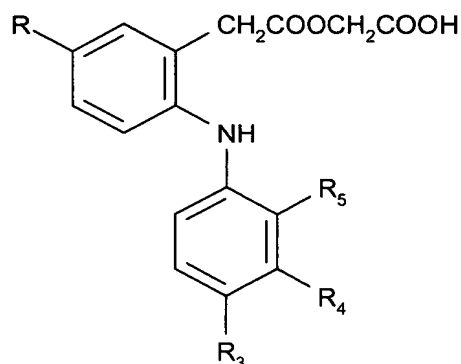
leico ou fumárico, tais como ácidos hidróxi-carboxílicos, por exemplo, ácido glicólico, láctico, málico, tartárico ou cítrico, tais como aminoácidos, por exemplo, ácido aspártico ou glutâmico; ou com ácidos sulfônicos orgânicos, tais como ácidos (C₁-C₄)alquil-sulfônicos, por exemplo, ácido metanossulfônico; ou ácidos aril-sulfônicos os quais são não-substituídos ou substituídos, por exemplo, por halogênio. Preferidos são sais formados com ácido clorídrico, ácido metanossulfônico e ácido maleico.

Em vista da relação privada entre os compostos livres e os compostos na forma de seus sais, onde quer que um composto seja mencionado no presente contexto, um sal correspondente também é considerado, contanto que seja possível ou apropriado sob as circunstâncias.

Os compostos, incluindo seus sais, também podem ser obtidos na forma de seus hidratos ou incluem outros solventes usados para sua cristalização.

As definições gerais usadas aqui têm o seguinte significado dentro do escopo da presente invenção, a menos que de outro modo indicado.

Ésteres farmaceuticamente aceitáveis são, de preferência, derivados de éster de pró-fármaco os quais são conversíveis, através de hidrólise ou sob condições fisiológicas, aos ácidos carboxílicos livres, por exemplo, de fórmula (I). Tais ésteres são, por exemplo, alquil ésteres inferiores, tais como o metil ou etil éster; carbóxi alquil ésteres inferiores, tal como o carboximetil éster; nitroóxi- ou nitrosoóxi-alquil ésteres inferiores, tais como o 4-nitrooxibutil ou 4-nitrosooxibutil éster; e similares. Preferidos são os ácidos fenilacetoxiacéticos de fórmula (Ia):



(Ia)

em que R, R₃, R₄ e R₅ têm o significado conforme definido aqui acima para

compostos de fórmula (I); e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

Sais farmaceuticamente aceitáveis representam sais de metal, tais como sais de metal alcalino, por exemplo, sais de sódio, potássio, magnésio ou cálcio; bem como sais de amônio, os quais são formados, por exemplo, com amônia e mono- ou dialquilaminas, tais como sais de dietilamônio; e com aminoácidos, tais como sais de arginina e histidina.

Um grupo alquila inferior contém até 6 átomos de carbono, de preferência 1-4 átomos de carbono, pode ser de cadeia reta ou ramificada e representa, por exemplo, metila, etila, propila, butila, isopropila, isobutila e similares, de preferência metila ou etila. Alcóxi inferior é metóxi, etóxi e similares.

Halo é, de preferência, cloro, bromo ou flúor, vantajosamente cloro ou flúor.

Os compostos da invenção são úteis como inibidores seletivos de COX-2 ou como pró-fármacos dos mesmos. Os inibidores seletivos de COX-2 e pró-fármacos dos mesmos da invenção são particularmente úteis para o tratamento, por exemplo, de inflamação, pirese, dor, osteoartrite, dismenorréia, artrite reumatóide e outras condições responsivas à inibição de COX-2 e são, tipicamente, substancialmente isentos de efeitos colaterais gastrointestinais indesejáveis associados aos agentes anti-inflamatórios não esteroidais convencionais.

As propriedades citadas acima são demonstráveis em testes *in vitro* e *in vivo* usando, vantajosamente, mamíferos, por exemplo, ratos, camundongos, cães, macacos e células isoladas ou preparados enzimáticos de origem humana e não humana. Os referidos compostos podem ser aplicados *in vitro* na forma de soluções, por exemplo, soluções aquosas e *in vivo*, vantajosamente oral, tópica ou parenteralmente, por exemplo, intravenosamente. A dosagem *in vitro* pode oscilar de concentrações de cerca de 10^{-5} - 10^{-9} molar. A dosagem *in vivo* pode oscilar, dependendo da via de administração, entre cerca de 0,1 mg/kg e 100 mg/kg.

As propriedades biológicas podem ser demonstradas em testes bem conhecidos na técnica, por exemplo, conforme descrito na Patente U.S.

Nº 6.291.523 e conforme descrito aqui.

Inibição de COX-2 é determinada em um ensaio enzimático *in vitro* usando um kit comercialmente disponível (Cayman Chemical Company).

5 O composto de teste (solução de estoque em DMSO diluída com tampão para várias concentrações) é pré-incubado com 30-50 unidades de COX-2 humana recombinante purificada e hemactina (1 μ M) durante 30 minutos a 25°C, seguido por incubação com ácido araquidônico a 100 μ M e o substrato colorimétrico TMPD (*N,N,N',N'*-tetrametil-*p*-fenilenodiamina) durante 10 5-7 minutos a 25°C, seguido por detecção colorimétrica da TMPD oxidada a 590 nm. A atividade de COX-2 na presença do composto de teste é comparada com a atividade de COX-2 para o controle sem composto de teste.

A inibição de COX é também determinada *in vitro* usando ensaios celulares para inibição de COX-1 e COX-2.

15 Ensaios celulares para testagem de inibidores de COX são bem conhecidos na técnica e baseados no fato de que a enzima COX (sintase de prostaglandina H) catalisa a etapa de limitação de velocidade na síntese de prostaglandina a partir de ácido araquidônico. Duas enzimas mediam a reação: COX-1 é uma forma constitutiva da enzima, enquanto de COX-2 é induzida em resposta a vários fatores de crescimento e citocinas.

20 Inibição de COX-1 e COX-2 *in vitro* é determinada em ensaios baseados em célula de forma a avaliar a atividade *in vitro* e seletividade pela inibição de COX-2, usando um imunoensaio com prostaglandina E₂ (Kit Cayman PGE₂). As células utilizadas são células HEK-293 EBNA que tenham sido transfectadas e têm uma expressão estável de COX-1 humana recombinante ou COX-2 humana recombinante, respectivamente. As células são colocadas em lâminas com 96 cavidades nas quais o ensaio é realizado. 25 Ambas as linhagens de célula são pré-tratadas com diluições de composto durante 30 minutos a 37°C, então, ácido araquidônico (1 μ M) é adicionado como substrato exógeno. O sobrenadante é coletado 15 minutos depois e a produção de PGE₂ é medida através de imunoensaio. Para determinações 30 de IC₅₀, os compostos são testados em 5-9 concentrações em uma única

réplica, em réplicas em duplicatas ou quadruplicatas em cada concentração (maior concentração de 30 μM). A inibição média de PGE_2 (comparado com células não-tratadas com composto) para cada concentração é calculada, uma plotagem é feita da inibição média % versus a concentração log de composto e o valor de IC_{50} calculado usando uma adaptação logística com 4 parâmetros. Os efeitos relativos sobre cada enzima são comparados para avaliar a seletividade pela inibição de COX-2.

Inibição de COX-1 e COX-2 *in vitro* é também determinada no sangue íntegro humano onde COX-1 é constitutivamente expressa em plaquetas e expressão de COX-2 é induzida em células mononucleares através de tratamento com lipopolissacarídeo (LPS) (10 $\mu\text{g/mL}$). Para esse ensaio, sangue humano heparinizado é dividido em duas alíquotas: uma para medição de produção de TxB_2 (um indicador substituto de atividade de COX-1) e uma segunda para medição da produção de PGE_2 (um substituto para atividade de COX-2). As amostras de sangue são pré-tratadas com compostos de teste durante uma hora antes de estimulação. Os compostos são testados em uma faixa de concentração final de 0,1 nM a 300 μM usando aumentos meio log nas concentrações. Para medir a inibição de geração de tromboxano B_2 (TxB_2), A23187 (50 μM) é adicionado e o sangue incubado durante uma hora. A produção de PGE_2 é medida após a adição de LPS (10 $\mu\text{g/mL}$), seguido por incubação durante a noite. Após incubação com A23187 ou LPS, as amostras são centrifugadas a 250 x g durante 10 minutos a 4°C para coletar o soro. As quantidades de PGE_2 e TxB_2 presentes no soro são medidas usando um imunoensaio com enzima quimioluminescente da Assay Designs Inc. (Ann Arbor, MI). Os níveis de prostaglandina em cada amostra são normalizados para a inibição percentual causada por cada concentração do composto de teste. Os dados de inibição percentual para cada doador são empilhados e adaptados a uma função logística com 4 parâmetros usando uma regressão.

