



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

(21) PI0710710-2 A2



* B R P I 0 7 1 0 7 1 0 A 2 *

(22) Data de Depósito: 12/04/2007
(43) Data da Publicação: 16/08/2011
(RPI 2119)

(51) Int.CI.:
C07D 239/46 2006.01
C07D 403/04 2006.01
C07D 409/04 2006.01
A61K 31/505 2006.01
A61P 11/00 2006.01

(54) Título: AMINO-PIRIMIDINA 2,6-SUBSTITUÍDA 4-MONOSSUBSTITUÍDA COMO ANTAGONISTAS DE RECEPTOR D2 DE PROSTAGLANDINA

(30) Prioridade Unionista: 12/04/2006 US 60/744,676

(73) Titular(es): Sanofi-Aventis

(72) Inventor(es): Charles J. Gardner, David Stefany, Joacy C. Aguiar, Keith John Harris, Timothy Alan Gillespy

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

(86) Pedido Internacional: PCT US2007066481 de 12/04/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/121280de 25/10/2007

(57) Resumo: AMINO-PIRIMIDINA 2,6-SUBSTITUÍDA 4-MONOSSUBSTITUÍDA COMO ANTAGONISTAS DE RECEPTOR D2 DE PROSTAGLANDINA. A presente invenção refere-se a um composto de fórmula (1), em que R¹ e R² são conforme definido aqui ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, um pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo ou um sal, hidrato ou solvato do pró-fármaco farmaceuticamente aceitável, uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um ou mais compostos da invenção em mistura com um veículo farmaceuticamente aceitável, um método de tratamento de um paciente sofrendo de um distúrbio PGD2-mediado incluindo, mas não limitado a, doença alérgica (tal como rinite alérgica, conjuntivite alérgica, dermatite atópica, asma brônquica e alergia a alimento), mastocitose sistêmica, distúrbios acompanhados por ativação sistêmica de mastócitos, choque anafilático, broncoconstricção, bronquite, urticária, eczema, doenças acompanhadas por coceira (tal como dermatite atópica e urticária), doenças (tais como catarata, descolamento de retina, inflamação, infecção e distúrbios do sono) as quais são geradas secundariamente como um resultado de comportamento acompanhado de coceira (tal como arranhão e pulsação), inflamação, doenças pulmonares obstrutivas crônicas, lesão por reperfusão isquêmica, acidente cérebro-vascular, artrite reumatóide crônica, pleurisia, colite ulcerativa e similares através de administração, ao referido paciente, de uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um composto da invenção.

Copia

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "AMINO-PIRIMIDINA 2,6-SUBSTITUÍDA 4-MONOSSUBSTITUÍDA COMO ANTAGONISTAS DE RECEPTOR D2 DE PROSTAGLANDINA".

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção é dirigida a compostos de diamino-pirimidina 2,6-substituída 4-monossubstituída, seu preparo, composições farmacêuticas contendo esses compostos e seu uso farmacêutico no tratamento de estados doentios capazes de serem modulados através da inibição do receptor D2 de prostaglandina.

10 ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Foi mostrado que estímulo com alérgeno local em pacientes com rinite alérgica, asma brônquica, conjuntivite alérgica e dermatite tópica resulta em rápida elevação dos níveis de prostaglandina D2 ("PGD2") em fluidos de lavagem nasal e brônquica, lágrimas e fluidos da câmara da pele. PGD2 tem muitas ações inflamatórias, tais como aumento da permeabilidade vascular na conjuntiva e pele, aumento da resistência das vias aéreas nasais, estreitamento das vias aéreas e infiltração de eosinófilo na conjuntiva e traquéia.

PGD2 é o principal produto de ciclooxygenase de ácido araquidônico produzido a partir de mastócitos quando de estímulo imunológico [Lewis, RA, Soter NA, Diamond PT, Austen KF, Oates JA, Roberts LJ II, prostaglandin D2 generation after activation of rat and human mast cells with anti-IgE, *J. Immunol.* **129**, 1627-1631, 1982]. Mastócitos ativados, uma fonte principal de PGD2, são um dos componentes-chave ao acionar a resposta alérgica em condições tais como asma, rinite alérgica, conjuntivite alérgica, dermatite alérgica e outras doenças [Brightling CE, Bradding P, Pavord ID, Wardlaw AJ, New Insights into the role of the mast cell in asthma, *Clin Exp Allergy* **33**, 550-556, 2003].

Muitas das ações de PGD2 são mediadas através de sua ação sobre o receptor de prostaglandina do tipo D ("DP"), um receptor proteína G-acoplado expresso sobre músculo liso e epitélio.

Em asma, o epitélio respiratório foi, há muito, reconhecido como

uma fonte-chave de citocinas e quimiocinas inflamatórias que acionam a progressão da doença [Holgate S, Lacquie P, Wilson S, Roche W, Davies D, Bronchial Epithelium as a Key Regulator of Airway Allergen Sensitzation and Remodeling in Asthma, *Am J Respir Crit Care Med.* **162**, 113-117, 2000]. Em 5 um modelo experimental de asma com murinos, o receptor DP é dramaticamente super-regulado sobre o epitélio das vias aéreas quando de estimulação com antígeno [Matsuoka T, Hirata M, Tanaka H, Takahashi Y, Murata T, Kabashima K, Sugimoto Y, Kobayashi T, Ushikubi F, Aze Y, Eguchi N, Urade Y, Yoshida N, Quimura K, Mizoguchi A, Honda Y, Nagai H, Narumiya S, prostaglandin D2 as a mediator of allergic asthma, *Science* **287**, 2013-2017, 10 2000]. Em camundongos *knock-out*, carecendo do receptor DP, há uma redução acentuada na hiperatividade das vias aéreas e inflamação crônica [Matsuoka T, Hirata M, Tanaka H, Takahashi Y, Murata T, Kabashima K, Sugimoto Y, Kobayashi T, Ushikubi F, Aze Y, Eguchi N, Urade Y, Yoshida N, Quimura K, Mizoguchi A, Honda Y, Nagai H, Narumiya S, Prostaglandin D2 15 as a mediator of allergic asthma, *Science* **287**, 2013-2017, 2000]; duas das características cardinais de asma humana.

Acredita-se também que o receptor DP esteja envolvido em rinite alérgica humana, uma doença alérgica freqüente que é caracterizada pelos 20 sintomas de nariz escorrendo, coceira, rinorréia e congestão nasal. A administração local de PGD2 ao nariz causa um aumento dose-dependente na congestão nasal [Doyle WJ, Boehm S, Skoner DP, Physiologic responses to intranasal dose-response challenges with histamine, methacholine, bradyquinin, and prostaglandin in adult volunteers with and without nasal allergy, *J Allergy Clin Immunol.* **86**(6 Pt 1), 924-35, 1990].

Foi mostrado que antagonistas do receptor DP reduzem a inflamação das vias aéreas em um modelo experimental de asma com porcos-da-índia [Arimura A, Yäsui K, Quishino J, Asanuma F, Hasegawa H, Kakudo S, Ohtani M, Arita H (2001), Prevention of allergic inflammation by a novel 30 prostaglandin receptor antagonist, S-5751, *J Pharmacol Exp Ther.* **298**(2), 411-9, 2001]. PGD2, portanto, parece atuar sobre o receptor DP e exerce um papel importante na estimulação de determinadas características-chave

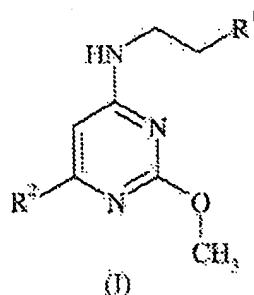
de asma alérgica.

- Foi mostrado que antagonistas de DP são eficazes no alívio dos sintomas de rinite alérgica em múltiplas espécies e, mais especificamente, foi mostrado que inibem a congestão nasal antígeno-induzida, o sintoma mais manifestado de rinite alérgica [Jones, T. R., Savoie, C., Robichaud, A., Sturino, C., Scheigetz, J., Lachance, N., Roy, B., Boyd, M., Abraham, W., Studies with a DP receptor antagonist in sheep and guinea pig models of allergic rhinitis, *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* **167**, A218, 2003; e Arimura A, Yasui K, Quishino J, Asanuma F, Hasegawa H, Kakudo S, Ohtani M, Arita H 10 Prevention of allergic inflammation by a novel prostaglandin receptor antagonist, S-5751. *J Pharmacol Exp Ther.* **298**(2), 411-9, 2001].

- Antagonistas de DP são também eficazes em modelos experimentais de conjuntivite alérgica e dermatite alérgica [Arimura A, Yasui K, Quishino J, Asanuma F, Hasegawa H, Kakudo S, Ohtani M, Arita H, Prevention 15 of allergic inflammation by a novel prostaglandin receptor antagonist, S-5751. *J Pharmacol Exp Ther.* **298**(2), 411-9, 2001; e Torisu K, Kobayashi K, Iwahashi M, Nakai Y, Onoda T, Nagase T, Sugimoto I, Okada Y, Matsumoto R, Nanbu F, Ohuchida S, Nakai H, Toda M, Discovery of a new class of potent, selective, and orally active prostaglandin D₂ receptor antagonists, *Bio- 20 org. & Med. Chem.* **12**, 5361-5378, 2004].

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção é dirigida a um composto de fórmula (I):



em que:

- R¹ é 2,4-dicloro-fenila ou 4-trifluorometóxi-fenila e 25 quando R¹ é 2,4-dicloro-fenila, então, R² é 3-carbóxi-pirrolidinila, 3,5-di(1-hidróxi-1-metil-etil)-fenila, 3-amino-piperidin-1-ila, 4-amino-piperidin-

1-ila, 4-acetamida-piperidin-1-ila, 1-metil-2-carbóxi-2,3-diidro-1H-indol-5-ila,
3-(1-*terc*-butil-sulfonilaminocarbonil-1-metil-etil)-fenila, 3-(1-dimetilamino-sul-
fonilaminocarbonil-1-metil-etil)-fenila, 3-(1-tiomorfolin-4-ilcarbonil-1-metil-etil)-
fenila, 3-(1-aminocarbonil-1-metil-etil)-fenila, 3-(1-dimetilaminocarbonil-1-me-
til-etil)-fenila, 3-carboximetil-piperidin-1-ila, 3-metil-sulfonilaminocarbonil-pi-
peridin-1-ila, 3-etil-sulfonilaminocarbonil-piperidin-1-ila, 3-*terc*-butil-sulfonila-
minocarbonil-piperidin-1-ila, 3-trifluorometil-sulfonilaminocarbonil-piperidin-1-
ila, 3-[(1*H*-tetrazol-5-il)-aminocarbonil]-piperidin-1-ila, 3-aminocarbonil-piperi-
din-1-ila, 3-dimetilaminocarbonil-piperidin-1-ila, 3-dimetilamino-sulfonilamino-
carbonil-piperidin-1-ila ou 2-carbóxi-2,3-diidro-benzofuran-5-ila e
quando R¹ é 4-trifluorometóxi-fenila, então, R² é 3-(1-metil-1-
carbóxi-etil)-piperidinila, 3-carbóxi-piperidinila, 3-metil-sulfonilaminocarbonil-
piperidin-1-ila, 5-carbóxi-tiofen-2-ila,

ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do
mesmo, um pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo ou um sal,
hidrato ou solvato do pró-fármaco fármaco, em mistura com um veículo far-
maceuticamente aceitável.

Outro aspecto da presente invenção é uma composição farma-
ceutica compreendendo uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um ou
mais compostos de acordo com a invenção ou um sal, hidrato ou solvato
farmaceuticamente aceitável do mesmo, um pró-fármaco farmaceuticamente
aceitável do mesmo ou um sal, hidrato ou solvato do pró-fármaco fármaco,
em mistura com um veículo farmaceuticamente aceitável.

Outro aspecto da presente invenção é um método de tratamento
de um paciente sofrendo de um distúrbio PGD2-mediado incluindo, mas não-
limitado a, doença alérgica (tal como rinite alérgica, conjuntivite alérgica,
dermatite atópica, asma brônquica e alergia a alimento), mastocitose sistêmica,
distúrbios acompanhados por ativação sistêmica de mastócitos, cho-
que anafilático, bronco-constricção, bronquite, urticária, eczema, doenças
acompanhadas por coceira (tal como dermatite atópica e urticária), doenças
(tais como catarata, descolamento de retina, inflamação, infecção e distú-
rbios do sono) as quais são geradas secundariamente como um resultado de

comportamento acompanhado de coceira (tal como arranhão e pulsação), inflamação, doenças pulmonares obstrutivas crônicas, lesão por reperfusão isquêmica, acidente cérebro-vascular, artrite reumatóide crônica, pleurisia, colite ulcerativa e similares através de administração, ao referido paciente,

- 5 de uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um composto de acordo com a invenção ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, um pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo ou um sal, hidrato ou solvato do pró-fármaco farmaceuticamente aceitável.

DESCRÍÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

10 Definição dos Termos

Conforme usado acima e por toda a descrição da invenção, os termos a seguir, a menos que de outro modo indicado, deverão ser entendidos como tendo os seguintes significados:

- "Compostos da presente invenção" e expressões equivalentes 15 se destinam a abranger compostos de fórmula (I), conforme descrito aqui, expressão a qual inclui os sais, os solvatos, por exemplo, hidratos, os pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis e os sais, solvatos e hidratos dos pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis onde o contexto assim permite. Similarmente, referência a intermediários, quer eles sejam em si reivindicados ou não, se destina a abranger seus sais e solvatos, onde o contexto assim permite.

"Paciente" inclui seres humanos e outros mamíferos.

- "Sais farmaceuticamente aceitáveis" se referem a sais de adição de ácido inorgânicos e orgânicos não-tóxicos e sais de adição de base de 25 compostos da presente invenção. Esses sais podem ser preparados *in situ* durante o isolamento e purificação finais dos compostos.

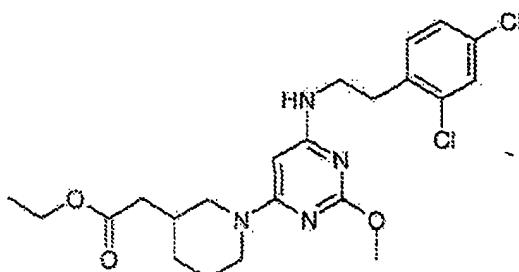
- "Quantidade farmaceuticamente aceitável" significa uma quantidade de composto ou compostos de acordo com a presente invenção eficaz para produzir o efeito terapêutico desejado descrito aqui, tal como um efeito 30 de alívio de alergia ou alívio de inflamação.

"Pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis", conforme usado aqui, se refere àqueles pró-fármacos dos compostos da presente invenção

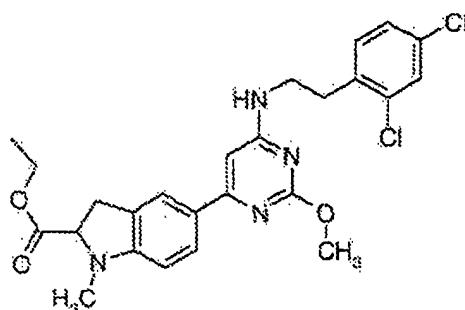
os quais são, dentro do escopo do julgamento médico, adequados para uso em contato com os tecidos de pacientes sem toxicidade, irritação, resposta alérgica indevida comensurável com uma proporção benefício/risco razoável e eficazes para seu uso pretendido dos compostos da invenção. O termo "pró-fármaco" se refere a compostos que são transformados *in vivo* para proporcionar um composto precursor da presente invenção, por exemplo, através de hidrólise no sangue. Grupos funcionais que podem ser rapidamente transformados, através de clivagem metabólica, *in vivo* formam uma classe de grupos reativos com o grupo carboxila dos compostos da presente invenção. Eles incluem, mas não estão limitados a, grupos tais como alcanoíla (tais como acetila, propanoíla, butanoíla e similares), aroíla não substituída e substituída (tais como benzoíla e benzoíla substituída), alcoxicarbonila (tal como etoxicarbonila), trialquil-silila (tais como trimetil- e trietil-silila) e monoésteres formados com ácidos dicarboxílicos (tal como succinila). Em virtude da facilidade com a qual os grupos metabolicamente cliváveis dos compostos da presente invenção são clivados *in vivo*, os compostos trazendo tais grupos atuam como pró-fármacos. Os compostos trazendo os grupos metabolicamente cliváveis têm a vantagem de que eles podem exibir biodisponibilidade aperfeiçoada como um resultado de solubilidade e/ou taxa de absorção intensificada conferida ao compostos precursor em virtude da presença do grupo metabolicamente clivável. Uma discussão completa é fornecida em Design of Prodrugs, H. Bundgaard, ed., Elsevier (1985); Methods in Enzymology; K. Widder e colaboradores, Ed., Academic Press, 42, 309-396 (1985); A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen e H. Bandaged, ed., Capítulo 5; "Design and Applications of Prodrugs" 113-191 (1991); Advanced Drug Delivery Reviews, H. Bundgard, 8 , 1-38, (1992); J. Pharm. Sci., 77,285 (1988); Chem. Pharm. Bull., N. Nakeya e colaboradores, 32, 692 (1984); Pro-drugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi e V. Stella, 14 A.C.S. Symposium Series e Bioreversible Carriers in Drug Design, E.B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, os quais são incorporados aqui por referência.

"Pró-fármaco de éster" significa um composto que é conversível

in vivo por meios metabólicos (por exemplo, através de hidrólise) a um composto da invenção. Por exemplo, um éster de um composto da invenção contendo um grupo hidróxi pode ser conversível através de hidrólise *in vivo* à molécula precursora. Alternativamente, um éster de um composto da invenção contendo um grupo carbóxi pode ser conversível, através de hidrólise *in vivo*, à molécula precursor. Pró-fármacos de éster exemplificativos são:



etil éster de ácido (1-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etylamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-piperidin-3-il)-acético; e



10 etil éster de ácido 5-{2-(2,4-Dicloro-fenil)-ethylamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-1-metil-2,3-dihdro-1H-indola-2-carboxílico.

Ésteres adequados de compostos da invenção contendo um grupo hidróxi são, por exemplo, acetatos, citratos, lactatos, tartratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metilenobis-b-hidroxinaftoatos, gentisatos, isetonatos, di-para-toluoltartratos, 15 metano-sulfonatos, etano-sulfonatos, benzeno-sulfonatos, para-tolueno-sulfonatos, cicloexil-sulfamatos e quinatos.

Ésteres adequados de compostos da invenção contendo um grupo carbóxi são, por exemplo, aqueles descritos por F. J. Leinweber, Drug Metab. Res., 1987, 18, página 379.

20 Uma classe especialmente útil de ésteres de compostos da invenção contendo um grupo hidróxi pode ser formada a partir de porções áci-

das selecionadas daquelas descritas por Bundgaard e colaboradores, J. Med. Chem., 1989, 32, páginas 2503-2507 e incluem (aminometil)-benzoatos substituídos, por exemplo, dialquilamino-metilbenzoatos, nos quais os dois grupos alquila podem ser unidos juntos e/ou interrompidos por um átomo de oxigênio ou por um átomo de nitrogênio opcionalmente substituído, por exemplo, um átomo de nitrogênio alquilado, mais especialmente (morfolino-metil)benzoatos, por exemplo, 4-(morfolinometil)-benzoatos e (4-alquilpiperazin-1-il)benzoatos, por exemplo, 3- ou 4-(4-alquilpiperazin-1-il)benzoatos.

"Solvato" significa uma associação física de um composto da presente invenção com uma ou mais moléculas de solvente. Essa associação física inclui ligação de hidrogênio. Em determinados casos, o solvato será capaz de isolamento, por exemplo, quando uma ou mais moléculas de solvente são incorporadas na matriz de cristal do sólido cristalino. "Solvato" abrange solvatos em fase em solução e isoláveis. Solvatos representativos incluem hidratos, etanolatos e metanolatos.

Alguns dos compostos da presente invenção são básicos e tais compostos são úteis na forma da base livre ou na forma de um sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

Sais de adição de ácido são uma forma mais conveniente para uso; e, na prática, uso da forma de sal leva, quase que inherentemente, ao uso da forma de base livre. Os ácidos os quais podem ser usados para preparar os sais de adição de ácido incluem, de preferência, aqueles os quais produzem, quando combinados com a base livre, sais farmaceuticamente aceitáveis, isto é, sais cujos ânions são não-tóxicos para o paciente em doses farmacêuticas dos sais, de modo que os efeitos inibitórios benéficos inerentes à base livre não são invalidados pelos efeitos colaterais atribuíveis aos ânions. Embora sais farmaceuticamente aceitáveis dos referidos compostos básicos sejam preferidos, todos os sais de adição de ácido são úteis como fontes da forma de base, mesmo se o sal em particular, *per se*, é desejado apenas como um produto intermediário como, por exemplo, quando o sal é formado apenas para fins de purificação e identificação ou quando ele

é usado como um intermediário no preparo de um sal farmaceuticamente aceitável através de procedimentos de troca de íons. Em particular, sais de adição de ácido podem ser preparados através de reação, separadamente, do composto purificado em sua forma de base livre com um ácido orgânico ou inorgânico adequado e isolamento do sal assim formado. Sais farmaceuticamente aceitáveis, dentro do escopo da invenção, incluem aqueles derivados de ácidos minerais e ácidos orgânicos. Sais de adição de ácido exemplificativos incluem os sais hidrobrometo, cloridrato, sulfato, bissulfato, fosfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, quinatos, esteato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lacticionato, sulfamatos, malonatos, salicilatos, propionatos, metileno-bis-β-hidroxinaftoatos, gentisatos, isetionato, di-*para*-toluoiltartratos, etano-sulfonatos, benzeno-sulfonatos, cicloexil-sulfamatos e lauril-sulfonato. Vide, por exemplo, S.M. Berge e colaboradores, "Pharmaceutical Salts," *J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19 (1977), que é incorporado aqui por referência.

Onde o composto da invenção é substituído por uma porção ácida, sais de adição de base podem ser formados e são simplesmente uma forma mais conveniente para uso; e, na prática, uso da forma de sal leva, inherentemente, ao uso da forma de ácido livre. As bases as quais podem ser usadas para preparar os sais de adição de ácido incluem, de preferência, aquelas as quais produzem, quando combinadas com o ácido livre, sais farmaceuticamente aceitáveis, isto é, sais cujos cátions são não-tóxicos para o paciente em doses farmacêuticas dos sais, de modo que os efeitos inibitórios inerentes à base livre não são invalidados pelos efeitos colaterais atribuíveis aos cátions. Sais de adição de base também podem ser preparados através de reação, separadamente, do composto purificado em sua forma de ácido com uma base orgânica ou inorgânica derivada de sais de metal alcalino-terroso ou alcalino e isolamento do sal assim formado. Sais de adição de base incluem sais de metal e amina farmaceuticamente aceitáveis. Sais de metal adequados incluem os sais de sódio, potássio, cálcio, bário, zinco, magnésio e alumínio. Sais particulares são os sais de sódio e potássio. Sais

de adição de base inorgânicos adequados são preparados a partir de bases de metal as quais incluem hidreto de sódio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de cálcio, hidróxido de alumínio, hidróxido de lítio, hidróxido de magnésio, hidróxido de zinco e similares. Sais de adição de base de 5 amina adequados são preparados a partir de aminas os quais têm basicidade suficiente para formar um sal estável e, de preferência, incluem aquelas aminas as quais são freqüentemente usadas em química medicinal em virtude de sua baixa toxicidade e aceitabilidade para uso médico. Amônia, etilenodiamina, N-metil-glucamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N'-dibenzi-10 letilenodiamina, cloroprocaína, dietanolamina, procaína, N-benzilfenetilamina, dietilamina, piperazina, tris(hidróximetil)-aminometano, hidróxido de tetrametilamônio, trietilamina, dibenzilamina, efenamina, dehidroabietilamina, N-etilpiperidina, benzilamina, tetrametilamônio, tetraetilamônio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, aminoácidos básicos, por exemplo, 15 lisina e arginina e dicicloexilamina.

Assim como são úteis em si como compostos ativos, sais de compostos da invenção são úteis para fins de purificação dos compostos, por exemplo, explorando as diferenças de solubilidade entre os sais e os compostos precursores, subprodutos e/ou materiais de partida através de 20 métodos bem conhecidos por aqueles versados na técnica.

Será apreciado que os compostos da presente invenção podem conter centros assimétricos. Esses centros assimétricos podem estar, independentemente, na configuração R ou S. Será evidente para aqueles versados na técnica que determinados compostos da invenção podem também 25 exibir isomerismo geométrico. Deve ser entendido que a presente invenção inclui isômeros geométricos individuais e estereoisômeros e misturas dos mesmos, incluindo misturas racêmicas, de compostos da invenção aqui acima. Tais isômeros podem ser separados de suas misturas aplicando ou adaptando métodos conhecidos, por exemplo, técnicas cromatográficas e 30 técnicas de recristalização ou eles são separadamente preparados a partir dos isômeros apropriados de seus intermediários. Adicionalmente, em situações onde tautômeros dos compostos da invenção são possíveis, a presente

invenção se destina a incluir todas as formas tautoméricas dos compostos.

Modalidades Particulares da Invenção

Uma modalidade particular da invenção é um composto de fórmula (I), o qual é:

- 5 Ácido 1-[6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidina-3-carboxílico,
- Ácido 2-(1-[2-Metóxi-6-[2-(4-trifluorometóxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il]-piperidin-3-il)-2-metil-propiônico,
- 2-[3-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-5-
10 (1-hidróxi-1-metil-etil)-fenil]-propan-2-ol,
- [6-(3-Amino-piperidin-1-il)-2-metóxi-pirimidin-4-il]-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amina,
- [6-(4-Amino-piperidin-1-il)-2-metóxi-pirimidin-4-il]-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amina,
- 15 N-(1-[6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il)-acetamida,
- Ácido 5-[6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il]-1-metil-2,3-diidro-1H-indola-2-carboxílico,
- [2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-
20 fenil)-2-metil-propionil]-amida de ácido 2-metil-propana-2-sulfônico,
- [2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-
fenil)-2-metil-propionil]-amida de ácido N,N-dimetilamida-2-sulfônico,
- 2-(3-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-
fenil)-2-metil-1-tiomorfolin-4-il-propan-1-ona,
- 25 2-(3-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-
fenil)-isobutiramida,
- 2-(3-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-
fenil)-N,N-dimetil-isobutiramida,
- ácido (1-[6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-
30 il]-piperidin-3-il)-acético,
- ácido 1-[2-Metóxi-6-[2-(4-trifluorometóxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il]-piperidina-3-carboxílico,

N-(1-{2-Metóxi-6-[2-(4-trifluorometóxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-metano-sulfonamida,

N-(1-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-metano-sulfonamida,

5 (1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-amida de ácido etano-sulfônico,

(1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-amida de ácido 2-metil-propano-2-sulfônico,

10 N-(1-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-C,C,C-trifluoro-metano-sulfonamida,

(1H-tetrazol-5-il)-amida de ácido 1-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxílico,

amida de ácido 1-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxílico,

15 dimetilamida de ácido 1-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxílico,

1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxamida de ácido N,N-Dimetilamida-2-sulfônico,

20 ácido 5-{2-Metóxi-6-[2-(4-trifluorometóxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico ou

ácido 5-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-2,3-diidro-benzofuran-2-carboxílico,

ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, um pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo ou um sal,

25 hidrato ou solvato do pró-fármaco fármaco, em mistura com um veículo farmaceuticamente aceitável.