Valores de IC_{50} para compostos de fórmula (I) nos ensaios de inibição de COX-2 são tão baixos quanto cerca de 0,10 μM ou mesmo menor. Preferidos são compostos para os quais a proporção de valores de IC_{50}

para inibição de COX-1 e COX-2 está acima de 50, vantajosamente na faixa de cerca de 100-1000 ou maior. Por exemplo, os seguintes valores de IC₅₀ foram observados, baseado no ensaio descrito acima, os valores médios sendo tomados onde mais de um ensaio foi realizado:

Exemplo	IC50 de COX-2 no sangue [μM] (média)	IC50 de COX-1 no sangue [μM] (Média)
5a	0,1	155
5e	0,073	126
5i	0,295	129
5k	0,165	183
5m	0,17	127

5 A inibição de produção de prostaglandina-E₂ produzida pela COX-2 é determinada *in vivo* no modelo de bolsa de ar subcutânea estimulada por lipopolissacarídeo (LPS) em ratos. Veja *Advances in Inflammation Research*, Raven Press (1986); *J. Med. Chem.*, Vol. 39, página 1846 (1996); *J. Pathol.*, Vol. 141, páginas 483-495; e *J. Pathol.*, Vol. 134, páginas 147-10 156.

Ratos Lewis fêmeas são anestesiados e, então, bolsas de ar dorsais são preparadas através de injeção subcutânea de 10 mL de ar através de um filtro adaptado em uma seringa de 0,45 micron estéril. Seis ou 7 dias após preparo, as bolsas de ar são injetadas com LPS (5 μg por bolsa) 15 suspenso em solução salina tamponada com fosfato estéril. Compostos para avaliação são administrados através de ingestão oral forçada uma hora antes de ou duas horas ou mais após estímulo com LPS. Os conteúdos da bolsa são coletados cinco horas após estímulo com LPS e os níveis de PGE₂ presentes nos fluidos da bolsa são medidos através de um imunoensaio enzimático. Ilustrativo da invenção, o composto do Exemplo 4(j) inibe a formação de PGE₂ em cerca de 50% a 1 mg/kg p.o. 20

A atividade anti-inflamatória é determinada usando o ensaio de edema da pata de rato induzido por carrageenana seguindo uma modificação do procedimento de Offerness e outros, descrito em: *Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs*, Lombardino, Ed., John Wiley & Sons, páginas 116-128 25

(1986).

Ratos Sprague Dawley (200-225 g) são submetidos a jejum durante a noite, então, oralmente dosados com o composto dissolvido em metilcelulose a 0,5%. Após uma hora, um volume de 0,1 mL de carrageenana a 1% em solução salina é injetado na região subplantas da pata esquerda traseira, o que causa uma resposta inflamatória. Em três horas pós-carrageenana, os ratos sofrem eutanásia e ambas as patas traseiras são cortadas na linha do pêlo da pata e pesadas sobre uma balança eletrônica. A quantidade de edema na pata inflamada é determinada subtraindo o peso da pata não inflamada (direita) do peso da pata inflamada (esquerda). A inibição percentual pelo composto é determinada para cada animal como o percentual do peso da pata ganho quando comparado com a média do controle.

O ensaio de tolerabilidade gástrica é usado para avaliar a ulceração a grosso no rato, medida quatro horas após administração oral do composto de teste. O teste é realizado como segue:

Ratos Sprague Dawley machos são submetidos a jejum durante a noite, composto administrado em veículo metilcelulose a 0,5% através de ingestão oral forçada e sacrificados através de inalação de dióxido de carbono quatro horas depois. Cada experimento contém os seguintes grupos (5-6 ratos por grupo): controle de veículo, compostos de teste e diclofenac como um composto de referência.

Os dados são calculados como o número médio de úlceras em um grupo, o comprimento médio das úlceras (mm) no grupo e o índice de úlcera (UI):

UI = comprimento médio das úlceras em um grupo x incidência de úlcera onde a incidência de úlcera é a fração de animais no grupo com lesões (incidência de 100% é 1).

Ilustrativos da invenção, os compostos dos Exemplos são essencialmente isentos de qualquer efeito ulcerogênico gástrico a 30 mg/kg p.o.

A tolerabilidade intestinal pode ser determinada através de me-

dição do efeito sobre a permeabilidade intestinal. Falta de aumento na permeabilidade é indicativa de tolerabilidade intestinal.

O método usado é uma modificação de um procedimento de Davies e outros, *Pharm. Res.*, Vol. 11, páginas 1652-1656 (1994) e é baseado no fato de que excreção de ^{51}Cr -EDTA oralmente administrado, um marcador de permeabilidade do intestino delgado, é aumentada por NSAIDs. Grupos de ratos Sprague Dawley machos (≥ 12 por grupo) são administrados com uma única dose oral de composto de teste ou veículo através de intubação gástrica. Imediatamente após a dose de composto, cada rato é administrado com ^{51}Cr -EDTA (5 μCi por rato) através de intubação gástrica. Os ratos são colocados em gaiolas metabólicas individuais e alimento e água fornecidos *ad libitum*. A urina é coletada durante um período de 24 horas. Vinte e quatro horas após administração de ^{51}Cr -EDTA, os ratos são sacrificados. Para quantificar o efeito do composto sobre a permeabilidade intestinal, o ^{51}Cr -EDTA excretado medido na urina dos ratos tratados com composto é comparado com o ^{51}Cr -EDTA excretado medido na urina de ratos tratados com veículo. A permeabilidade relativa é determinada calculando a atividade presente em cada amostra de urina como um percentual da dose administrada após correção para a radiação de base.

A atividade analgésica dos compostos da invenção é determinada usando a hiperalgesia induzida por adjuvante completo de Freund (CFA), conforme medido no rato. Cinquenta μl de CFA são injetados na pata traseira esquerda. Os limiares nociceptivos são determinados antes de 24 horas após injeção de CFA usando um aparelho para pressão da pata padrão (Analgesímetro, Ugo Basile, Milão). O ponto final é tomado como retirada da pata ou luta para soltar a pata. Os compostos são dissolvidos em metilcelulose a 0,5% e administrados oralmente e outras medições do limiar nociceptivo são feitas a 1, 3 e 6 h após administração de fármaco. Em cada um dos grupos experimentais, 6 animais receberam veículo ou uma dose de composto. Os resultados são calculados como reversão percentual de hiperalgesia pré-dose. A dose na qual inibição de 30% da hiperalgesia pré-dose é obtida (D30) para cada composto é calculada para proporcionar uma estimativa

global de potência.

O efeito antiartrítico dos compostos da invenção pode ser determinado no teste de artrite adjuvante crônica bem conhecido em ratos.

5 Efeitos oculares podem ser demonstrados em métodos de ensaio oftálmico bem conhecidos. Similarmente, atividade antitumor pode ser demonstrada em testes antitumor com animais bem conhecidos.

As composições farmacêuticas de acordo com a invenção são aquelas adequadas para administração enteral, tal como oral ou retal, trans-
dérmica, tópica e parenteral a mamíferos, incluindo o homem, para inibir a
10 atividade de COX-2 e para o tratamento de distúrbios dependentes de COX-2 e compreendem uma quantidade eficaz de um composto farmacologicamente ativo da invenção, quer sozinho ou em combinação com outros agentes terapêuticos e um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis.

Mais particularmente, as composições farmacêuticas compreendem uma quantidade eficaz para inibição de COX-2 de um composto para
15 inibição seletiva de COX-2 da invenção o qual é substancialmente isento de atividade de inibição de COX-1 e de efeitos colaterais atribuídos à mesma.

Os compostos farmacologicamente ativos da invenção são úteis na fabricação de composições farmacêuticas compreendendo uma quantidade eficaz dos mesmos em conjunto ou mistura com excipientes ou veí-
20 culos adequados para aplicação enteral ou parenteral. Preferidos são comprimidos e cápsulas de gelatina compreendendo o ingrediente ativo junto com:

a) diluentes, por exemplo, lactose, dextrose, sacarose, manitol, sorbitol, celulose e/ou glicina;

25 b) lubrificantes, por exemplo, sílica, talco, ácido esteárico, seu sal de magnésio ou cálcio e/ou polietileno glicol; para comprimidos também;

c) aglutinantes, por exemplo, silicato de magnésio alumínio, suspensão de amido, gelatina, tragacanto, metilcelulose, carboximetil celulose de sódio e/ou polivinilpirrolidona; se desejado;

30 d) desintegrantes, por exemplo, amidos, ágar, ácido algínico ou seu sal de sódio ou misturas efervescentes; e/ou

e) absorventes, colorantes, flavorizantes e adoçantes.

Composições injetáveis são, de preferência, soluções ou suspensões isotônicas aquosas e supositórios são, vantajosamente, preparados a partir de emulsões ou suspensões graxas. As referidas composições podem ser esterilizadas e/ou conter adjuvantes, tais como agentes de conservação, estabilização, umedecimento ou emulsificação, promotores de solução, sais para regulação da pressão osmótica e/ou tampões. Além disso, elas também podem conter outras substâncias terapeuticamente valiosas. As referidas composições são preparadas de acordo com métodos convencionais de mistura, granulação ou revestimento, respectivamente, e contêm cerca de 0,1-75%, de preferência cerca de 1-50% do ingrediente ativo.

Comprimidos podem ser revestidos com filme ou revestidos entéricos de acordo com métodos conhecidos na técnica.

Formulações adequadas para aplicação transdérmica incluem uma quantidade eficaz de um composto da invenção com um veículo. Veículos vantajosos incluem solventes farmacologicamente aceitáveis absorvíveis para auxiliar na passagem através da pele do hospedeiro. Por exemplo, dispositivos transdérmicos estão na forma de uma bandagem compreendendo um elemento de suporte, um reservatório contendo o composto opcionalmente com veículos, opcionalmente uma barreira para controle de taxa para distribuir o composto à pele do hospedeiro em uma taxa controlada e predefinida durante um período de tempo prolongado e meios para prender o dispositivo à pele.

Formulações adequadas para aplicação tópica, por exemplo, à pele e aos olhos, incluem soluções aquosas, suspensões, pomadas, cremes, géis ou formulações pulverizáveis, por exemplo, para distribuição através de aerossol ou similar. Tais sistemas de distribuição tópica serão, em particular, apropriados para aplicação dérmica, por exemplo, para o tratamento de câncer de pele, por exemplo, para uso profilático em cremes para proteção solar, loções, sprays e similares. A esse respeito, deve ser notado que os compostos da presente invenção são capazes de absorver raios UV na faixa de 290-320 nm, ao mesmo tempo em que permitem a passagem de raios de bronzeamento em maiores comprimentos de onda. Assim, eles são particu-

larmente adequados para uso em formulações tópicas, incluindo cosméticas, bem conhecidas na técnica. Essas podem conter solubilizantes, estabilizantes, agentes para intensificação de tonicidade, tampões e conservantes. Formulações adequadas para aplicação tópica podem ser preparadas, por exemplo, conforme descrito na Patente U.S. Nº 4.784.808. Formulações para administração ocular podem ser preparadas, por exemplo, conforme descrito nas Patentes U.S. Nºs 4.829.088 e 4.960.799.

Os compostos da invenção podem ser usados sozinhos ou em combinação com outros agentes terapêuticos. Por exemplo, agentes ativos adicionais adequados para uso em relação ao tratamento de neoplasia (maligna e benigna) incluem, por exemplo, os agentes antineoplásicos ou agentes radioprotetores mencionados no Pedido de Patente Internacional WO 98/16227 e similares. Outros agentes terapêuticos adicionais adequados incluem agentes analgésicos, tais como NSAIDs, oxicodona, codeína, paracetamol, ibuprofen, tramadol, levorfanol, propoxifeno, cetorolac, pentazocina, meperidina e similares; relaxantes musculares, por exemplo, benzotiadiazóis, por exemplo, Sirdalud®; também agentes antiplaqueta, tais como aspirina, clopidogrel, ticlopidina e similares; também bisfosfonatos, tais como zoledronato, pamidronato, risedronato, alendronato e similares; também estatinas, tais como fluvastatina, atorvastatina, lovastatina, simvastatina, rosuvastatina, pitavastatina, pravastatina e similares; também antiácidos; inibidores da bomba de prótons, por exemplo, omeprazol, esomeprazol; calcilíticos; calcitonina, por exemplo, calcitonina oral; um anticorpo anti-IL-1beta IgG1/kappa; anti-hipertensivos, por exemplo, inibidores de ACE, bloqueadores de angiotensina II, inibidores de renina.

Em conjunto com outro ingrediente ativo, um composto da invenção pode ser administrado simultaneamente, antes ou após o outro ingrediente ativo, quer separadamente através da mesma ou através de uma via de administração diferente ou juntos na mesma formulação farmacêutica.

A dosagem do composto ativo administrada é dependente da espécie de animal de sangue quente (mamífero), do peso corporal, idade e condição individual e da forma de administração. Uma dosagem unitária pa-

ra administração oral a um mamífero de cerca de 50-70 kg pode conter entre cerca de 5 mg e 500 mg do ingrediente ativo.

A presente invenção também refere-se a métodos de uso dos compostos da invenção e seus sais farmaceuticamente aceitáveis ou composições farmacêuticas dos mesmos em mamíferos para inibição de COX-2 e para o tratamento de condições conforme descrito aqui, por exemplo, inflamação, dor, artrite reumatóide, osteoartrite, dismenorréia, tumores e outros distúrbios dependentes de COX-2.

Particularmente, a presente invenção refere-se a um método de inibição seletiva de atividade de COX-2 em um mamífero sem inibir substancialmente a atividade de COX-2, o qual compreende administração, a um mamífero que precisa do mesmo, de uma quantidade eficaz para inibição de COX-2 de um composto da invenção.

Assim, a presente invenção também refere-se a um método de tratamento de distúrbios dependentes de COX-2 em mamíferos o qual compreende administração, ao mamífero que precisa do mesmo, de uma quantidade eficaz para inibição de COX-2 de um composto da invenção.

Mais particularmente, a presente invenção refere-se a um método de tratamento de distúrbios dependentes de COX-2 em mamíferos, ao mesmo tempo em que elimina substancialmente efeitos colaterais indesejáveis associados à atividade de inibição de COX-1, o qual compreende administração, a um mamífero que precisa do mesmo, de uma quantidade eficaz para inibição de COX-2 de um composto para inibição seletiva de COX-2 da invenção, o qual é substancialmente isento de atividade de inibição de COX-1.

Mais especificamente, a presente invenção refere-se a um método, por exemplo, de tratamento de artrite reumatóide, osteoartrite, dor, dismenorréia, gota ou inflamação em mamíferos sem causar ulceração gastrointestinal indesejável, método o qual compreende administração, a um mamífero que precisa do mesmo, de uma quantidade correspondentemente eficaz de um composto da invenção.

Os exemplos a seguir se destinam a ilustrar a invenção e não devem ser construídos como sendo limitações da mesma. As temperaturas

são fornecidas em graus Celsius. Se não de outro modo mencionado, todas as evaporações são realizadas sob pressão reduzida, de preferência entre cerca de 2 kPa e 13,3 kPa (15 mm Hg e 100 mm Hg - 20-133 mbar). A estrutura dos produtos finais, intermediários e materiais de iniciação é confirmada através de métodos analíticos padrões, por exemplo, microanálise e características espectroscópicas, por exemplo, MS, IR e RMN. Abreviações e marcas comerciais usadas são aquelas convencionais na técnica. Típicas são aquelas fornecidas abaixo.

	BOC:	<i>t</i> -butoxicarbonila
10	COD:	ciclooctadieno
	DMAP:	4-dimetilamino-piridina
	DME:	1,2-Dimetoxietano
	DSC:	calorimetria por exploração diferencial
	DMF:	<i>N,N</i> -dimetilformamida
15	dppp:	difenilfosfinopropano
	EDCI:	cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	HOAt:	1-hidróxi-7-azabenzotriazol
	LAH:	hidreto de lítio alumínio
	NMM:	<i>N</i> -metilmorfolina
20	Selectfluor®:	<i>bis</i> (tetrafluoroborato) de 1-(clorometil)-4-flúor-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano
	THF:	tetrahidrofurano
	TLC:	cromatografia em camada fina

EXEMPLOS

25 Exemplo 1

Materiais de iniciação de anilina

A. 2,4-Dicloro-3-metilanilina

2,4-Dicloro-3-metilanilina é preparada através de redução de 2,4-dicloro-3-metilnitrobenzeno de acordo com o procedimento esboçado em *Tetrahedron*, Vol. 53, Nº 17, página 6145 (1997).

B. 2,4-Dicloro-3-etilanilina

A uma solução de 2,4-dicloroanilina (42,0 g, 260 mmols) em

AcOH (40,0 mL) é adicionado Ac₂O (80 mL). A mistura de reação é aquecida para 50°C e agitada nessa temperatura durante 1 hora. A reação é esfriada para a temperatura ambiente e entornada em água gelada (500 mL). Um sólido se precipitou e a mistura é agitada durante mais 1 hora em temperatura ambiente. O sólido é filtrado e lavado com água, hexanos e seco ao ar para proporcionar *N*-(2,4-diclorofenil) acetamida.

5 A uma solução de *N*-(4-cloro-2-fluorofenil) acetamida (30,0 g, 147 mmols) em THF (300 mL) a -70°C é adicionado gota a gota (mantendo a temperatura de reação abaixo de -60°C) *n*-BuLi (2,0 M em ciclohexano, 147 mL, 294 mmols). A reação é agitada entre -60 a -70°C durante 2 horas e 1,1,1-trifluor-2-iodoetano (46,2 g, 220 mmols) é adicionado gota a gota a -70°C. A mistura de reação é agitada nessa temperatura durante mais 1,5 horas antes de solução de HCl a 3N (108 mL) ser adicionada lentamente. A mistura é deixada aquecer para a temperatura ambiente e extraída com E-
15 tOAc (200 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água, salmoura e, então, secas sobre MgSO₄. Os solventes são removidos e o resíduo é agitado em éter e hexanos (1:2, 120 mL) durante 1 hora. Um precipitado sólido é filtrado para proporcionar *N*-(2,4-dicloro-3-iodofenil) acetamida.

20 A uma solução de *N*-(2,4-dicloro-3-iodofenil) acetamida (40,0 g, 121 mmols) em MeOH (100 mL) é adicionado HCl concentrado (50 mL). A mistura é agitada e aquecida em refluxo durante 18 horas. A mistura é esfriada e os solventes foram removidos sob pressão reduzida (banho de água abaixo de 45°C). O resíduo é esfriado com um banho de gelo e solução de
25 NaOH a 3N foi adicionada para ajustar o pH entre 9 e 10. A mistura é extraída com éter e seca sobre MgSO₄. Os solventes foram removidos e o resíduo é purificado através de uma coluna de cromatografia instantânea com um gradiente de hexanos/éter para proporcionar 2,4-dicloro-3-iodoanilina.