Outra modalidade particular da invenção é um composto de fórmula (I) ou um pró-fármaco de éster do mesmo o qual é:

Ácido 1-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metil-pirimidin-4-il}-30 pirrolidina-3-carboxílico,

ácido 2-(1-{2-Metóxi-6-[2-(4-trifluorometóxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-piperidin-3-il)-2-metil-propiônico,

- 2-[3-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-5-(1-hidróxi-1-metil-etil)-fenil]-propan-2-ol,
- [6-(3-Amino-piperidin-1-il)-2-metóxi-pirimidin-4-il]-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amina,
- 5 [6-(4-Amino-piperidin-1-il)-2-metóxi-pirimidin-4-il]-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amina,
- N-(1-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-piperidin-4-il)-acetamida,
- Ácido 5-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-
- 10 1-metil-2,3-diídro-1H-indola-2-carboxílico,
- [2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propionil]-amida de ácido 2-Metil-propano-2-sulfônico,
- [2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propionil]-amida de ácido N,N-dimetilamida-2-sulfônico,
- 15 2-(3-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-1-tiomorfolin-4-il-propan-1-ona,
- 2-(3-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-fenil)-isobutiramida,
- 2-(3-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-fenil)-N,N-dimetil-isobutiramida,
- 20 ácido (1-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-piperidin-3-il)-acético,
- ácido 1-{2-Metóxi-6-[2-(4-trifluorometóxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxílico,
- 25 N-(1-{2-Metóxi-6-[2-(4-trifluorometóxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-metano-sulfonamida,
- Etil éster de ácido 5-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-1-metil-2,3-diídro-1H-indola-2-carboxílico,
- 30 etil éster de ácido (1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-piperidin-3-il)-acético,
- N-(1-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-metano-sulfonamida,

(1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-pi-
peridina-3-carbonil)-amida de ácido etano-sulfônico,

(1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-pi-
peridina-3-carbonil)-amida de ácido 2-Metil-propano-2-sulfônico,

5 N-(1-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-
piperidina-3-carbonil)-C,C,C-trifluoro-metano-sulfonamida,

(1H-tetrazol-5-il)-amida de ácido 1-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etila-
mino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxílico,

10 amida de ácido 1-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pi-
rimidin-4-il}-piperidina-3-carboxílico,

dimetilamida de ácido 1-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-me-
tóxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxílico,

15 1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-piperi-
dina-3-carboxamida de ácido N,N-Dimetilamida-2-sulfônico,

Ácido 5-{2-Metóxi-6-[2-(4-trifluorometóxi-fenil)-etilamino]-pirimi-
din-4-il}-tiofeno-2-carboxílico ou

Ácido 5-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-
2,3-diidro-benzofuran-2-carboxílico,

ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável dos
20 mesmos.

Os compostos da presente invenção e os intermediários e mate-
riais de partida usados em seu preparo são nomeados de acordo com as

regras de nomenclatura da IUPAC na qual os grupos característicos têm pri-
oridade decrescente para citação conforme o grupo principal como segue:

25 ácidos, ésteres, amidas, etc. Contudo, é entendido que, para um composto
em particular com referência a uma Fórmula estrutural e um nome de no-
menclatura, se a Fórmula estrutural e o nome de nomenclatura são inconsis-
tentes um com o outro, a Fórmula estrutural toma a precedência com relação
ao nome de nomenclatura.

30 Os compostos da invenção exibem atividade antagonística do
receptor D2 de prostaglandina e são úteis como agentes de atuação far-
macológica. Conseqüentemente, eles são incorporados em composições far-

macêuticas e usados no tratamento de pacientes sofrendo de determinados distúrbios médicos.

Compostos dentro do escopo da presente invenção são antagonistas do receptor D2 de prostaglandina, de acordo com testes descritos na literatura e descritos na seção testagem farmacológica aqui depois e resultados dos testes os quais acredita-se que se correlacionem com a atividade farmacológica em seres humanos e outros mamíferos. Assim, em uma outra modalidade, a presente invenção proporciona compostos da invenção e composições contendo compostos da invenção para uso no tratamento de um paciente sofrendo de, ou sujeito a, condições as quais podem ser aliviadas através da administração de um antagonista de PGD2. Por exemplo, compostos da presente invenção poderiam, portanto, ser úteis no tratamento de uma variedade de distúrbios PGD2-mediados incluindo, mas não limitado a, doença alérgica (tais como rinite alérgica, conjuntivite alérgica, dermatite tópica, asma brônquica e alergia a alimento), mastocitose sistêmica, distúrbios acompanhados por ativação sistêmica de mastócitos, choque anafilático, bronco-constricção, bronquite, urticária, eczema, doenças acompanhadas por coceira (tais como dermatite atópica e urticária), doenças (tais como catarata, deslocamento da retina, inflamação, infecção e distúrbios do sono) as quais são geradas secundariamente como um resultado de comportamento acompanhado por coceira (tal como arranhão e pulsação), inflamação, doenças pulmonares obstrutivas crônicas, lesão por reperfusão isquêmica, acidente cérebro-vascular, artrite reumatóide crônica, pleurisia, colite ulcerativa e similares.

Compostos da presente invenção são ainda úteis em tratamentos envolvendo uma terapia combinada com:

- (i) anti-histaminas, tais como fexofenadina, loratadina e citirizina, para o tratamento de rinite alérgica;
- (ii) antagonistas de leucotrieno, tais como montelukast e zafirlukast, para o tratamento de rinite alérgica, COPD, dermatite alérgica, conjuntivite alérgica, etc. – por favor refira-se especificamente às reivindicações no WO 01/78697 A2;

- (iii) beta agonistas, tais como albuterol, salbuterol e terbutalina, para o tratamento de asma, COPD, dermatite alérgica, conjuntivite alérgica, etc;
- 5 (iv) anti-histaminas, tais como fexofenadina, loratadina e citirizina, para o tratamento de asma, COPD, dermatite alérgica, conjuntivite alérgica, etc;
- (v) Inibidores de PDE4 (Fosfodiesterase 4), tais como roflumilast e cilomilast, para o tratamento de asma, COPD, dermatite alérgica, conjuntivite alérgica, etc; ou
- 10 (vi) Antagonistas de TP (receptor A2 de Tromboxano) ou CrTh2 (molécula homóloga ao receptor quimioatraente expressão sobre células Th2), tais como Ramatroban (BAY-u3405), para o tratamento de COPD, dermatite alérgica, conjuntivite alérgica, etc.

15 Uma modalidade especial dos métodos terapêuticos da presente invenção é o tratamento de rinite alérgica.

Outra modalidade especial dos métodos terapêuticos da presente invenção é o tratamento de asma brônquica.

De acordo com uma outra característica da invenção, é proporcionado um método para o tratamento de um paciente humano ou animal sofrendo de ou sujeito à condições as quais podem ser aliviadas através da administração de um antagonista do receptor D2 de prostaglandina, por exemplo, condições conforme aqui antes descrito, o qual compreende a administração, ao paciente, de uma quantidade eficaz de compostos da invenção ou uma composição contendo um composto da invenção. "Quantidade eficaz" se destina a descrever uma quantidade de composto da presente invenção eficaz como um antagonista do receptor D2 de prostaglandina e, assim, produz o efeito terapêutico desejado.

Referências aqui a tratamento deverão ser entendidas como incluindo terapia profilática, bem como tratamento de condições estabelecidas.

A presente invenção também inclui, dentro de seu escopo, composições farmacêuticas compreendendo pelo menos um dos compostos da

invenção em mistura com um veículo farmaceuticamente aceitável.

Na prática, o composto da presente invenção pode ser administrado em uma forma de dosagem farmaceuticamente aceitável a seres humanos e outros animais através de administração tópica ou sistêmica, incluindo oral, por inalação, retal, nasal, bucal, sublingual, vaginal, colônica, parenteral (incluindo subcutânea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal e epidural), intracisternal e intraperitoneal. Será apreciado que a via preferida pode variar, por exemplo, com a condição do recipiente.

"Formas de dosagem farmaceuticamente aceitáveis" se refere à formas de dosagem do composto da invenção e incluem, por exemplo, comprimidos, drágeas, pós, elixires, xaropes, preparados líquidos, incluindo suspensões, sprays, comprimidos inalantes, pastilhas, emulsões, soluções, grânulos, cápsulas e supositórios, bem como preparados líquidos para injeções, incluindo preparados lipossômicos. Técnicas e formulações podem ser geralmente encontrados em Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, última edição.

Um aspecto particular da invenção proporciona um composto de acordo com a presente invenção a ser administrado na forma de uma composição farmacêutica. Composições farmacêuticas, de acordo com a presente invenção, compreendem compostos da presente invenção e veículos farmaceuticamente aceitáveis.

Veículos farmaceuticamente aceitáveis incluem pelo menos um componente selecionado do grupo compreendendo veículos, diluentes, adjuvantes, revestimentos, excipientes ou carreadores farmaceuticamente aceitáveis, tais como agentes conservantes, enchedores, agentes de desintegração, agentes de umedecimento, agentes de emulsificação, agentes para estabilização de emulsão, agentes de suspensão, agentes isotônicos, agentes adoçantes, agentes de flavorização, agentes de perfume, agentes de coloração, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, outros agentes terapêuticos, agentes de lubrificação, agentes para retardo ou promoção de adsorção e agentes de distribuição, dependendo da natureza do modo de administração e das formas de dosagem.

Agentes de suspensão exemplificativos incluem álcoois isoestearílicos etoxilados, polioxietileno sorbitol e sorbitan ésteres, celulose microcristalina, metahidróxido de alumínio, bentonita, Ágar-ágar e tragacanta ou misturas dessas substâncias.

5 Agentes antibacterianos e antifúngicos exemplificativos para a prevenção da ação de microorganismos incluem parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico e similares.

Agentes isotônicos exemplificativos incluem açúcares, cloreto de sódio e similares.

10 Agentes para retardo de adsorção exemplificativos para prolongar a absorção incluem monoestearato de alumínio e gelatina.

Agentes para promoção de adsorção exemplificativos para intensificar a absorção incluem sulfóxido de dimetila e análogos relacionados.

15 Diluentes, solventes, veículos, agentes de solubilização, emulsificantes e estabilizantes de emulsão exemplificativos incluem água, clorofórmio, sacarose, etanol, álcool isopropílico, carbonato de etila, acetato de etila, álcool benzílico, álcool tetraidrofurílico, benzoato de benzila, poliols, propileno glicol, 1,3-butileno glicol, glicerol, polietileno glicóis, dimetilformamida, Tween® 60, Span® 60, álcool cetoestearílico, álcool miristílico, monoestearato de glicerila e lauril sulfato de sódio, ésteres de ácido graxo de sorbitan, óleos vegetais (tais como óleo de semente de algodão, óleo de amendoim, óleo de germe de milho, óleo de oliva, óleo de mamona e óleo de gergelim) e ésteres orgânicos injetáveis, tais como oleato de etila e similares ou misturas adequadas dessas substâncias.

20 25 Agentes exemplificativos incluem lactose, açúcar de leite, citrato de sódio, carbonato de cálcio e fosfato de dicálcio.

Agentes de desintegração exemplificativos incluem amido, ácidos algínicos e determinados silicatos complexos.

30 Lubrificantes exemplificativos incluem estearato de magnésio, lauril sulfato de sódio, talco, bem como polietileno glicóis de elevado peso molecular.

A escolha do veículo farmaceuticamente aceitável é geralmente

determinada de acordo com as propriedades químicas do composto ativo, tais como solubilidade, o modo de administração em particular e as restrições a serem observadas na prática farmacêutica.

- Composições farmacêuticas da presente invenção adequadas para administração oral podem ser apresentadas como unidades distintas, tal como uma forma de dosagem sólida, tais como cápsulas, pequenas cápsulas ou comprimidos, cada um contendo uma quantidade predeterminada do ingrediente ativo ou como um pó ou grânulos; como uma forma de dosagem líquida, tal como uma solução ou uma suspensão em um líquido aquoso ou um líquido não-aquoso ou como uma emulsão líquida óleo-em-água ou uma emulsão líquida água-em-óleo. O ingrediente ativo pode também ser apresentado como um bolo, colutório ou pasta.

"Forma de dosagem sólida" significa que a forma de dosagem do composto da invenção está na forma sólida, por exemplo, cápsulas, comprimidos, pílulas, pós, drágeas ou grânulos. Em tais formas de dosagem sólidas, o composto da invenção é misturado com pelo menos um excipiente comum inerte (ou veículo), tal como citrato de sódio ou fosfato de dicálcio ou (a) enchedores ou extensores, como por exemplo amidos, lactose, sacarose, glicose, manitol e ácido silícico, (b) aglutinantes, como por exemplo carbóximetil celulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarose e acácia, (c) umectantes, como por exemplo glicerol, (d) agentes de desintegração, como por exemplo Ágar-ágar, carbonato de cálcio, amido de batata ou tapioca, ácido algínico, determinados silicatos complexos e Na_2CO_3 , (e) retardantes de solução, como por exemplo parafina, (f) aceleradores de absorção, como por exemplo compostos de amônio quaternário, (g) agentes umidificantes, como por exemplo álcool cetílico e monoestearato de glicerol, (h) absorventes, como por exemplo caulim e bentonita, (i) lubrificantes, como por exemplo talco, estearato de cálcio, esteártato de magnésio, polietileno glicóis sólidos, lauril sulfato de sódio, (j) agentes de opacificação, (k) agentes de tamponamento e agentes os quais liberam o(s) composto(s) da invenção em uma determinada parte do trato intestinal de uma maneira retardada.

Um comprimido pode ser feito através de compressão ou mol-

dagem, opcionalmente com um ou mais ingredientes acessórios. Comprimidos prensados podem ser preparados através de compressão, em uma máquina adequada, do ingrediente ativo em uma forma de fluxo livre, tal como um pó ou grânulos, opcionalmente misturado com um aglutinante, lubrificante, diluente inerte, conservante, agente tensoativo ou de dispersão. Excipientes tais como lactose, citrato de sódio, carbonato de cálcio, fosfato de dicálcio e agentes de desintegração, tais como amido, ácidos algínicos e determinados silicatos complexos combinados com lubrificantes, tais como esteарато de magnésio, lauril sulfato de sódio e talco, podem ser usados. Uma mistura dos compostos em pó umedecidos com um diluente líquido inerte pode ser moldada em uma máquina adequada para fazer comprimidos moldados. Os comprimidos podem, opcionalmente, ser revestidos ou graduados e podem ser formulados de modo a proporcionar liberação lenta ou controlada do ingrediente ativo dos mesmos. Composições sólidas podem também ser empregadas como enchedores em cápsulas de gelatina enchidas moles e duras usando excipientes tais como lactose ou açúcar de leite, bem como polietileno glicóis de elevado peso molecular e similares.

Se desejado, e para uma distribuição mais eficaz, os compostos podem ser microencapsulados em ou presos a, sistemas de distribuição com liberação lenta ou objetivada, tais como matrizes poliméricas biocompatíveis biodegradáveis (por exemplo, (poli)d,L-lactídeo co-glicolídeo), lipossomas e microesferas e subcutânea ou intramuscularmente injetados através de uma técnica denominada depósito subcutâneo ou intramuscular para proporcionar liberação lenta contínua do(s) composto(s) durante um período de 2 semanas ou mais. Os compostos podem ser esterilizados, por exemplo, por meio de filtração através de um filtro que retém bactérias ou através de incorporação de agentes de esterilização na forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas em água estéril ou algum outro meio injetável estéril imediatamente antes de uso.

"Forma de dosagem líquida" significa a dose do composto ativo a ser administrada ao paciente em sua forma líquida, por exemplo, emulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmaceuticamente aceitáveis.

veis. Além dos compostos ativos, as formas de dosagem líquida podem conter diluentes inertes comumente usados na técnica, tais como solventes, agentes de solubilização e emulsificantes.

Quando suspensões aquosas são usadas, elas podem conter 5 agentes de emulsificação ou agentes os quais facilitam a suspensão.

Composições farmacêuticas adequadas para administração tópica significam formulações que estão em uma forma adequada para ser administrada topicamente a um paciente. A formulação pode ser apresentada como uma pomada tópica, ungüentos, pós, sprays e inalantes, géis (baseados em água ou álcool), cremes, conforme é geralmente conhecido na técnica, ou incorporada em uma base de matriz para aplicação em um emplastro, o que permitiria uma liberação controlada de composto através da barreira transdérmica. Quando formulados em uma pomada, os ingredientes ativos podem ser empregados com uma base para pomada miscível em água ou parafínica. Alternativamente, os ingredientes ativos podem ser formulados em um creme com uma base para creme óleo-emágua. Formulações adequadas para administração tópica no olho incluem gotas para os olhos em que o ingrediente ativo é dissolvido ou suspenso em um veículo adequado, especialmente um solvente aquoso para o ingrediente ativo. Formulações adequadas para administração tópica na boca incluem comprimidos compreendendo o ingrediente ativo em uma base flavorizada, usualmente sacarose e acácia ou tragacanta; pastilhas compreendendo o ingrediente ativo em uma base inerte, tal como gelatina e glicerina ou sacarose e acácia e lavagens bucais compreendendo o ingrediente ativo em um veículo líquido adequado.

A fase oleosa da composição farmacêutica em emulsão pode ser constituída de ingredientes conhecidos de uma maneira conhecida. Embora a fase possa compreender meramente um emulsificante (de outro modo conhecido como um emulgente), desejavelmente, ela compreende uma mistura de pelo menos um emulsificante com uma gordura ou um óleo ou com uma gordura e um óleo. Em uma modalidade particular, um emulsificante hidrofílico é incluído junto com um emulsificante lipofílico que atua como

um estabilizante. Juntos, o(s) emulsificante(s), com ou sem estabilizante(s), compõe(m) a cera de emulsificação e a cera, junto com o óleo e gordura compõem a base para pomada de emulsificação a qual forma a fase dispersa oleosa das formulações em creme.

5 Se desejado, a fase aquosa da base para creme pode incluir, por exemplo, pelo menos 30% peso/peso de um álcool poliídrico, isto é, um álcool tendo dois ou mais grupos hidróxi, tais como propileno glicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol e polietileno glicol (incluindo PEG 400) e misturas dos mesmos. As formulações tópicas podem, desejavelmente, incluir 10 um composto que intensifica a absorção ou penetração do ingrediente ativo através da pele ou outras áreas afetadas.

A escolha de óleos ou gorduras adequadas para uma composição é baseada na obtenção das propriedades desejadas. Assim, um creme seria, de preferência, um produto não gorduroso, que não mancha e lavável 15 com consistência adequada para evitar vazamento de tubos ou outros recipientes. Alquil ésteres mono- ou dibásicos de cadeia reta ou ramificada, tais como miristato de diisopropila, oleato de decila, palmitato de isopropila, esteatato de butila, palmitato de 2-etilhexila ou uma mistura de ésteres com cadeia ramificada conhecida como Crodamol CAP podem ser usados. Esses 20 podem ser usados sozinhos ou em combinação, dependendo das propriedades requeridas. Alternativamente, lipídios de elevado ponto de fusão, tais como parafina macia branca e/ou parafina líquida ou outros óleos minerais podem ser usados.

Composições farmacêuticas adequadas para administrações 25 retais ou vaginais significam formulações que estão em uma forma adequada a ser administrada retal ou vaginalmente a um paciente a um paciente e contendo pelo menos um composto da invenção. Supositórios são uma forma particular para tais formulações que podem ser preparadas através de mistura dos compostos da presente invenção com excipientes ou veículos 30 não-irritantes adequados, tais como manteiga de cacau, polietileno glicol ou uma cera para supositório, a qual é sólida em temperaturas comuns, mas líquidos na temperatura corporal e, portanto, derreterão no reto ou cavidade

vaginal e liberarão o componente ativo.

- Composição farmacêutica administrada através de injeção pode ser através de injeção transmuscular, intravenosa, intraperitoneal e/ou subcutânea. As composições da presente invenção são formuladas em soluções líquidas, em particular em tampões fisiologicamente compatíveis, tais como solução de Hank ou solução de Ringer. Além disso, as composições podem ser formuladas na forma sólida e redissolvidas ou suspensas imediatamente antes de uso. Formas liofilizadas são também incluídas. As formulações são estéreis e incluem emulsões, suspensões, soluções para injeção aquosa e não-aquosa, as quais podem conter agentes de suspensão e agentes de espessamento e antioxidantes, tampões, bacteriostáticos e solutos, os quais tornam a formulação isotônica e têm um pH adequadamente ajustado, com o sangue do recipiente pretendido.

A composição farmacêutica da presente invenção adequada para administração nasal ou através de inalação significa composições que estão em uma forma adequada para ser administrada nasalmente ou através de inalação a um paciente. A composição pode conter um veículo e em uma forma em pó, tendo um tamanho de partícula, por exemplo, na faixa de 1 a 500 micrões (incluindo tamanhos de partícula em uma faixa entre 20 e 500 micrões em incrementos de 5 micrões, tal como 30 micrões, 35 micrões, etc.). Composições adequadas em que o veículo é um líquido, para administração, por exemplo, como um spray nasal ou como gotas nasais, incluem soluções aquosas ou oleosas do ingrediente ativo. Composições adequadas para administração por aerossol podem ser preparadas de acordo com métodos convencionais e podem ser distribuídas com outros agentes terapêuticos. Inaladores de dose medida são úteis para administração de composições de acordo com a invenção para terapia por inalação.

Níveis reais de dosagem do(s) ingrediente(s) ativo(s) nas composições da invenção podem ser variados a fim de obter uma quantidade do(s) ingrediente(s) ativo(s) que é eficaz para obter uma resposta terapêutica desejada para uma composição e método de administração em particular para um paciente. Um nível de dosagem selecionado para qualquer paciente

em particular, portanto, depende de uma variedade de fatores, incluindo o efeito terapêutico desejado, via de administração, a duração de tratamento desejada a etiologia e gravidade da doença, a condição do paciente, peso, sexo, dieta e idade, o tipo de potência de cada ingrediente ativo, taxas de absorção, metabolismo e/ou excreção e outros fatores.

A dose total diária dos compostos da presente invenção administrada a um paciente em uma única ou em doses divididas pode estar em quantidades, por exemplo, de cerca de 0,001 a cerca de 100 mg/kg de peso corporal diariamente e, de preferência, 0,01 a 10 mg/kg/dia. Por exemplo, 10 em um adulto, as doses são geralmente de cerca de 0,01 a cerca de 100, de preferência cerca de 0,001 a cerca de 10 mg/kg de peso corporal por dia por inalação, de cerca de 0,01 a cerca de 100, de preferência, 0,1 a 70, mais especialmente 0,5 a 10 mg/kg de peso corporal por dia através de administração oral e de cerca de 0,1 a cerca de 50, de preferência 0,01 a 10 mg/kg 15 de peso corporal por dia através de administração intravenosa. O percentual de ingrediente ativo em uma composição pode ser variado, embora ele constitua uma proporção de modo que uma dosagem adequada seja obtida. Composições em dosagem unitária podem conter tais quantidades de tais submúltiplos das mesmas a serem usadas para compor a dose diária. Obviamente, várias formas de dosagem unitária podem ser administradas em torno do mesmo tempo. Uma dosagem pode ser administrada tão freqüentemente quanto necessário de forma a obter o efeito terapêutico desejado. Alguns pacientes podem responder rapidamente a uma dose maior ou menor e podem encontrar doses de manutenção muito mais fracas adequadas. 20 Para outros pacientes, pode ser necessário ter tratamentos a longo prazo na taxa de 1 a 4 doses por dia de acordo com os requisitos fisiológicos de cada paciente em particular. Isto é, para outros pacientes, será necessário prescrever não mais do que uma ou duas doses por dia.

As formulações podem ser preparadas em uma forma de dosagem unitária através de qualquer um dos métodos bem conhecidos na técnica de farmácia. Tais métodos incluem a etapa de manter em associação o ingrediente ativo com o veículo que constitui um ou mais ingredientes aces-

sórios. Em geral, as formulações são preparadas mantendo em associação uniforme e íntima o ingrediente ativo com veículos líquidos ou veículos sólidos finamente divididos ou ambos e, então, se necessário, formatação do produto.

5 As formulações podem ser apresentadas em recipientes com doses múltiplas ou doses unitárias, por exemplo, ampolas e frascos vedados com rolhas elastoméricas e podem ser armazenadas em uma condição seca-congelada (lioofilizada) requerendo apenas a adição de um veículo líquido estéril, por exemplo, água para injeção, imediatamente antes de uso. Soluções e suspensões para injeção extemporânea podem ser preparadas a partir de composições estéreis, grânulos e comprimidos do tipo previamente descrito.

10

15 Compostos da invenção podem ser preparados aplicando ou adaptando métodos conhecidos pelo qual entenda-se métodos usados até agora ou descritos na literatura, por exemplo, aqueles descritos por R.C. Larock in Comprehensive Organic Transformations, VCH publishers, 1989.

De acordo com uma outra característica da invenção, sais de adição de ácido dos compostos da presente invenção podem ser preparados através de reação da base livre com o ácido apropriado, aplicando ou adaptando métodos conhecidos. Por exemplo, os sais de adição de ácido dos compostos da presente invenção podem ser preparados através de dissolução da base livre em água ou solução alcoólica aquosa ou outros solventes adequados contendo o ácido apropriado e isolamento do sal através de evaporação da solução ou através de reação da base livre e ácido em um solvente orgânico, caso no qual o sal se separa diretamente ou pode ser obtido através de concentração da solução.

20

25

Os sais de adição de ácido dos compostos da presente invenção podem ser regenerados a partir dos sais aplicando ou adaptando métodos conhecidos. Por exemplo, compostos precursores da invenção podem ser regenerados a partir dos seus sais de adição de ácido através de tratamento com um álcali, por exemplo, solução aquosa de bicarbonato de sódio ou solução aquosa de amônia.

Os compostos da presente invenção podem ser regenerados a partir dos seus sais de adição de base aplicando ou adaptando métodos conhecidos. Por exemplo, compostos precursores da invenção podem ser regenerados a partir de seus sais de adição de base através de tratamento com um ácido, por exemplo, ácido clorídrico.

Compostos da presente invenção podem, convenientemente, ser preparados ou formados durante o processo da invenção como solvatos (por exemplo, hidratos). Hidratos de compostos da presente invenção podem ser, convenientemente, preparados através de recristalização a partir de uma mistura de solvente aquoso/orgânico, usando solventes orgânicos tais como dioxano, THF ou MeOH.

De acordo com uma outra característica da invenção, sais de adição de base dos compostos da presente invenção podem ser preparados através de reação com a base apropriada, aplicando ou adaptando métodos conhecidos. Por exemplo, os sais de adição de base dos compostos da presente invenção podem ser preparados através de dissolução do ácido livre em água ou solução alcoólica aquosa ou outros solventes adequados contendo a base apropriada e isolamento do sal através de evaporação da solução ou através de reação do ácido e base livre em um solvente orgânico, caso no qual o sal se separa diretamente ou pode ser obtido através de concentração da solução.

Os materiais de partida e intermediários podem ser preparados através dos métodos descritos pedidos no presente pedido ou adaptando métodos conhecidos.

Os compostos da invenção, seus métodos de preparo e sua atividade biológica aparecerão mais claramente a partir de exame dos EXEMPLOS a seguir que são apresentados como uma ilustração apenas e não devem ser considerados como limitando o escopo da invenção. Compostos da invenção são identificados, por exemplo, através dos seguintes métodos analíticos.

Experimentos de Cromatografia de Líquido de Alta Pressão - Espectrometria de Massa (LCMS) para determinar os tempos de retenção

(R_T) e íons de massa associados são realizados usando um dos seguintes métodos.

Os Espectros de Massa (MS) são registrados usando um Micromass LCT. O método é ionização por eletropulverização positiva, explorando massa m/z de 100 a 1000. Cromatografia de líquido é realizada sobre um Hewlett Packard 1100 Series Binary Pump & Degasser; fase estacionária: coluna Phenomenex Synergi 2 \square Hidro-RP 20 X 4,0 mm, fase móvel: A = ácido fórmico a 0,1% (FA) em água, B = FA a 0,1% em MeCN. Volume de injeção de 5 μ L através do CTC Analytical PAL System. Fluxo é de 1 mL/minuto. Gradiente é 10% de B a 90% de B em 3 minutos e 90% de B a 100% de B em 2 minutos. Detectores auxiliares são: detector de UV Hewlett Packard 1100 Series, comprimento de onda = 220 nm e detector de temperatura Sedere SEDEX 75 Evaporative Light Scattering (ELS) = 46 °C, pressão de N₂ = 0,4 mPa (4 bar).

Os espectros de ressonância magnética nuclear a 300MHz ¹H (RMN) são registrados em temperatura ambiente usando um espetrômetro Varian Mercury (300 MHz) com uma sonda ASW de 5 mm. Na RMN os desvios químicos (δ) são indicados em partes por milhão (ppm) com referência ao tetrametil-silano (TMS) como o padrão interno.