30 A uma solução de 2,4-dicloro-3-iodoanilina (9,0 g, 31 mmols) em DME/água (180 mL/60 mL) é adicionado complexo de vinil triboroxina/piridina (5,0 g, 20,8 mmols) e K₂CO₃ (8,5 g, 62,0 mmols). A mistura de reação é agitada e N₂ é borbulhado durante 15 min. Tetraquis(trifenilfosfina)

paládio (0) (1,8 g, 1,6 mmols) é adicionada em temperatura ambiente e N₂ é borbulhado durante mais 20 min. A mistura de reação é aquecida para 80°C e agitada durante 18 horas, quando GC-MS mostrou que a reação estava completa. A mistura é filtrada e lavada com éter (400 mL) e água (50 mL). A
5 camada orgânica é separada e lavada com salmoura e seca sobre MgSO₄. Os solventes foram removidos e o resíduo é purificado através de uma coluna de cromatografia instantânea com um gradiente de hexanos/éter para proporcionar 2,4-dicloro-3-vinilanilina.

A uma solução de 2,4-dicloro-3-vinilanilina (4,9 g, 26 mmols) em
10 EtOAc (60 mL) é adicionado Pd/C a 10% (0,50 g). O frasco de pressão é enchido com H₂ a 379,2 kPa (55 psi) e agitado durante 2 horas. O H₂ em excesso é removido e a mistura é filtrada através de uma almofada de celite. O solvente é removido e a mistura resultante é purificada através de uma
15 coluna de cromatografia instantânea com um gradiente de hexanos/éter para proporcionar 2,4-dicloro-3-etilanilina.

C. 2-Flúor-4-metil-3-trifluoroanilina

A uma solução de 2-flúor-3-trifluorometilanilina (5,0 g, 28 mmols) em DMF (25 mL) é adicionada uma solução de NBS (5,0 g, 28 mmols) em DMF (25 mL). Após 2,5 h, a reação é dividida entre éter e NaCl aquoso saturado. A fase orgânica separada é lavada duas vezes com NaCl aquoso saturado, seca sobre Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida para propor-
20 cionar 4-bromo-2-flúor-3-trifluorometilanilina como um óleo.

O brometo acima (10,0 g, 38,8 mmols), trimetilboroxina (4,9 g, 38,8 mmols), K₂CO₃ (16,1 g, 116 mmols) e tetraquistrifenilfosfina de paládio
25 (4,5 g, 3,9 mmols) são aquecidos sob uma atmosfera de nitrogênio. Uma segunda alíquota de trimetilboroxina (4,9 g, 38,8 mmols) é adicionada para consumir o brometo de iniciação. Após 18 h, a reação gelada é dividida entre EtOAc e NaCl aquoso saturado. A camada orgânica separada é lavada com salmoura fresca (3x), seca com Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida.
30 O resíduo é purificado através de cromatografia instantânea (Et₂O/hexanos) para proporcionar a anilina do título.

D. 2-Flúor-4-etil-3-trifluoroanilina

4-Bromo-2-flúor-3-trifluorometilanilina descrita acima (5,0 g, 19,4 mmols) e cloreto de tributilvinilestanho (7,1 g, 20,4 mmols) são adicionados à DMF anídrica (100 mL). A solução é desgasseificada com N₂, tetraquistrifenilfosfina de paládio (1,5 g, 1,3 mmols) é adicionada e a reação é aquecida a 120°C durante 18 horas. Após esfriar, a mistura de reação é dividida entre Et₂O e NaCl aquoso saturado. A camada de éter separada é lavada com NaCl aquoso saturado fresco (2x), seca com Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado através de cromatografia instantânea eluindo com EtOAc em hexanos a 5, então 10, então 20% para proporcionar o produto desejado, 2-flúor-3-trifluorometil-4-vinilanilina.

2-Flúor-3-trifluorometil-4-vinilanilina preparada acima (4,0 g, 19,4 mmols) é dissolvida em EtOH e desgasseificada com N₂ e Pd sobre carvão a 10% (0,5 g) é adicionado. A mistura é colocada em um aparelho de Parr e tratada com H₂ em temperatura ambiente. A reação é submetida a fluxo de N₂ e filtrada. A almofada de filtro é lavada com EtOH fresco e os filtrados são combinados. HCl concentrado (6,5 mL) é adicionado ao filtrado gelado (0°C) antes de remoção dos voláteis sob pressão reduzida. O sólido branco resultante é lavado com Et₂O e coletado através de filtração para proporcionar cloridrato de 4-etil-2-flúor-3-trifluorometilanilina.

A anilina livre é preparada a partir do sal de cloridrato dividindo entre Et₂O e uma solução saturada aquosa de NaHCO₃. A camada orgânica separada é lavada com salmoura, seca (Na₂SO₄) e concentrada *in vacuo* para proporcionar 4-etil-2-flúor-3-trifluorometilanilina como um óleo.

E. 4-Cloro-2-flúor-3-metilanilina

A ácido 6-cloro-2-flúor-3-metilbenzóico (10 g, 53 mmols) são adicionados CH₂Cl₂ (60 mL), DMF (0,5 mL) e cloreto de oxalila (9,25 mL, 106 mmols). A mistura de reação é deixada agitar até que ela atinja a homogeneidade e é, então, concentrada *in vacuo*. O resíduo é entornado sobre uma mistura a 50:50 de gelo e hidróxido de amônio a 36% para proporcionar 6-cloro-2-flúor-3-metilbenzamida.

A 6-cloro-2-flúor-3-metilbenzamida preparada acima é dissolvida

em MeOH. Metóxido de sódio (16,1 g, 298 mmols) é adicionado e a reação é aquecida até refluxo. NBS (21,2 g, 119 mmols) é, então, adicionado aos poucos como um sólido e a mistura de reação é agitada em refluxo durante mais 2 horas. Após esfriar, os voláteis são removidos sob pressão reduzida e o resíduo é diluído com EtOAc e água. A fase orgânica é separada e a camada aquosa é extraída com EtOAc fresco (3 x). As camadas orgânicas combinadas são secas (MgSO₄), filtradas e concentradas *in vacuo* para proporcionar metil éster de ácido *N*-6-cloro-2-flúor-3-metil-fenil)carbâmico.

O carbamato preparado acima é dissolvido em MeOH (220 mL) e água (22 mL). Hidróxido de potássio (31 g, 560 mmols) é adicionados e a reação aquecida em refluxo durante 12 horas. Após esfriar a reação para a temperatura ambiente, o MeOH é removido sob pressão reduzida e o resíduo é diluído com água e extraído com CH₂Cl₂ (3 x). As camadas orgânicas combinadas são secas (MgSO₄), filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo é purificado através de cromatografia instantânea usando EtOAc a 10% em hexano para proporcionar 6-cloro-2-flúor-3-metilanilina.

A ácido 6-cloro-2-flúor-3-metilbenzóico (10 g, 53 mmols) é adicionado CH₂Cl₂ (60 mL), DMF (0,5 mL) e cloreto de oxalila (9,25 mL, 106 mmols). A mistura de reação é deixada agitar até atingir a homogeneidade, então, é concentrada *in vacuo*. O resíduo é entornado em uma mistura a 50:50 de gelo:hidróxido de amônio a 36% para proporcionar 6-cloro-2-flúor-3-metilbenzamida.

A 6-cloro-2-flúor-3-metilbenzamida preparada acima é dissolvida em MeOH. Metóxido de sódio (16,1 g, 298 mmols) é adicionado e a reação é aquecida até refluxo. NBS (21,2 g, 119 mmols) é, então, adicionados aos poucos como um sólido e a mistura de reação é agitada em refluxo mais 2 horas. Após esfriar, os voláteis são removidos sob pressão reduzida e o resíduo é diluído com EtOAc e água. A fase orgânica é separada e a camada aquosa é extraída com EtOAc fresco (3 x). As camadas orgânicas combinadas são secas (MgSO₄), filtradas e concentradas *in vacuo* para proporcionar metil éster de ácido *N*-6-cloro-2-flúor-3-metil-fenil)carbâmico.

O carbamato preparado acima é dissolvido em MeOH (220 mL)

e água (22 mL). Hidróxido de potássio (31 g, 560 mmols) é adicionado e a reação aquecida em refluxo durante 12 horas. Após esfriar a reação para a temperatura ambiente, o MeOH é removido sob pressão reduzida e o resíduo é diluído com água e extraído com CH_2Cl_2 (3 x). As camadas orgânicas combinadas são secas (MgSO_4), filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo é purificado através de cromatografia instantânea usando EtOAc a 10% em hexano para 6-cloro-2-flúor-3-metilanilina.

F. 4-Cloro-2-flúor-3-etilanilina

A uma solução de 4-cloro-2-fluoroanilina (50,0 g, 344 mmols) em AcOH (30 mL) é adicionado Ac_2O (60 mL) e a reação é agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura é entornada em água gelada (500 mL) para proporcionar um precipitado sólido. A mistura é agitada durante mais 1 hora em temperatura ambiente. O sólido é filtrado e lavado com água e hexanos, então, seco ao ar para proporcionar *N*-(4-cloro-2-fluorofenil) acetamida.