Conforme usado nos EXEMPLOS e preparados que seguem, bem como no resto do pedido, os termos usados aqui terão os significados indicados: "kg" se refere a quilogramas, "g" se refere a gramas, "mg" se refere a miligramas, " μ g" se refere a microgramas, "mol" se refere a moles, "mmol" se refere a milimoles, "M" se refere a molar, "mM" se refere a milimolar, " μ M" se refere a micromolar, "nM" se refere a nanomolar, "L" se refere a litros, "mL" ou "ml" se refere a mililitros, " μ L" se refere a microlitros, "°C" se refere a graus Celsius, "mp" ou "m.p." se refere a ponto de fusão, "bp" ou "b.p." se refere a ponto de ebulição, "mm of Hg" se refere a pressão em milímetros de mercúrio, "cm" se refere a centímetros, "nm" se refere a nanômetros, "abs." se refere a absoluto, "conc." se refere a concentrado, "c" se refere a concentração em g/mL, "rt" se refere a temperatura ambiente, "TLC" se refere a cromatografia em camada fina, "HPLC" se refere a cromatografia de

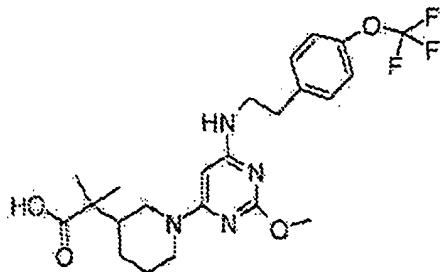
líquido de alta pressão, "i.p." se refere a intraperitonealmente, "i.v." se refere a intravenosamente, "s" = simples, "d" = dupla; "t" = tripla; "q" = quarteto; "m" = múltipla, "dd" = dupla de duplas; "br" = amplo, "LC" = cromatografia de líquido, "MS" = espectrometria de massa, "ESI/MS" = ionização por eletropul-

- 5 verização / espectrometria de massa, "R_T" = tempo de retenção, "M" = íon molecular, "PSI" = libras por polegada quadrada, "DMSO" = sulfóxido de dimetila, "DMF" = N,N-dimetilformamida, "CDI" = 1,1'-carbonildiimidazola, "DCM" ou "CH₂Cl₂" = diclorometano, "HCl" = ácido clorídrico, "SPA" = Ensaio de proximidade por cintilação, "ATTC" = American Type Culture Collection,
- 10 "FBS" = Soro bovino fetal, "MEM" = Meio mínimo essencial, "CPM" = Contagens por minuto, "EtOAc" = acetato de etila, "PBS" = Solução salina tampornado com fosfato, "TMD" = domínio transmembrana, "IBMX" = 3-isobutil-1-metilxantina, "cAMP" = monofosfato de adenosina cíclico, "IUPAC" = International Union of Pure and Applied Chemistry, "MHz" = megahertz, "PEG" =
- 15 polietileno glicol, "MeOH" = metanol, "N" = normalidade, "THF" = tetrahidrofurano, "h" = horas, "min" = minuto(s), "MeNH₂" = metil amina, "N₂" = gás nitrogênio, "O.D." = diâmetro externo, "MeCN" ou "CH₃CN" = acetonitrilo, "Et₂O" = etil éter, "Prep LC" = cromatografia de líquido "rápida" preparatória, "SPE" = extração em fase sólida, "K₂CO₃" = carbonato de potássio,
- 20 "Na₂CO₃" = carbonato de sódio, "pmol" = picomolar, "heptano" = n-heptano, resina "HMBA-AM" = resina de amino metil ácido 4-hidroximetilbenzóico, "PdCl₂(dppf)₂" = complexo de DCM/dicloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio (II), "~" = aproximadamente e "IC₅₀" = concentração do composto que produz 50% de inibição no ensaio SPA cAMP em células LS174 T humanas.

EXEMPLOS

Exemplo 1:

ácido 1-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metil-pirimidin-4-il}-pirrolidina-3-carboxílico

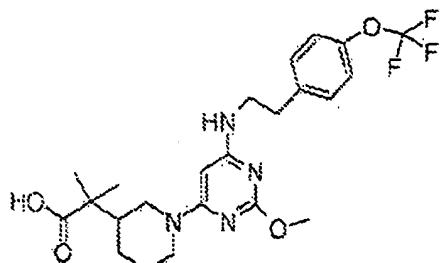


Etapa 1: uma solução de 4,6-dicloro-2-metóxipirimidina (0,7 g), 2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamina (0,74 g) e Na₂CO₃ (0,88 g) em EtOH (25 mL) é aquecida para 80 °C durante 3 horas e entornada em água (400 mL). O sólido resultante é filtrado e seco a ar para proporcionar (6-cloro-2-metóxi-pirimidin-4-il)-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etyl]-amina.

Etapa 2: em um tubo são combinados (6-cloro-2-metóxi-pirimidin-4-il)-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etyl]-amina (300 mg), cloridrato de ácido 3-pirrolidina carboxílico (341 mg), K₂CO₃ (373 mg) e 1-metil-2-pirrolidinona (5 mL). O tubo é vedado e aquecido para 140°C e agitado durante 16 horas. A mistura é deixada resfriar para a temperatura ambiente, diluída com água (60 mL) e acidificada usando HCl a 3M e extraída duas vezes com acetato de etila (60 mL). Os extratos orgânicos são combinados e secos sobre sulfato de magnésio, concentrados e purificados através de cromatografia sílica-gel (40 g) eluindo com MeOH a 0 a 20% em diclorometano para proporcionar ácido 1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etylamoно]-2-metil-pirimidin-4-il}-pirrolidina-3-carboxílico (190 mg) como um sólido. LCMS R_T = 2,22 minutos, MS: 411 (M+H). ¹H RMN [300 MHz, (CD₃)₂SO]: δ 7,57 (1H, s); 7,36 (2H, s); 6,77 (1H, s); 5,01 (1H, s); 3,72 (3H, s); 3,5 (6H, m); 3,12 (1H, m); 2,91 (2H, t); 2,09 (2H, m). IC₅₀ = 9 nM.

20 Exemplo 2:

ácido 2-(1-{2-Metóxi-6-[2-(4-trifluorometóxi-fenil)-etylamino]-pirimidin-4-il}-piperidin-3-il)-2-metil-propiônico



Etapa 1: uma mistura de etil éster de ácido pirid-3-ilacético (12,6 g) e ródio sob alumina (12,6 g) em etanol (200 mL) é colocada sob um misturador de Parr a 60°C e 60 PSI durante 16 horas. A suspensão é filtrada através de uma almofada de Celite. A almofada é lavada com etanol e o filtrado é concentrado para um volume de aproximadamente 50 mL e água (600 mL) é adicionada. A solução é extraída com EtOAc (3 X 100 mL). A camada orgânica combinada é lavada com salmoura, seca (Na_2SO_4), filtrada e evaporada *in vacuo*. O resíduo é dissolvido em THF (150 mL) e trietilamina (10,7 mL) é adicionada. A solução é esfriada para 0°C e cloroformato de benzila (11 mL) é adicionado gota a gota. A solução é agitada a 0°C durante duas horas. A solução é concentrada para um volume de aproximadamente 50 mL e água (600 mL) é adicionada. A solução é extraída com EtOAc (2 X 150 mL). A camada orgânica combinada é lavada com salmoura, seca (Na_2SO_4), filtrada e evaporada *in vacuo* para proporcionar benzil éster de ácido 3-etóxicarbonilmetil-piperidina-1-carboxílico (21,5 g), o qual é usado para a próxima etapa sem outra purificação. MS: 306 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,3 (m, 5H); 5,05 (s, 2H); 3,8-4,1 (m, 4H); 2,5-2,6 (m, 1H); 1,5-1,7 (m, 4H); 1-1,4 (m, 4H).

Etapa 2: a uma suspensão a 1M de *terc*-butóxido de potássio em THF (200 mL) a -78°C é adicionada uma solução de benzil éster de ácido 3-*etóxicarbonil*-metil-piperidina-1-carboxílico (21,5 g) em THF (25 mL) gota a gota durante dez minutos. Iodeto de metila (6,85 mL) é adicionado em uma porção. A suspensão é agitada a -78°C durante uma hora, a -40°C durante uma hora e deixada esfriar para a temperatura ambiente durante a noite. A suspensão é entornada em água (800 mL) e extraída com EtOAc (2 x 150 mL). A camada orgânica combinada é lavada com salmoura, seca (Na_2SO_4), filtrada e evaporada *in vacuo*. O resíduo é purificado através de cromatografia sílica-gel eluindo com heptano a 100% a EtOAc a 30% em heptano para proporcionar benzil éster de ácido 3-(1-*etóxicarbonil*-1-metil-etyl)-piperidina-1-carboxílico (151,1 g). MS: 334 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,3 (m, 5H); 5,05 (s, 2H); 3,8-4,1 (q, 2H); 2,5-2,6 (m, 1H); 1,5-1,7 (m, 4H); 1-1,4 (m, 4H); 1 (s, 6H).

Etapa 3: uma suspensão de benzil éster de ácido 3-(1-etoxicarbonil-1-metil-etil)-piperidina-1-carboxílico (3,3 g) e paládio a 10% sobre carbono (500 mg) em ácido acético glacial (2 mL) / metanol (200 mL) é colocada sobre um misturador de Parr a 50 PSI durante 90 minutos em temperatura ambiente. A suspensão é filtrada através de uma almofada de Celite. A almofada é lavada com metanol e o filtrado é concentrado para um volume de aproximadamente 50 mL. A solução de metanol é diluída com THF (50 mL) e solução aquosa de hidróxido de potássio a 2N (50 mL). A solução é agitada em temperatura ambiente durante 16 horas e concentrada para um volume de 70-80 mL *in vacuo*. A solução é resfriada para 5°C e HCl concentrado aquoso (8,5 mL) é lentamente adicionado. A solução é extraída com EtOAc (3 X 100 mL). A camada orgânica combinada é lavada com salmoura, seca (Na_2SO_4), filtrada e evaporada *in vacuo* para proporcionar ácido 2-metil-2-piperidin-3-il-propiônico (1,1 g), o qual é usado para a próxima etapa sem outra purificação. MS: 172 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,5 (m, 1H); 1,5-1,7 (m, 4H); 1-1,4 (m, 5H); 1 (s, 6H).

Etapa 4:

Método A. Uma solução de (4-trifluorometóxi-fenil)-acetonitrilo (5,05 g) em MeOH (75 mL) é saturada com gás amônia e tratada com Níquel de Raney em água (2 mL, 50%). A suspensão é colocada sobre um misturador de Parr a 50 PSI e 50°C durante 3 horas e filtrada através de celite. O filtrado é evaporado e o óleo residual é dividido entre água e acetato de etila. A fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O resíduo é dissolvido em MeOH e uma solução tratada com ácido clorídrico concentrado (1 mL) adicionada. A solução é evaporada *in vacuo* para um sólido, o qual é triturado com éter e seco a ar para proporcionar cloridrato de 2-(4-trifluorometóxi-fenil)-etilamina (5,15 g). MS: 206 (M+H), ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,2 (2H, m); 7,4 (2H, d, $J= 5$ Hz); 7,3 (2H, d, $J= 5$ Hz); 3-3,1 (2H, m); 2,9-3 (2H, m).

Método B. uma solução de 4- trifluorometóxi benzaldeído (1 g) e nitrometano (0,96 g) em ácido acético (10,6 mL) é tratada com acetato de amônia (1,01 g) é aquecida sob microondas para 150°C durante 15 minutos.

A mistura de reação é diluída com água e extraída três vezes com DCM (50 mL). Os extratos combinados são lavados seqüencialmente com hidróxido de sódio a 2N, água e salmoura, secos sobre sulfato de sódio e concentrados.

- 5 O resíduo é submetido à cromatografia em sílica-gel para proporcionar 4-trifluorometóxi-(2-nitro-vinil)-benzeno (1,23 g) como um sólido. Uma porção de 4-trifluorometóxi-(2-nitro-vinil)-benzeno (0,504 g) é hidrogenada com um balão de hidrogênio, Pd/C a 10% (115 mg) em MeOH (22 mL) contendo ácido clorídrico concentrado (0,27 mL) em temperatura ambiente durante 15 horas. A mistura é filtrada e o filtrado é concentrado para um sólido,
- 10 10 o qual é lavado com Et₂O a fim de obter cloridrato de 2-(4-trifluorometóxi-fenil)-etilamina (0,3 g) como um sólido. LC/MS: MS: 206 (M+H).

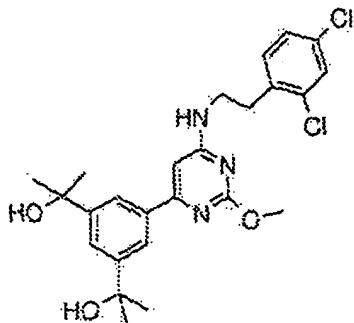
Etapa 5: Procedendo de uma maneira similar conforme o exemplo 1, etapa 1, mas usando 4,6-dicloro-2-metoxipirimidina (0,39 g), cloridrato de 2-(4-trifluorometóxi-fenil)-etilamina (0,38) e bicarbonato de sódio (0,74 g), 15 é preparada (6-cloro-2-metóxi-pirimidin-4-il)-[2-(4-trifluorometóxi-fenil)-etil]-amina (0,61 g). MS: 360 (M+H), ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,4 (2H, d, J=7 Hz); 7,3 (2H, d, J=7 Hz); 6,2 (1H, s); 3,8 (3H, s); 3,5-3,6 (2H, m); 2,8 (2H, t).

Etapa 6: Uma solução de ácido 2-metil-2-piperidin-3-il-propiônico (0,6 g), (6-cloro-2-metóxi-pirimidin-4-il)-[2-(4-trifluorometóxi-fenil)-etil]-amina (0,46 g) e K₂CO₃ (0,46 g) em 1-metilpirrolidin-2-oná (10 mL) é aquecida para 140 °C durante 16 horas. A solução é esfriada e entornada em água (200 mL). A solução aquosa é acidificada para um pH ~ 6 com ácido acético glacial e extraída com EtOAc (3 X 100 mL). A camada orgânica combinada é lavada com salmoura, seca (Na₂SO₄), filtrada e evaporada *in vacuo*. O resíduo é purificado através de cromatografia em sílica-gel eluindo com MeOH a 5% em EtOAc para proporcionar ácido 2-(1-{2-metóxi-6-[2-(4-trifluorometóxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-piperidin-3-il)-2-metil-propiônico (105 mg). MS: 483 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO- δ_6) δ 7,45 (d, J=3, 2H); 7,3 (d, J=3, 2H); 5,5 (s, 1H); 3,95 (s, 3H); 3,6 (m, 2H); 2,9 (t, 2H); 2,7 (m, 1H); 1,7-1,9 (m, 4H); 1,3-1,4 (m, 3H); 1,1 (d, J=3, 6H). IC₅₀ = 2 nM.

Exemplo 3:

2-[3-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-5-(1-hidróxi-1-

metil-etil)-fenil]-propan-2-ol

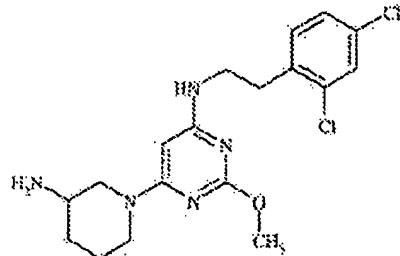


Etapa 1: Uma solução de isoftalato de dimetil-5-bromo (5 g) em THF (250 mL) é esfriada para -78°C e uma solução de brometo de metil magnésio a 3 M em éter (36,6 mL) é adicionada gota a gota, enquanto se mantém a temperatura abaixo de -70°C. A solução é agitada a -78°C durante 2 horas e deixada em temperatura ambiente durante a noite. A solução é diluída com éter (300 mL) e esfriada para 0°C. HCl aquoso a 1 N (100 mL) é adicionado gota a gota. A camada orgânica combinada é lavada com salmoura, seca (Na_2SO_4), filtrada e evaporada *in vacuo*. O resíduo é purificado através de cromatografia em sílica-gel eluindo com EtOAc a 60% em heptano para proporcionar 2-[3-bromo-5-(1-hidróxi-1-metil-etyl)-fenil]-propan-2-ol (4,1 g). MS: 272 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,5 (s, 1H); 7,4 (s, 2H); 5,15 (s, 2H); 1,4 (s, 12H).

Etapa 2: 2-[3-Bromo-5-(1-hidróxi-1-metil-etyl)-fenil]-propan-2-ol (1,08 g), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]-dioxaborolanil] (1,12 g), acetato de potássio (0,78 g) e $\text{PdCl}_2(\text{dpff})_2$ (42 mg) são suspensos em DMSO (20 mL) e desgasseificados durante 20 minutos. A suspensão é aquecida para 90 °C durante 16 horas. A solução é entornada em água (300 mL) e extraída com EtOAc (2 X 150 mL). A camada orgânica combinada é lavada com salmoura, seca (Na_2SO_4), filtrada e evaporada *in vacuo*. O resíduo é purificado através de cromatografia em sílica-gel eluindo com EtOAc a 50% em heptano para proporcionar 2-[3-(1-hidróxi-1-metil-etyl)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-propan-2-ol (0,9 g). MS: 285 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,5 (s, 1H); 7,2 (s, 2H); 5,15 (s, 2H); 1,6 (s, 12H); 1,4 (s, 12H).

Etapa 3: Uma solução de 2-[3-(1-hidróxi-1-metil-etil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-propan-2-ol (0,35 g), (6-cloro-2-metóxi-pirimidin-4-il)-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etyl]-amina (0,2 g), carbonato de célio (0,58 g) e tetraquis(trifenilfosfina) paládio (0) (41 mg) em 20 mL de água/80 mL de dimetóxietano é desgasseificada durante 20 minutos e aquecida para 90°C durante 16 horas. A solução é evaporada *in vacuo*. O resíduo é purificado através de cromatografia eluindo com EtOAc a 70% em heptano para proporcionar 2-[3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etylamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-5-(1-hidróxi-1-metil-etil)-fenil]-propan-2-ol (0,44 g). MS: 491 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,9 (s, 2H), 7,8 (s, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,2-7,3 (m, 2H); 6,5 (s, 1H); 3,95 (s, 3H); 3,85 (m, 2H); 3,1 (t, 2H); 1,6 (s, 12H). IC₅₀ = 730 nM.

Exemplo 4:
[6-(3-Amino-piperidin-1-il)-2-metóxi-pirimidin-4-il]-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etyl]-amina



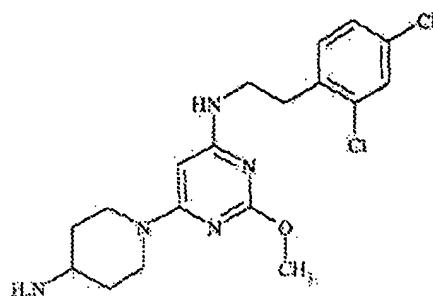
Etapa 1: Procedendo de uma maneira similar ao exemplo 1, etapa 2, mas substituindo 3-N-Boc-aminopiperidina (450 mg) por cloridrato de ácido 3-pirrolidina carboxílico e submetendo o produto de reação à cromatografia rápida em coluna sobre sílica-gel (40 g) eluindo com EtOAc em heptano a 20 a 50%, é preparado terc-butil éster de ácido (1-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etylamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il]-piperidin-3-il)-carbâmico (281 mg). ¹H RMN [300 MHz, (CD₃)₂SO]: δ 7,57 (1H, s); 7,36 (2H, s); 6,9 (2H, m); 5,29 (1H, s); 4 (2H, m); 3,71 (3H, s); 3,41 (5H, m); 2,91 (2H, t); 2,65 (2H, m); 1,82 (1H, s); 1,63 (1H, s); 1,39 (9H, s).

Etapa 2: Uma solução de terc-butil éster de ácido (1-[6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etylamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il]-piperidin-3-il)-carbâmico (234 mg) em diclorometano (4 mL) é tratada com ácido trifluor acético (4mL). A

mistura é agitada em temperatura ambiente durante 3 horas e concentrada *in vacuo*. O resíduo é dissolvido em solução saturada de bicarbonato de sódio (25 mL) e extraído duas vezes com acetato de etila (25 mL). Os extratos orgânicos são combinados, lavados com salmoura (20 mL) e secos sobre sulfato de magnésio, concentrados e purificados através de cromatografia em sílica-gel (12 g) eluindo com MeOH a 0 a 10% em diclorometano para proporcionar [6-(3-amino-piperidin-1-il)-2-metóxi-pirimidin-4-il]-[2-(2,4-diclorofenil)-etyl]-amina (157 mg) como um sólido. LCMS R_T = 1,77 minutos, MS: 396 ($M+H$). 1H RMN [300 MHz, $(CD_3)_2SO$]: δ 7,59 (1H, s); 7,36 (2H, s); 6,86 (2H, m); 5,93 (1H, b); 5,29 (1H, s); 4,16 (2H, d); 3,82 (2H, d); 3,73 (3H, s); 3,41 (4H, m); 2,91 (4H, m); 1,91 (1H, m); 1,69 (1H, m); 1,41 (2H, m); 1,23 (1H, s). IC_{50} = 985 nM.

Exemplo 5:

15 (a) [6-(4-Amino-piperidin-1-il)-2-metóxi-pirimidin-4-il]-[2-(2,4-diclorofenil)-etyl]-amina



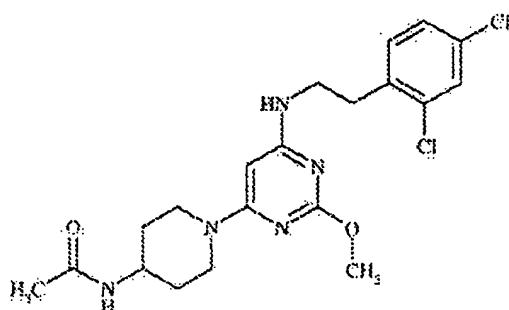
Etapa 1: Procedendo de uma maneira similar ao exemplo 1, etapa 2, mas substituindo 4-N-Boc-aminopiperidina (450 mg) por cloridrato de ácido 3-pirrolidina carboxílico e submetendo o produto de reação à cromatografia rápida em coluna sobre sílica-gel (40 g) eluindo com EtOAc a 0 a 40% em heptano, é preparado terc-butil éster de ácido (1-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-ethylamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il)-carbâmico (320 mg).

25 Etapa 2: Uma solução de terc-butil éster de ácido ((1-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-ethylamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il)-carbâmico (300 mg) em DCM (5 mL) é tratada com trietyl-silano (194 μ L), seguido pela adição de ácido trifluoroacético (106 μ L). A mistura é agitada em temperatura ambiente durante 20 horas e concentrada *in vacuo*. O resíduo é dissolvido

em solução saturada de bicarbonato de sódio (30 mL) e extraído duas vezes com acetato de etila (30 mL). Os extratos orgânicos são combinados, lavados com salmoura (20 mL) e secos sobre sulfato de magnésio e concentrados para proporcionar [6-(3-amino-piperidin-1-il)-2-metóxi-pirimidin-4-il]-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etyl]-amina (230 mg) como um sólido.

5 (b) N-(1-[6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etyl]amino]-2-metóxi-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il)-acetamida

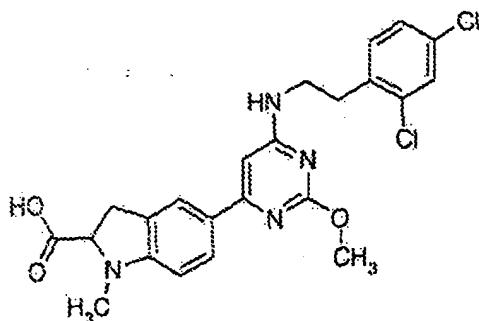
(b) N-(1-[6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etyl]amino]-2-metóxi-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il)-acetamida



A uma mistura de [6-(3-amino-piperidin-1-il)-2-metóxi-pirimidin-4-il]-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etyl]-amina (190 mg), trietilamina (134 µL, 0,96 mmol) 10 e N,N-dimetilaminopiridina (6 mg) em tetrahidrofurano (6 mL) é adicionado cloreto de acetila (41 µL, 0,58 mmol). A mistura de reação é agitada durante 17 horas, resfriada rapidamente com a adição de água (20 mL) e extraída duas vezes com acetato de etila (25 mL). Os extratos orgânicos são combinados, secos sobre sulfato de magnésio, concentrados e purificados através 15 de cromatografia em sílica-gel (12 g) eluindo com MeOH a 0 a 12% em CH₂Cl₂ para proporcionar N-(1-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etyl]amino]-2-metóxi-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il)-acetamida (48 mg) como um sólido. LCMS R_T = 1,9 minutos, MS: 438 (M+H). ¹H RMN [300 MHz, (CD₃)₂SO]: δ 7,81 (1H, d); 7,59 (1H, s); 7,36 (2H, s); 6,79 (2H, m); 5,31 (1H, s); 4,07 (2H, m); 3,78 (1H, d); 3,71 (3H, s); 3,41 (2H, m); 2,91 (4H, m); 1,78 (3H, s); 1,73 (1H, m); 1,25 (4H m). IC₅₀ = 26 nM.

Exemplo 6:

ácido 5-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etyl]amino}-2-metóxi-pirimidin-4-il}-1-metil-2,3-diidro-1H-indol-2-carboxílico



Etapa 1. A uma mistura de etil-5-bromoindola-2-carboxilato (2,5 g) em DMF (20 mL) é adicionada uma solução de NaH a 60% (485 mg) em DMF (10 mL). A mistura resultante é agitada durante 15 minutos e iodometano (0,638 mL) é adicionado através de uma seringa. A mistura de reação é deixada agitar em temperatura ambiente durante 20 horas. Água é adicionada (200 mL) e a mistura é extraída duas vezes com acetato de etila (100 mL). Os extratos orgânicos são combinados, lavados com água (3 x 50 mL) e uma vez com salmoura (50 mL) e secos sobre sulfato de magnésio e concentrados para proporcionar etil éster de ácido 5-bromo-1-metil-1H-indol-2-carboxílico (1,28 g) como um sólido. ^1H RMN [300 MHz, CDCl_3]: δ 7,79 (1H, d); 7,41 (1H, dd); 7,27 (1H, t); 7,2 (1H, s); 4,39 (2H, q); 4,05 (3H, s); 1,41 (3H, t).

Etapa 2. A uma solução de etil éster de ácido 5-bromo-1-metil-1H-indol-2-carboxílico (1,28 g) em ácido trifluoroacético (10 mL), cianoborohidreto de sódio é adicionado (680 mg) a 0°C. A mistura de reação é deixada aquecer para a temperatura ambiente, agitada durante 20 horas e resfriada rapidamente com água (100 mL). A mistura é tornada básica com NaOH e extraída com Et_2O (3 x 50 mL). Os extratos orgânicos são combinados, lavados com salmoura (30 mL), secos sobre sulfato de magnésio, concentrados e purificados através de cromatografia em sílica-gel (34 g) eluindo com acetato de etila a 0 a 25% em heptano para proporcionar etil éster de ácido 5-bromo-1-metil-2,3-diidro-1H-indol-2-carboxílico (800 mg) como um sólido. ^1H RMN [300 MHz, CDCl_3]: δ 7,19 (1H, d); 7,21 (1H, s); 6,34 (1H, d); 4,25 (2H, qd); 4,06 (1H, t); 3,21 (2H, m); 2,82 (3H, s); 1,30 (3H, t).

Etapa 3. Uma mistura de etil éster de ácido 5-bromo-1-metil-2,3-diidro-1H-indol-2-carboxílico (800 mg), bis(pinacolato)diboro (1,5 g), acetato

de potássio (1,47 g) e PdCl₂(dppf)₂ (139 mg) em sulfóxido de dimetila (10 mL) é desgasseificada borbulhado nitrogênio durante 5 minutos. A mistura é aquecida para 90°C durante 4 horas. A mistura de reação é esfriada, diluída com água (75 mL) e acetato de etila (100 mL) é adicionado em carbono descolorizado. A mistura bifásica é filtrada através de celite e o filtrado é extraído duas vezes com EtOAc (50 mL). Os extratos orgânicos são combinados, lavados duas vezes com água (50 mL), uma vez com salmoura (30 mL), secos sobre sulfato de magnésio, concentrados e purificados através de cromatografia em sílica-gel (34 g) eluindo com acetato de etila 0 a 20% em heptano para proporcionar etil éster de ácido 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2,3-diidro-1H-indol-2-carboxílico (903 mg) como um sólido.