A uma solução de *N*-(4-cloro-2-fluorofenil) acetamida (10,0 g, 53,3 mmols) e diisopropilamina (7,5 mL, 53,3 mmols) em THF (300 mL) a -78°C é adicionado gota a gota *n*-BuLi (2,5 M em hexanos, 42,6 mL, 106,6 mmols), mantendo a temperatura de reação abaixo de -60°C . Após 2 horas, iodoetano (12,4 g, 80 mmols) é adicionado gota a gota a -78°C . A mistura de reação é agitada a -78°C durante mais 1,5 horas. Uma solução a 1N de HCl aquoso é adicionada lentamente até um pH entre 4 e 5 ser atingido. A mistura é extraída com EtOAc (200 mL x 3) e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, então, secas sobre MgSO_4 . O solvente é removido sob pressão reduzida e o resíduo sólido é agitado com éter e hexano (1:4, 80 mL) durante 1 hora. O sólido filtrado é seco para proporcionar *N*-(4-cloro-3-etil-2-fluorofenil) acetamida.

A uma solução de *N*-(4-cloro-3-etil-2-fluorofenil) acetamida (11,0 g, 51,0 mmols) em MeOH (80 mL) é adicionado HCl concentrado (40 mL) antes de aquecimento em refluxo durante 16 horas. O solvente é removido da reação gelada sob pressão reduzida, mantendo o banho de água abaixo de 45°C . O resíduo é esfriado com um banho de gelo antes que solução de

NaOH a 3N seja adicionada para ajustar o pH entre 9 e 10. A mistura é extraída com éter e seca sobre MgSO_4 . O solvente é removido e o resíduo é purificado através de uma coluna de cromatografia instantânea usando um gradiente de éter/hexanos para proporcionar 4-cloro-3-etil-2-fluoroanilina.

5 Similarmente preparada é:

4-cloro-3-metil-2-fluoroanilina.

G. 4-Cloro-2-flúor-3-isopropilanilina

A uma solução de *N*-(4-cloro-2-fluorofenil) acetamida preparada acima (12,0 g, 64 mmols) em THF (300 mL) a -78°C é adicionado gota a gota *n*-BuLi (2,0 M em ciclohexano, 64 mL, 128 mmols), mantendo a temperatura da reação abaixo de -60°C . A mistura de reação é agitada entre -60 a -70°C durante 2 horas e 1,1,1-triflúor-2-iodoetano (20,1 g, 96 mmols) é adicionado gota a gota a -78°C . A mistura é agitada nessa temperatura durante mais 3 horas. Então, uma solução de HCl a 1 N (200 mL) é adicionada lentamente a -78°C . A mistura é deixada aquecer para a temperatura ambiente e extraída com EtOAc (200 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, então, secas sobre MgSO_4 . O solvente é removido e o resíduo é agitado em éter e hexanos (1:2, 120 mL) durante 1 hora. O sólido é filtrado para proporcionar *N*-(4-cloro-2-flúor-3-iodofenil) acetamida.

A uma mistura de *N*-(4-cloro-2-flúor-3-iodofenil) acetamida (20,0 g, 64 mmols) em MeOH (80 mL) é adicionado HCl concentrado (60 mL). A mistura é agitada em refluxo durante 18 horas, antes de esfriar para a temperatura ambiente e remoção do solvente sob pressão reduzida, enquanto se mantém o banho de água abaixo de 45°C . O resíduo é esfriado com um banho de gelo e uma solução de NaOH a 1N é adicionada para ajustar o pH entre 9 e 10. A fase aquosa é extraída com éter e seca sobre MgSO_4 . O solvente é removido e o resíduo é purificado através de uma coluna de cromatografia instantânea com um gradiente de hexanos/éter para proporcionar 4-cloro-2-flúor-3-iodoanilina.

A uma solução de 4-cloro-2-flúor-3-iodoanilina (13,5 g, 50 mmols) em DME/água (150 mL/50 mL) é adicionado ácido 2-propenobo-

rônico (6,4 g, 74,6 mmols) e K_2CO_3 (20,6 g, 150 mmols). Gás nitrogênio é borbulhado durante 15 min, antes de tetraquis(trifenilfosfina) paládio(0) (2,8 g, 2,5 mmols) ser adicionado em temperatura ambiente. Nitrogênio é borbulhado durante mais 20 minutos, antes que a mistura de reação seja aquecida para 80°C durante 18 horas. A mistura é filtrada através de uma almofada de celite e lavada com éter (400 mL) e água (50 mL). A camada orgânica é separada e lavada com salmoura e seca sobre $MgSO_4$. O solvente é removido e o resíduo é purificado através de uma coluna de cromatografia instantânea com um gradiente de hexanos/éter para proporcionar 4-cloro-3-isopropeno-2-fluoroanilina.

A uma solução de 4-cloro-3-isopropeno-2-fluoroanilina (4,5 g, 24,2 mmols) em EtOAc (50 mL) é adicionado Pt/C a 10% (0,45 g). O frasco de pressão resultante é enchido com H_2 a 344,7 kPa (50 psi) e agitado em temperatura ambiente durante 4 horas. O H_2 em excesso é removido e a mistura é filtrada através de uma almofada de celite. O solvente é removido e a mistura resultante é purificada através de uma coluna de cromatografia instantânea com um gradiente de hexanos/éter para proporcionar 4-cloro-3-isopropano-2-fluoroanilina.

Exemplo 2

Éster de ácido 2-iodofenilacético e materiais de iniciação de fenilacetamida

Preparados de acordo, por exemplo, com *J Med Chem*, Vol. 33, páginas 2358-2368 (1990), Patente U.S. Nº 6.291.523 e Pedido Internacional WO 99/11605, começando a partir do ácido benzóico ou 2-indolinona correspondente são, por exemplo:

N,N-dimetil-5-metil-2-iodofenilacetamida;
N,N-dimetil-5-etil-2-iodofenilacetamida.

Exemplo 3

N,N-dimetil amida de ácido 5-etil-2-(2'-flúor-4'-metil-3'-trifluorometilanilino) fenilacético

Uma mistura de *N,N*-dimetil-5-etil-2-iodofenilacetamida (2,0 g, 6,3 mmols), 2-flúor-metil-3-trifluorometilanilina (2,4 g, 12,6 mmols), cobre (0,2 g, 3,2 mmols), iodeto cuproso (0,6 g, 3,2 mmols) e K_2CO_3 (0,9 g, 6,3

mmols) em xilenos (6,0 mL) é aquecida em refluxo durante 24 h. Após esfriar, a mistura de reação bruta é diluída com EtOAc e filtrada através de Celite®. O filtrado é concentrado sob pressão reduzida. O resíduo é purificado através de cromatografia instantânea, eluindo com hexanos, então, até misturas de EtOAc/hexano a 25%, para proporcionar o composto alvo, N,N-dimetil amida de ácido 5-etil-2-(2'-flúor-4'-metil-3'-triflurometilanilino) fenilacético.

Similarmente preparados são:

10 N,N-dimetil amida de ácido 5-metil-2-(2'-flúor-4'-metil-3'-triflurometilanilino)fenilacético.

N,N-dimetil amida de ácido 5-metil-2-(2'-flúor-4'-bromo-3'-triflurometilanilino)fenilacético.

N,N-dimetil amida de ácido 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino)fenilacético.

15 N,N-dimetil amida de ácido 5-etil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino)fenilacético.

N,N-dimetil amida de ácido 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-etilanilino)fenilacético.

20 N,N-dimetil amida de ácido 5-etil-2-(2',4'-dicloro-3'-etilanilino)fenilacético.

N,N-dimetil amida de ácido 5-metil-2-(2'-flúor-4'-cloro-3'-metilanilino)fenilacético.

N,N-dimetil amida de ácido 5-etil-2-(2'-flúor-4'-cloro-3'-metilanilino)fenilacético.

25 N,N-dimetil amida de ácido 5-metil-2-(2'-flúor-4'-cloro-3'-etilanilino)fenilacético.

N,N-dimetil amida de ácido 5-etil-2-(2'-flúor-4'-cloro-3'-etilanilino)fenilacético.

30 N,N-dimetil amida de ácido 5-etil-2-(2'-flúor-4'-cloro-3'-isopropilanilino)fenilacético.

Exemplo 4N,N-dimetil amida de ácido 5-metil-2-(2'-flúor-4'-etil-3'-trifluorometilanilino)fenilacético

N,N-dimetil amida de ácido 5-metil-2-(2'-flúor-4'-bromo-3'-trifluorometilanilino)fenilacético preparada através do método esboçado no Exemplo 3 (0,8 g, 1,7 mmols), Pd(PPh₃)₄ (0,1 g, 0,09 mmols) e vinil tributilestanano (0,6 g, 1,9 mmols) em DMF (5 mL) é aquecida para 120°C sob nitrogênio durante a noite. Após esfriar, a reação é dividida entre EtOAc e solução saturada aquosa de NaCl. A camada orgânica separada é lavada duas vezes com solução saturada aquosa fresca de NaCl. A camada de EtOAc é seca e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado através de cromatografia instantânea para proporcionar N,N-dimetil amida de ácido 5-metil-2-(2'-flúor-4'-vinil-3'-trifluorometilanilino)fenilacético.

O estireno acima é reduzido sob as condições esboçadas acima. O estireno é dissolvido em *i*-PrOH e tolueno e desgaseificado durante 10 minutos. Então, Cs₂CO₃ (22 mg, 0,07 mmols), [Ir(cod)Cl]₂ (44 mg, 0,07 mmols) e dppp (27 mg, 0,07 mmols) são adicionados e a reação é aquecida para 80°C durante a noite. A solução esfriada é concentrada *in vacuo* e o resíduo purificado através de cromatografia instantânea eluindo com EtOAc /hexanos a 10, então, 20, então, 30% para proporcionar a N,N-dimetilamida de ácido 5-metil-2-(2'-flúor-4'-etil-3'-trifluorometilanilino)fenilacético do título.

Exemplo 55a) Ácido 5-etil-2-(2'-flúor-4'-metil-3'-trifluorometilanilino)fenilacético

Uma solução do ácido 5-etil-2-(2'-flúor-4'-metil-3'-trifluorometilanilino)fenilacético acima em N,N-dimetil amida descrita no Exemplo 3 (0,9 g, 2,4 mmols) em EtOH (25 mL) e NaOH a 4N (12 mL) é aquecida para 80°C durante a noite. Após esfriar, a reação é concentrada sob pressão reduzida e diluída com EtOAc gelado. O pH da camada aquosa é ajustado para 1-2 com HCl a 2,5N gelado. A camada orgânica separada é seca com Na₂SO₄ e concentrada até um sólido. O sólido é purificado através de trituração com uma mistura de Et₂O/hexano para proporcionar o ácido do título, ácido 5-etil-2-(2'-flúor-4'-metil-3'-trifluorometilanilino)fenilacético.

MS m/z 356 (ES⁺), 354 (ES⁻).

CHN encontrado C 60,47, H 4,47, N 3,73.

Similarmente preparados são:

5b) Ácido 5-metil-2-(2'-flúor-4'-metil-3'-triflurometilanilino)fenilacético

5 MS m/z 342 (ES⁺), 340 (ES⁻).

CHN encontrado C 59,56, H 4,36, N 3,91.

5c) Ácido 5-metil-2-(2'-flúor-4'-etil-3'-triflurometilanilino)fenilacético

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,13 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H),
2,27 (s, 3 H), 2,63 - 2,70 (m, 2 H), 3,56 (s, 2 H), 6,87 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,02
10 - 7,09 (m, 2 H), 7,12 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H).

MS m/z 356 (ES⁺), 354 (ES⁻).

5d) Ácido 5-etil-2-(2'-flúor-4'-etil-3'-triflurometilanilino)fenilacético

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,17 (t, *J* = 7,5 Hz, 3 H),
1,26 (t, *J* = 7,5 Hz, 3 H), 2,59 (q, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 2,89 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H),
15 3,75 (d, *J* = 22,7 Hz 1 H), 3,83 (d, *J* = 22,7 Hz, 1 H), 6,52 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H),
7,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,50 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 7,79 (t, *J* =
7,8 Hz, 1 H).

MS m/z 370 (ES⁺), 368 (ES⁻).

5e) Ácido 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino)fenilacético

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,29 (s, 3 H), 2,41 (s, 3 H),
3,51 (s, 2 H), 6,51 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,07 - 7,22 (m, 4 H), 12,46 (s, 1 H).

MS m/z 324, 326, 328 (ES⁺), 322, 324, 326 (ES⁻).

5f) Ácido 5-etil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino)fenilacético

25 MS m/z 338, 340, 342 (ES⁺), 336, 338, 340 (ES⁻).

CHN encontrado C 59,97, H 4,71, N 4,12.

5g) Ácido 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-etilanilino)fenilacético

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,14 (t, *J* = 7,5 Hz, 3 H),
2,29 (s, 3 H), 2,88 (q, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 3,52 (s, 2 H), 6,52 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H),
7,07 - 7,18 (m, 4 H), 7,25 (s, 1 H), 12,49 (br. s., 1 H)

30 CHN encontrado C 60,53, H 5,19, N 3,98.

5h) Ácido 5-etil-2-(2',4'-dicloro-3'-etilanilino)fenilacético

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,11 - 1,22 (m, 6 H), 2,52 -

2,63 (m, 4 H), 2,88 (q, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 3,54 (s, 2 H), 6,55 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,11 - 7,15 (m, 3 H), 7,18 (s, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 12,50 (br. s., 1 H).

CHN encontrado C 61,39, H 5,22, N 4,24.

5i) Ácido 5-metil-2-(2'-flúor-4'-cloro-3'-metilanilino)fenilacético

5 MS m/z 308 (ES^+), 306 (ES^-).

CHN encontrado C 62,16, H 4,79, N 4,49.

5j) Ácido 5-etil-2-(2'-flúor-4'-cloro-3'-metilanilino)fenilacético

MS m/z 322 (ES^+), 320 (ES^-).

CHN encontrado C 63,20, H 5,22, N 4,32.

10 5k) Ácido 5-Metil-2-(2'-flúor-4'-cloro-3'-etilanilino)fenilacético acid.

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,15 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 2,72 (qd, $J = 7,5, 2,1$ Hz, 2 H), 3,54 (s, 2 H), 6,55 (t, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 6,98 - 7,07 (m, 3 H), 7,10 (s, 1 H), 7,30 (br. s., 1 H), 12,35 (br. s., 1 H).
MS m/z 322 (ES^+), 320 (ES^-).

15 CHN encontrado C 63,54, H 5,28, N 4,38.

5l) Ácido 5-etil-2-(2'-flúor-4'-cloro-3'-etilanilino)fenilacético

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,12 - 1,20 (m, 6 H), 2,57 (q, $J = 7,7$ Hz, 2 H), 2,68 - 2,76 (m, 2 H), 3,56 (s, 2 H), 6,58 (t, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,00 (dd, $J = 9,0, 1,5$ Hz, 1 H), 7,04 - 7,10 (m, 2 H), 7,13 (s, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 12,36 (s, 1 H).

CHN encontrado C 64,20, H 5,61, N 4,37.

5m) Ácido 5-etil-2-(2'-flúor-4'-cloro-3'-isopropilanilino)fenilacético

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,23 (t, $J = 7,7$ Hz, 3 H), 1,37 (dd, $J = 7,0, 1,3$ Hz, 6 H), 2,62 (q, $J = 7,7$ Hz, 2 H), 3,46 - 3,60 (m, 1 H), 3,68 (s, 2 H), 6,72 (t, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 6,92 (dd, $J = 8,8, 1,8$ Hz, 1 H), 7,07 - 7,14 (m, 2 H), 7,23 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H).

CHN encontrado C 65,08, H 6,16, N 3,84.

Exemplo 6

30 6a) Sal de dietilamina de ácido 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino) fenilacético

Uma suspensão de 600 mg de ácido 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino)fenilacético (1,85 mmols) em 6 ml de terc. Butil metil éter (TBME)

é aquecida para 40°C. 137 mg de dietilamina (1,85 mmols) são adicionados gota a gota. A solução ligeiramente turva resultante é clarificada via filtração a quente através de um filtro de fibra de vidro Whatman. O filtro é enxaguado com 2 ml de TBME a 40°C. O filtrado é deixado esfriar lentamente. A solução é cultivada a 30°C e cristalização ocorre. A suspensão é agitada durante aproximadamente 15 h em temperatura ambiente e, então, durante 2 h a 0°C. A suspensão é filtrada e o bolo no filtro lavado com 4,5 ml de TBME a 0°C. Os cristais são secos durante 4 h a 50°C e aproximadamente 1 kPa (10 mbar) para proporcionar um pó branco, p.f. de 115-116°C.

6b) 5-Metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino)fenilacetato de sódio

Uma suspensão de 400 mg de ácido 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino)fenilacético (1,23 mmols) em 4 ml de acetona é aquecida para 50°C. A solução quase clara resultante é clarificada via filtração a quente através de um filtro de fibra de vidro Whatman. O filtro é enxaguado com 2 ml de acetona a 50°C. 165 mg de solução de hidróxido de sódio aquoso a 30% (1,23 mmols) é adicionada a 50°C. A solução é deixada esfriar para a temperatura ambiente e cultivada a aproximadamente 25°C. Cristalização ocorre, então, muito lentamente. A suspensão é agitada durante aproximadamente 15 h em temperatura ambiente e, então, durante 2 h a 0°C. Após filtração, apenas 97 mg de cristais úmidos são obtidos. Os cristais e o líquido de origem são combinados e 6 ml de acetato de isopropila são adicionados gota a gota sob agitação. A suspensão viscosa é filtrada e o sólido lavado com acetato de isopropila. O sal é seco primeiro durante 2 h a 50°C/ aproximadamente 1 kPa (10 mbar) e, então, durante 16 h a 80°C e aproximadamente 1 kPa (10 mbar) para proporcionar o sal como um pó branco, p.f. de 254-255°C. Ensaio de água: 2,31% m/m.