¹H RMN [300 MHz, (CD₃)₂SO]: δ 7,39 (1H, d); 7,28 (1H, s); 6,46 (1H, d); 4,18 (3H, m); 3,3 (1H, d); 2,97 (1H, m); 2,79 (3H, s); 1,24 (12H, s); 1,22 (3H, t).

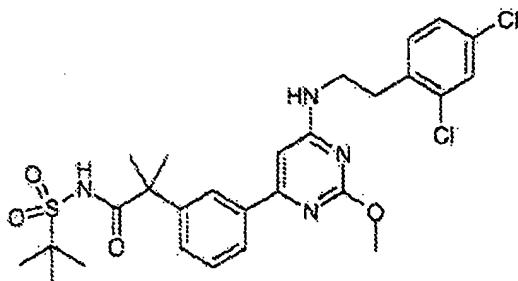
Etapa 4. Uma mistura de (6-cloro-2-metóxi-pirimidin-4-il)-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amina (200 mg), etil éster de ácido 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2,3-diidro-1H-indol-2-carboxílico (300 mg), Cs₂CO₃ (390 mg) e tetraquis(trifenilfosfina) paládio (35 mg) em água (0,4 mL) e etileno glicol dimetil éter (1,6 mL) é desgasseificada borbulhando nitrogênio durante 5 minutos e aquecida para 90°C durante 19 horas. A mistura de reação é esfriada, diluída com água (50 mL) e extraída duas vezes com acetato de etila (50 mL). Os extratos orgânicos são combinados, secos sobre sulfato de magnésio, concentrados e purificados através de cromatografia de sílica-gel (40 g) eluindo com acetato de etila em heptano a 0 a 40% para proporcionar etil éster de ácido 5-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-1-metil-2,3-diidro-1H-indol-2-carboxílico (110 mg) como um sólido. LCMS R_T = 5,57 minutos, MS: 501 (M+H). ¹H RMN [300 MHz, (CD₃)₂SO]: δ 7,72 (2H, m); 7,59 (1H, s); 7,37 (3H, s); 6,54 (1H, d); 6,42 (1H, s); 4,30 (1H, m); 4,17 (2H, qd); 3,84 (3H, s); 3,54 (2H, b); 3,41 (1H, m); 3,06 (1H, m); 2,97 (2H, t); 2,83 (3H, s); 1,23 (3H, t).

Etapa 5. Monohidrato de hidróxido de lítio (1,28 mmol) é adicionado a uma solução agitada de etil éster de ácido 5-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-1-metil-2,3-diidro-1H-indol-2-carboxílico

(0,43 mmol) em MeOH/H₂O (10 mL, 9:1). A mistura de reação é agitada durante a noite em temperatura ambiente. A reação é diluída com água e os voláteis são removidos *in vacuo*. O resíduo aquoso é extraído uma vez com Et₂O, acidificado (HCl a 1N) para um pH de 4 e extraído duas vezes com acetato de etila. A camada orgânica combinada é seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo* para proporcionar ácido 5-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-1-metil-2,3-diidro-1H-indola-2-carboxílico.

Exemplo 7:

- (a) [2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propionil]-amida de ácido 2-Metil-propano-2-sulfônico



- Etapa 1: A uma solução de LDA em THF/n-heptano/etilbenzeno (1,8 M, 17 mL) a 0°C é adicionada uma solução de ácido 2-(3-bromo-fenil)-propiônico (3 g) em THF (5 mL) gota a gota durante 15 minutos. A mistura é agitada durante 1 hora, seguido pela adição de iodeto de metila (4,93 g) em THF (5 mL) gota a gota durante 10 min. A mistura de reação é agitada durante 15 horas, resfriada rapidamente com ácido clorídrico a 2N, concentrada *in vacuo* e diluída com éter (150 mL). A camada de éter é lavada com ácido clorídrico a 2N e extraída três vezes com hidróxido de sódio a 2N (50 mL). As camadas de hidróxido de sódio combinadas são acidificadas com ácido clorídrico a 6 N para um pH ~ 1 e extraídas três vezes com éter (75 mL). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas sobre sulfato de sódio e concentradas a fim de obter ácido 2-(3-bromo-fenil)-2-metil-propiônico como um sólido (3,08 g), o qual é usado sem outra purificação. LC/MS: 243 (M+H)
- Etapa 2: A uma solução de ácido 2-(3-bromo-fenil)-2-metil-propiônico (2,18 mmols) em éter anídrico (20 mL) é adicionado *terc*-butil lítio

(1,7 M em pentano, 5,4 mL, 9,16 mmols) gota a gota a -78 °C e essa mistura é agitada durante 30 minutos e tratada com borato de tributila (2,34 mL, 8,72 mmols). A mistura de reação é deixada aquecer para a temperatura ambiente, agitada durante 15 horas, diluída com éter e resfriada rapidamente com 5 H_3PO_4 a 1 M. Apos agitação durante 30 minutos, a camada de éter é separada e extraída com hidróxido de sódio aquoso a 2 N (3 x 20 mL). Os extractos de hidróxido de sódio combinados são acidificados com ácido clorídrico a 6 N para um pH ~ 1 e extraídos três vezes com éter (50 mL). Os extractos orgânicos combinados são lavados com salmoura, secos sobre sulfato de 10 sódio e concentrados a fim de obter ácido borônico 3-(1-carbóxi-1-metil-etil)-fenila, o qual é usado sem outra purificação.

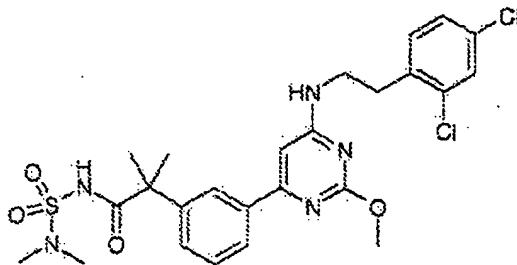
Etapa 3: Uma solução de (6-cloro-2-metóxi-pirimidin-4-il)-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etyl]-amina (0,51 mmol) e ácido borônico 3-(1-carbóxi-1-metil-etyl)-fenila (0,61 mmol) em MeCN (2,5 mL) e solução aquosa de Na_2CO_3 15 (0,4 M, 2,5 mL) é desgasseificada com nitrogênio durante 5 minutos antes da adição de tetraquis(trifenilfosfina) paládio (0) (29,5 mg). O vaso de reação é vedado e aquecido sob microondas para 130°C durante 30 minutos. À mistura de reação são adicionados 2 mL de água, o pH é ajustado para ~ 7 usando ácido clorídrico aquoso a 2 N e essa mistura é extraída três vezes 20 com EtOAc (30 mL). Os extractos combinados são lavados com salmoura, secos sobre sulfato de sódio e concentrados. O óleo resultante é submetido à cromatografia em sílica-gel eluindo com MeOH em DCM a 0 a 7% para proporcionar ácido 2-(3-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etylamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il]-fenil)-2-metil-propiônico (205 mg) como um sólido. LC/MS: $R_T = 2,39$ 25 minutos, MS: 460,2 ($M+H$). ^1H RMN [300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ 12,38 (1H, s), 7,36 - 8 (7H, m), 6,58 (1H, s), 3,84 (3H, s), 3,58 (2H, m), 2,98 (2H, m), 1,54 (6H, s).

Etapa 4: cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etylcarbodiimida (0,23 mmol) é adicionado a uma solução agitada esfriada de ácido 2-(3-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etylamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il]-fenil)-2-metil-propiônico (0,22 mmol), *terc*-butil-sulfonamida (0,23 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (0,22 mmol) em DCM seco sob atmosfera de nitrogênio. O banho de gelo é

removido e a mistura de reação é agitada durante a noite a 60°C. Os voláteis são removidos sob pressão reduzida, o resíduo é dissolvido em acetato de etila, lavado com HCl a 0,1 N, salmoura e água, seco sobre sulfato de sódio, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo bruto é purificado

- 5 através de cromatografia (coluna empacotada em SiO₂) eluindo com EtOAc / DCM para proporcionar [2-(3-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propionil]-amida de ácido 2-metil-propano-2-sulfônico (25 mg). LCMS: R_T = 2,67 minutos, MS: 579, 581 (M+H). IC₅₀ = 2 nM.

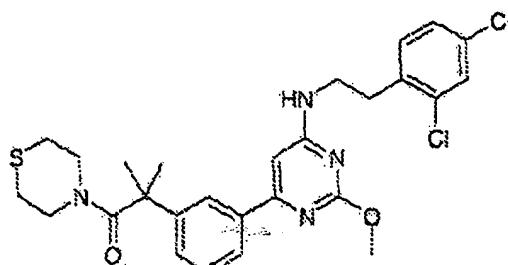
- (b) [2-(3-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propionil]-amida de ácido N,N-dimetilamida-2-sulfônico



Procedendo de uma maneira similar conforme o exemplo 7(a), etapa 4, mas substituindo N,N-dimetil sulfamida por *terc*-butil-sulfonamida, é preparada [2-(3-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-fe- nil)-2-metil-propionil]-amida de ácido N,N-dimetilamida-2-sulfônico (185 mg).

- 15 LCMS: R_T = 2,26 minutos, MS: 566, 568 (M+H).

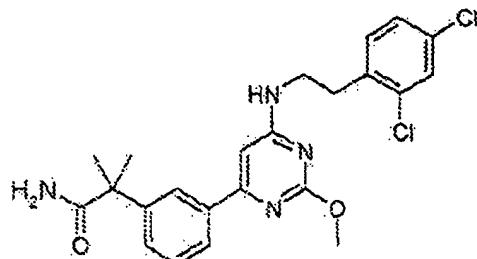
- (c) 2-(3-[6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-1-tiomorfolin-4-il-propan-1-on



- Procedendo de uma maneira similar conforme o exemplo 7(a), etapa 4, mas substituindo tiomorfolina por *terc*-butil-sulfonamida, é preparada 2-(3-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-me- til-1-tiomorfolin-4-il-propan-1-on (120 mg). LCMS: R_T = 2,68 minutos, MS:

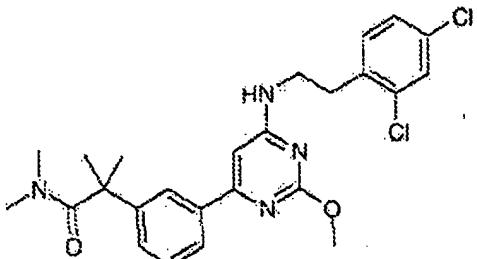
545, 547 (M+H). IC₅₀ = 383 nM

(d) 2-(3-[6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il]-fenil)-isobutiramida



Procedendo de uma maneira similar conforme o exemplo 7(a), 5 etapa 4, mas substituindo bicarbonato de amônia por *terc*-butil-sulfonamida, é preparada 2-(3-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il]-fenil)-isobutiramida (120 mg). LCMS: R_T = 2,01 minutos, MS: 459, 461 (M+H).

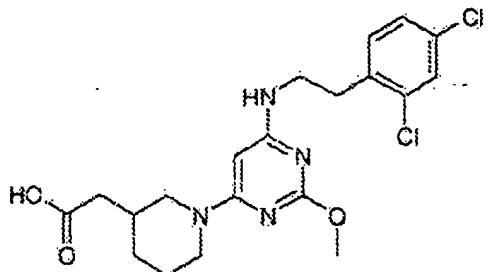
10 (e) 2-(3-[6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il]-fenil)-N,N-dimetil-isobutiramida



Procedendo de uma maneira similar conforme o exemplo 7(a), 15 etapa 4, mas substituindo dimetilamina por *terc*-butil-sulfonamida, é preparada 2-(3-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il]-fenil)-N,N-dimetil-isobutiramida (186 mg). LCMS: R_T = 2,44 minutos, MS: 487, 489 (M+H).

Exemplo 8:

ácido (1-[6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il]-piperidin-3-il)-acético

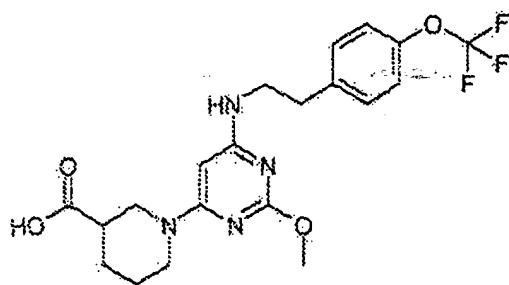


Etapa 1: Uma solução de (6-cloro-2-metóxi-pirimidin-4-il)-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etyl]-amina (3 mmoles), etil éster de ácido piperidina acético (7,5 mmoles) e K₂CO₃ (9 mmoles) em 1-metil-2-pirrolidinona (10 mL) é agitada durante a noite a 145 °C. A reação é esfriada para a temperatura ambiente, 5 diluída com água (60 mL) e extraída duas vezes com DCM. A camada aquosa é lentamente acidificada com ácido clorídrico a 1N para um pH de 4 enquanto é vigorosamente agitada e a agitação é continuada durante 1,5 horas. O precipitado formado é filtrado por sucção e seco a ar para proporcionar etil éster de ácido (1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etylamino]-2-metóxi-pirimidin-10 4-il}-piperidin-3-il)- acético (1,42 g). LCMS: R_T = 2,35 minutos, MS: 467, 469 (M+H).

Etapa 2: Monohidrato hidróxido de lítio (54 mg) é adicionado a uma solução agitada de etil éster de ácido (1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etylamin-15 o]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-piperidin-3-il)- acético (0,2 g) em MeOH/H₂O (10 mL, 9:1). A mistura de reação é agitada durante a noite em temperatura ambiente. A reação é diluída com água e os voláteis são removidos *in vacuo*. O resíduo aquoso é extraído uma vez com Et₂O, acidificado (1N, HCl) para um pH de 4 e extraído duas vezes com acetato de etila. A camada orgânica combinada é seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo* para proporcionar ácido 20 (1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etylamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-piperidin-3-il)-acético (180 mg). LCMS: R_T = 2,08 minutos, MS: 439, 441 (M+H). IC₅₀ = 0,5 nM.