6c) Sal de trometamina de ácido 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino) fenilacético

Uma suspensão de 1,30 g de ácido 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino)fenilacético (4,01 mmols) em 13 ml de acetona é aquecida para 55°C. A solução quase clara resultante é clarificada via filtração a quente através de um filtro de fibra de vidro Whatman. O filtro é enxaguado com 2,6

- ml de acetona a 50°C. Uma solução de 0,487 g de trometamina (base de Trisma) (4,01 mmols) em 1 ml de água é adicionada gota a gota a 50°C. O funil de gotejamento é enxaguado com 0,5 ml de água. A solução é deixada esfriar para a temperatura ambiente e cultivada a aproximadamente 40°C.
- 5 Cristalização, então, ocorre. A suspensão é agitada durante aproximadamente 15 h em temperatura ambiente e, então, durante 2 h a 0°C. A suspensão é filtrada e o sólido lavado com 6 ml de acetona. O sal é seco primeiro durante 2 h a 50°C/aproximadamente 1 kPa (10 mbar) e, então, durante 16 h a 80°C e aproximadamente 1 kPa (10 mbar) para proporcionar o sal como
- 10 um pó branco, p.f. de 156-157°C, DSC 162,0°C, entalpia de fusão de 132 J/g.

Principais picos de difração por raio X:

Ângulo 2-Teta °	d valor Angström	Contagem de intensidade	Intensidade %
4,371	20,19907	360	66,7
13,276	6,66382	525	97,2
13,719	6,44934	312	57,8
14,443	6,12802	316	58,5
14,943	5,9239	356	65,9
15,663	5,65321	318	58,9
16,948	5,22734	403	74,6
17,739	4,99598	304	56,3
22,832	3,89177	464	85,9
23,707	3,75003	389	72
24,877	3,57629	323	59,8
25,868	3,44143	217	40,2
26,596	3,34886	540	100

6d) Monohidrato de 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino)fenilacetato de cálcio

- 15 Uma suspensão de 1,30 g de ácido 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino)fenilacético (4,01 mmols) em 13 ml de acetona é aquecida para 55°C. 0,535 g de solução de hidróxido de sódio aquoso a 30% (4,01 mmols)

é adicionada. A solução quase clara resultante é clarificada via filtração a 50°C através de um filtro de fibra de vidro Whatman. O filtro é enxaguado com 3,9 ml de acetona de 50°C. Então, uma solução de 0,51 g de cloreto de cálcio (4,41 mmols) em 1 ml de água é adicionada gota a gota a 50°C. O funil de gotejamento é enxaguado com 0,5 ml de água. A suspensão espessa resultante é deixada esfriar para a temperatura ambiente. Mais 7 ml de água são adicionados a 25°C. A mistura é agitada em temperatura ambiente durante 1 h e filtrada. O bolo no filtro é lavado com 20 ml de acetona/água a 2:1 v/v e, então, com 5 ml de acetona. O cristalizado é seco durante 2 h a 50°C/aproximadamente 1 kPa (10 mbar) e, então, durante 16 h a 80°C e aproximadamente 1 kPa (10 mbar). Uma vez que o sal ainda está contaminado com algum cloreto de cálcio, os cristais são suspensos em 13,5 ml de água e 1,5 ml de acetona e a suspensão agitada durante 1 h em TA. Após filtração, o bolo no filtro é lavado com 8 ml de água/acetona a 9:1 v/v em 4 porções. O sal é seco primeiro durante 2 h a 50°C/aproximadamente 1 kPa (10 mbar) e, então, durante 16 h a 80°C e aproximadamente 1 kPa (10 mbar) para proporcionar um pó branco, p.f. de 278-279°C, DSC 147,1/224,2°C, entalpia de fusão de 121/2 J/g. Ensaio de água: 2,63% m/m.

Principais picos de difração por raio X:

ângulo 2-Teta °	d valor Angström	Intensidade %
6,273	14,07919	100
10,622	8,32204	30,7
11,106	7,96028	34,8
13,38	6,61206	33,7
14,348	6,16798	25,5
16,473	5,37693	48,2
18,634	4,75806	29,2
21,394	4,15001	34,7
23,887	3,72226	27,8
24,498	3,63067	23,5
25,395	3,5045	19

6e) Monohidrato de 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino)fenilacetato de lisina

Uma suspensão de 400 mg de ácido 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino)fenilacético (1,23 mmols) em 4 ml de acetona é aquecida para 50°C. A solução quase clara resultante é clarificada via filtração a quente através de um filtro de fibra de vidro Whatman. O filtro é enxaguado com 4 ml de acetona a 50°C. Uma solução de 184 mg de lisina (1,23 mmols) em 1 ml de água é adicionada gota a gota. A suspensão espessa resultante é mantida durante 30 min. a 50°C e, então, deixada esfriar para a temperatura ambiente. A mistura é ainda agitada a aproximadamente 25°C durante a noite e filtrada. O bolo no filtro é lavado com 6 ml de acetona. Os cristais são secos primeiro durante 2 h a 50°C/aproximadamente 1 kPa (10 mbar) e, então, durante 16 h a 80°C e aproximadamente 1 kPa (10 mbar) para proporcionar um pó branco, p.f. de 162-163°C. Ensaio de água: 3,80% m/m.

6f) Monohidrato de 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino)fenilacetato de colina

Uma suspensão de 400 mg de ácido 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino)fenilacético (1,23 mmols) em 4 ml de acetona é aquecida para 50°C. 305 mg de solução de colina a 50% em água (1,23 mmols) são adicionados. A solução quase clara resultante é clarificada via filtração a quente através de um filtro de fibra de vidro Whatman. O filtro é enxaguado com 2 ml de acetona a 50°C. 6 ml de terc. Butil metil éter (TBME) são lentamente adicionados a 40°C ao filtrado. A solução ligeiramente turva é deixada esfriar e cultivada a 25°C. Cristalização ocorre, então, muito lentamente. A mistura é agitada durante a noite em TA Após 16h, mais 12 ml de TBME são adicionados gota a gota. A suspensão viscosa é agitada durante mais 2 h a 25°C e filtrada. O sólido é lavado com 6 ml de TBME/acetona a 9/1 v/v e seco durante 4 h a 50°C e 1 kPa (10 mbar) para proporcionar um pó branco, p.f. de 105-106°C. Ensaio de água: 4,55% m/m.

6g) 5-Metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino)fenilacetato de potássio

Uma suspensão de ácido 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino)fenilacético (15,42 mmols) em acetona é aquecida para a temperatura de

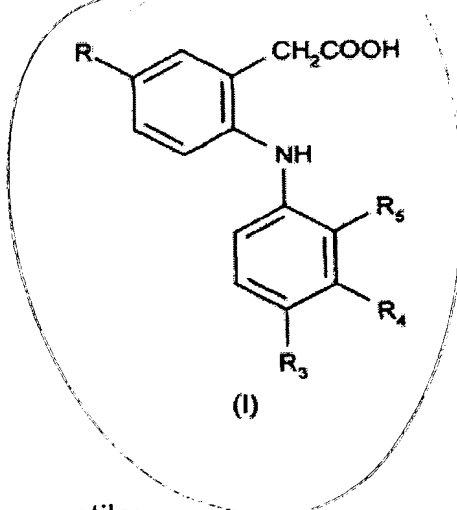
refluxo e deixada agitar durante 10 min a aproximadamente 55°C. A solução resultante é ligeiramente esfriada para 50°C e filtrada quente sobre um filtro de fibra de vidro Whatman. O filtro é lavado com acetona a 50°C. O filtrado é aquecido para 50°C e uma mistura de hidróxido de potássio a 45% (14,65 mmols) (0,95 eq.) e água é adicionada gota a gota durante aproximadamente 15 min. O funil de gotejamento é enxaguado com água e acetona. A suspensão resultante é agitada a 50°C durante 30 min. A suspensão é, então, deixada esfriar para 25°C durante aproximadamente 2 horas. A suspensão é agitada durante a noite em temperatura ambiente e filtrada. O bolo no filtro é lavado em três porções. Os cristais são secos primeiro durante 3 h a 50°C/1 kPa (10 mbar) e, então, durante mais 17 h a 80°C/1 kPa (10 mbar) para proporcionar um pó branco, p.f. de 315-317°C, 326,9°C, entalpia de fusão de 6,9 Cal/g (29 J/g).

Principais picos de difração por raio X:

Ângulo 2-Teta °	d valor Angström	Intensidade %
6,263	14,10146	100
10,932	8,08664	38,2
12,602	7,01831	24,7
13,614	6,49915	25,2
14,689	6,02592	22,6
16,669	5,31402	26,9
18,904	4,69055	31,7
21,442	4,14078	14,9
21,958	4,04458	17,3
22,829	3,89219	15,7
24,24	3,66874	22,6
26,114	3,40963	25,8
26,698	3,33632	36,4
26,988	3,30112	19,8
28,026	3,1812	33,1
29,173	3,05867	13,8

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I):



em que:

R é metila ou etila;

5 R₃ é halo ou C₁-C₆ alquila;

R₄ é C₁-C₆ alquila;

R₅ é halo;

a C₁-C₆ alquila acima mencionada em R₃ e R₄ sendo opcional-
mente substituída por um ou mais grupos halo;

10 sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo e ésteres farma-
ceuticamente aceitáveis do mesmo.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R₃ é halo.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou a reivindicação
2, em que R₄ é metila ou etila.

15 4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1
a 3, em que R₅ é halo.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1
a 4, em que R₃ e R₄ são, cada um, independentemente selecionados de clo-
ro e flúor.

20 6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1
a 5, o composto sendo selecionado do seguinte:

ácido 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino)fenilacético

ácido 5-etil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino)fenilacético

ácido 5-metil-2-(2'-flúor-3'-trifluorometil-4'-etilanilino)fenilacético

- ácido 5-etil-2-(2'-flúor-3'-trifluorometil-4'-etilnilino)fenilacético
 ácido 5-metil-2-(2'-flúor-3'-trifluorometil-4'-metilnilino) fenilacético
- co
- ácido 5-etil-2-(2'-flúor-3'-trifluorometil-4'-metilnilino)fenilacético
 5 ácido 5-metil-2-(2'-flúor-3'-metil-4'cloroanilino)fenilacético
 ácido 5-etil-2-(2'-flúor-3'-metil-4'cloroanilino)fenilacético
 ácido 5-metil-2-(2'-flúor-3'-etil-4'cloroanilino)fenilacético
 ácido 5-etil-2-(2'-flúor-3'-etil-4'cloroanilino)fenilacético
 ácido 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-etilnilino)fenilacético
 10 ácido 5-etil-2-(2',4'-dicloro-3'-etilnilino)fenilacético
 ácido 5-etil-2-(2'-flúor-3'-isopropil-4'cloroanilino)fenilacético
 sal de dietilamina de ácido 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilnilino)
 fenilacético
 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilnilino)fenilacetato de sódio
 15 sal de trometamina de ácido 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilnilino)fenilacético
 monohidrato de 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilnilino) fenilacetato de cálcio
 monohidrato de 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilnilino) fenilacetato de lisina
 20 monohidrato de 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilnilino) fenilacetato de colina.

7. Composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6 em combinação com um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis.

8. Método de tratamento de distúrbios dependentes de ciclooxigenase-2 (COX-2) em mamíferos o qual compreende administração, a um mamífero que precisa do mesmo, de uma quantidade eficaz de um composto como definido na reivindicação 1.

9. Método de inibição seletiva de atividade de COX-2 em um mamífero sem inibir substancialmente a atividade de ciclooxigenase-1 o qual compreende administração, a um mamífero que precisa do mesmo, de uma

quantidade eficaz para inibição de COX-2 de um composto como definido na reivindicação 1.

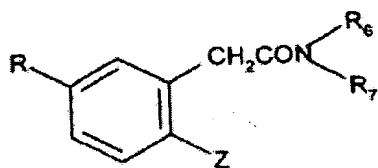
10. Método de tratamento de artrite reumatóide, osteoartrite, dismenorréia, dor, tumores ou inflamação em mamíferos o qual compreende administração, a um mamífero que precisa do mesmo, de uma quantidade correspondentemente eficaz de um composto como definido na reivindicação 1.

11. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1-7 na fabricação de um medicamento para o tratamento de artrite reumatóide, osteoartrite, dismenorréia, dor, tumores ou inflamação.

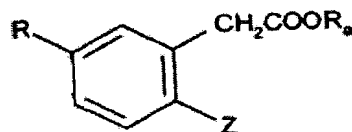
12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-7 para uso no tratamento de um distúrbio dependente de COX-2.

13. Método para o preparo de um composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, o qual compreende a etapa de:

15 (a) acoplamento de um composto de fórmula (II) ou (III):



(II)



(III)

ou

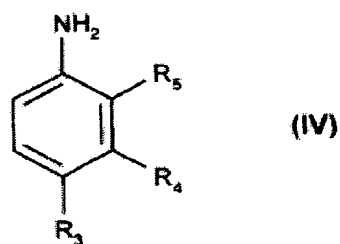
em que:

Z é bromo ou iodo;

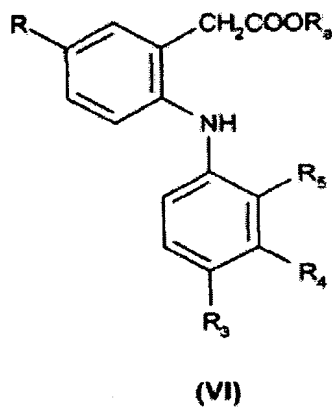
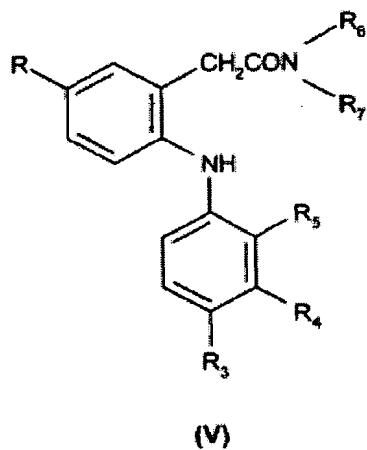
R tem o significado conforme definido acima;

R_a é hidrogênio, um cátion de metal alcalino ou alquila inferior, de preferência isopropila; e

20 R_6 e R_7 são alquila inferior; ou R_6 e R_7 , junto com o átomo de nitrogênio, representam morfolino, piperidino ou pirrolidino; com um composto de fórmula (IV):



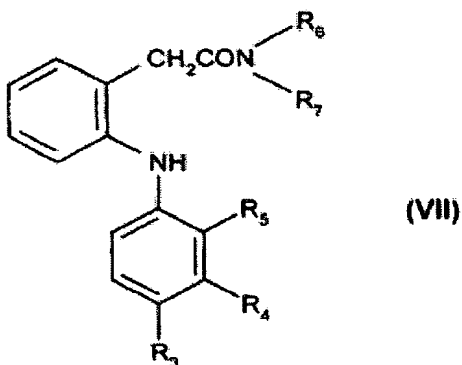
em que R_3 - R_5 têm o significado conforme definido acima na presença de cobre e iodeto cuproso para obter um composto de fórmula (V) ou (VI): e hidrólise do composto resultante de fórmula (V) ou (VI) a um composto de fórmula (I);



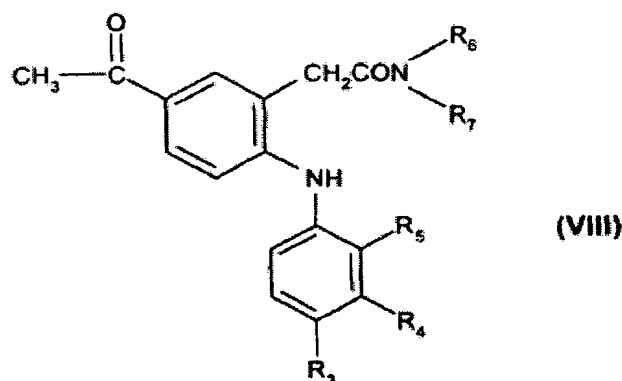
ou

5

(b) condensação de um composto de fórmula (VII):

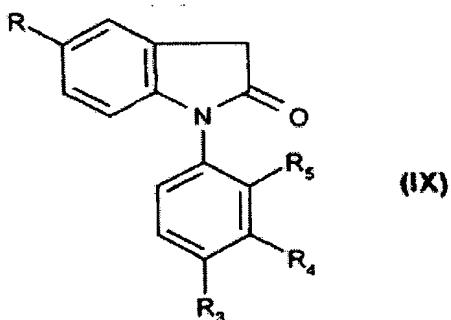


em que R_3 - R_7 têm o significado conforme definido aqui, com um derivado funcional reativo de um ácido, por exemplo, ácido acético, tal como cloreto de acila, em uma acilação de Friedel-Crafts para obter, por exemplo, um composto da fórmula (VIII):



em que R_3 - R_7 têm o significado conforme definido aqui o qual, por sua vez, é hidrogenolizado e, então, hidrolisado para obter um composto de fórmula (I), em que R representa, por exemplo, etila; ou

(c) um composto de fórmula (IX):

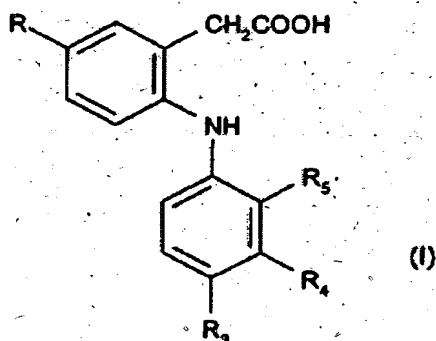


- 5 em que R e R_3 - R_5 têm o significado conforme definido aqui, com uma base forte; e, nos processos acima, se desejado, proteção temporária de quaisquer grupos reativos de interferência e, então, isolamento do composto resultante da invenção; e, se desejado, conversão de qualquer composto resultante em outro composto da invenção; e/ou, se desejado, conversão de
- 10 um ácido carboxílico livre da invenção em um derivado de éster farmacêuticamente aceitável do mesmo; e/ou, se desejado, conversão de um ácido livre resultante em uma sal ou um sal resultante ao ácido livre ou em outro sal.

RESUMO

Patente de Invenção: "DERIVADOS DE ÁCIDO FENILACÉTICO".

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



5 sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos; e ésteres farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos; os quais são úteis para o tratamento de distúrbios dependentes de COX-2.