Exemplo 9:

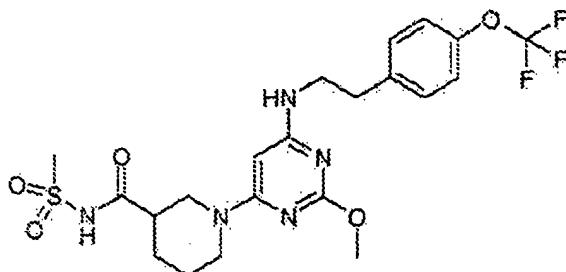
ácido 1-{2-Metóxi-6-[2-(4-trifluorometóxi-fenil)-etylamino]-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxílico
25



- Uma solução de (6-cloro-2-metóxi-pirimidin-4-il)-[2-(4-trifluorometóxi-fenil)-etil]-amina (1 g), ácido nipecótico (0,93 g) e K_2CO_3 (1,19 g) em 1-metil-2-pirrolidinona (10 mL) é agitada durante a noite a 145°C. A reação é esfriada para a temperatura ambiente, diluída com água (60 mL) e extraída
- 5 duas vezes com diclorometano. A camada aquosa é lentamente acidificada com ácido clorídrico a 1N para um pH de 4 enquanto é vigorosamente agitada e a agitação é continuada durante 1,5 horas. O precipitado formado é filtrado por sucção e seco a ar para proporcionar ácido 1-{2-metóxi-6-[2-(4-trifluorometóxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxílico como um
- 10 pó (0,99 g). LCMS: R_T = 2,07 minutos, MS: 441 ($M+H$). IC_{50} = 9 nM

Exemplo 10:

N-(1-{2-Metóxi-6-[2-(4-trifluorometóxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-metano-sulfonamida

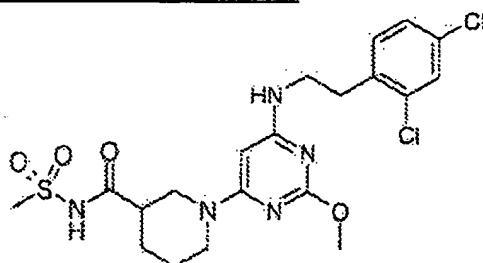


- Cloridrato N-(3-dimetilaminopropil)-N-etylcarbodiimida (68 mg) é adicionado a uma solução agitada esfriada de ácido 1-{2-metóxi-6-[2-(4-trifluorometóxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxílico (150 mg), metanossulfonamida (48,6 mg) e 4-dimetilaminopiridina (50 mg) em DCM seco sob N_2 . O banho de gelo é removido e a mistura de reação é agitada durante a noite, enquanto se aquece para a temperatura ambiente. A mistura
- 15 é concentrada *in vacuo*. O resíduo é dissolvido em acetato de etila, lavado com HCl a 0,1N, salmoura e água, seco (Na_2SO_4), filtrado e concentrado. O
- 20

resíduo é purificado através de cromatografia (coluna empacotada em SiO₂) eluindo com EtOAc/DCM para proporcionar N-(1-{2-Metóxi-6-[2-(4-trifluorometóxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-metanossulfonamida (65 mg). LCMS: R_T = 2,09 minutos, MS: 518 (M+H). IC₅₀ = 22 nM.

5 Exemplo 11:

- (a) N-(1-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-metanossulfonamida



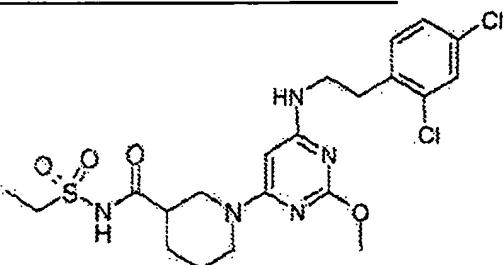
- Etapa 1: Em um tubo são combinados (6-cloro-2-metóxi-pirimidin-4-il)-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amina (200 mg), ácido nipecótico (194 mg), 10 K₂CO₃ (249 mg) e 1-metil-2-pirrolidinona (2,5 mL). O tubo é vedado e aquecido para 140°C e agitado durante 5 horas. A mistura é deixada esfriar para a temperatura ambiente, deixada descansar durante 12 horas, diluída com água (20 mL) e acidificada usando HCl aquoso a 3M. Um precipitado se forma e é coletado através de filtração e seco sob vácuo elevado para proporcionar ácido 1-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il]-piperidina-3-carboxílico (121 mg) como um sólido. LCMS R_T = 2,15 minutos, MS: 425 (M+H).

- Etapa 2: Cloridrato N-(3-dimetilaminopropil)-N-etylcarbodiimida (71 mg) é adicionado a uma solução agitada esfriada de ácido 1-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il]-piperidina-3-carboxílico (150 mg), metanossulfonamida (43,6 mg) e 4-dimetilaminopiridina (52 mg) em diclorometano seco sob N₂. O banho de gelo é removido e a mistura de reação é agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura é concentrada *in vacuo*. O resíduo é dissolvido em acetato de etila, lavado com HCl a 0,1N, salmoura e água, seco (Na₂SO₄), filtrado e concentrado. O bruto é purificado através de cromatografia (coluna empacotada em SiO₂) eluindo com EtOAc/DCM para proporcionar N-(1-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-me-

tóxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-metanossulfonamida (145 mg). LCMS:

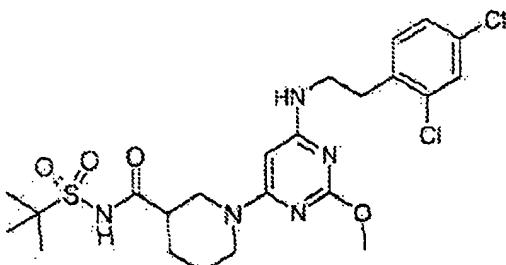
$R_T = 1,88$ minutos, MS: 502, 504 ($M+H$). $IC_{50} = 1$ nM.

- (b) (1-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-amida de ácido Etanossulfônico



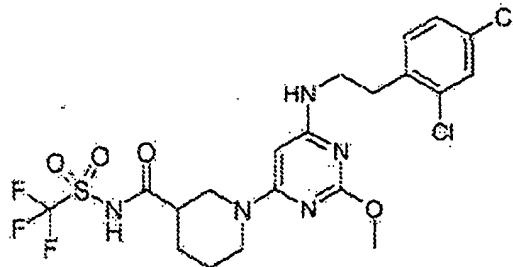
5 Procedendo de uma maneira similar conforme o exemplo 11(a), etapa 2, mas substituindo etanossulfonamida por metanossulfonamida, é preparada (1-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-amida de ácido etano-sulfônico (125 mg). LCMS: $R_T = 2,12$ minutos, MS: 516, 518 ($M+H$).

- 10 (c) (1-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-amida de ácido 2-Metil-propano-2-sulfônico



15 Procedendo de uma maneira similar conforme o exemplo 11(a), etapa 2, mas substituindo *terc*-butil-sulfonamida por metanossulfonamida, é preparado (1-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-amida de ácido 2-metil-propano-2-sulfônico (132 mg). LCMS: $R_T = 2,2$ minutos, MS: 544, 546 ($M+H$).

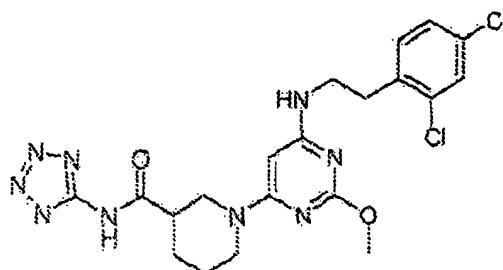
- (d) N-(1-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-C,C,C-trifluorometanossulfonamida



Procedendo de uma maneira similar conforme o exemplo 11(a), etapa 2, mas substituindo trifluorometil sulfonamida por metanossulfonamida, é preparado N-(1-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il]-piperidina-3-carbonil)-C,C,C-trifluorometanossulfonamida (257 mg). LCMS:

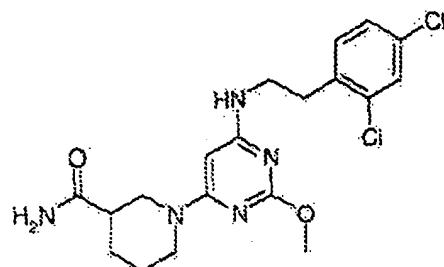
5 $R_T = 2,3$ minutos, MS: 556, 558 ($M+H$). $IC_{50} = 18$ nM.

(e) (1H-tetrazol-5-il)-amida de ácido 1-[6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il]-piperidina-3-carboxílico



Procedendo de uma maneira similar conforme o exemplo 11(a), etapa 2, mas substituindo 1H-tetrazol-5-ilamina por metanossulfonamida, é 10 preparado (1H-tetrazol-5-il)-amida de ácido 1-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il]-piperidina-3-carboxílico (15 mg). LCMS: $R_T = 1,81$ minutos, MS: 492, 494 ($M+H$). $IC_{50} = 4,4$ nM.

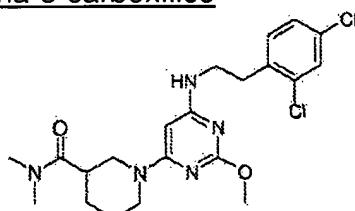
(f) amida de ácido 1-[6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il]-piperidina-3-carboxílico



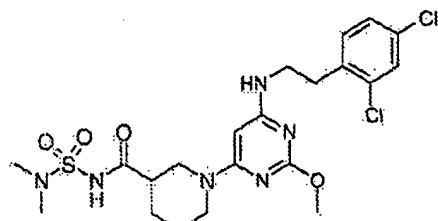
15 Cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etylcarbodiimida (0,23 mmol) é adicionado a uma solução agitada esfriada de ácido 1-[6-[2-(2,4-

dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxílico (0,22 mmol), etanossulfonamida (0,23 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (0,22 mmol) em diclorometano seco sob N₂. O banho de gelo é removido e a mistura de reação é agitada durante a noite a 60°C. A mistura é concentrada *in vacuo*.

- 5 O resíduo é dissolvido em acetato de etila, lavado com HCl a 0,1N, salmoura e água, seco (Na₂SO₄), filtrado e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado através de cromatografia (coluna empacotada em SiO₂) eluindo com EtOAc/DCM para proporcionar amida de ácido 1-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxílico
- 10 (75 mgs). LCMS: R_T = 1,77 minutos, MS: 424, 426 (M+H).
- (g) dimetilamida de ácido 1-[6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-me-
tóxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxílico



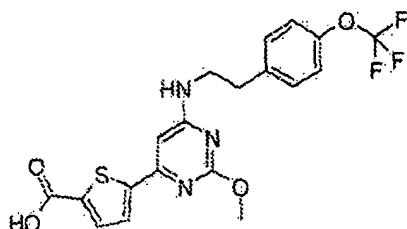
- Procedendo de uma maneira similar conforme o exemplo 11(a), etapa 2, mas substituindo dimetilamina por metanossulfonamida, é preparado dimetilamida de ácido 1-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxílico (65 mg). LCMS: R_T = 1,88 minutos, MS: 452, 454 (M+H).
- (h) 1-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxamida de ácido N,N-Dimetilamida-2-sulfônico



- 20 Procedendo de uma maneira similar conforme o exemplo 11(a), etapa 2, mas substituindo N,N-dimetil-sulfamida por metanossulfonamida, é preparado 1-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxamida de ácido N,N-dimetilamida-2-sulfônico (241 mgs). LCMS: R_T = 2,5 minutos, MS: 531, 533 (M+H), IC₅₀ = 14 nM.

Exemplo 12:

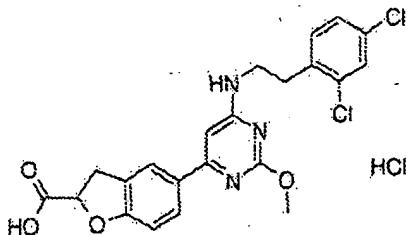
ácido 5-{2-Metóxi-6-[2-(4-trifluorometóxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-etilideno-2-carboxílico



- Etapa 1: ácido 5-(Dihidróxibutil)-2-tiofenocarboxílico (527 mg) e 5 2,2-dimetil-propâno-1,3-diol (361 mg) são agitados em temperatura ambiente em THF (10 mL) durante 19 horas e concentrados *in vacuo* para proporcionar ácido 5-(5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-etilideno-2-carboxílico (748 mg) como um sólido. LCMS: R_T = 1,15 minutos; ^1H RMN [300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ 13,15 (1H, s); 7,7 (1H, m); 7,45 (1H, m); 3,75 (4H, s); 0,95 (6H, s).
- 10 Etapa 2: Uma mistura de (6-cloro-2-metóxi-pirimidin-4-il)-[2-(4-trifluorometóxi-fenil)-etil]-amina (267 mg), ácido 5-(5,5-dimetil-[1,3,2] dioxaborinan-2-il)-tiofeno-2-carboxílico (277 mg), fluoreto de céssio (351 mg) e tetraquis(trifenilfosfina) paládio (71 mg) em água (1,6 mL) e etileno glicol dimetil éter (6,4 mL) é desgasseificada borbulhando nitrogênio durante 5 minutos e é aquecida a 85 °C durante 16 horas. A mistura de reação é esfriada, diluída com água (150 mL) e salmoura (25 mL) e extraída duas vezes com EtO-Ac (100 mL) e os extractos são concentrados *in vacuo*. O resíduo é submetido à cromatografia rápida em coluna de sílica (10 g) eluindo com MeOH em EtOAc a 0 a 5%. O sólido cristalino resultante é triturado com DCM (5 mL) e éter (5 mL) e seco para proporcionar ácido 5-{2-metóxi-6-[2-(4-trifluorometóxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico (42 mg) como um sólido. MS: 440; LCMS: R_T = 3,48 minutos; ^1H RMN [300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ 7,7 (3H, m); 7,35 (2H, m); 7,25 (2H, m), 6,6 (1H, s); 3,85 (3H, s); 2,55 (2H, m); 1,9 (2H, t, $J=7\text{Hz}$). $\text{IC}_{50} = 2 \text{ nM}$.

Exemplo 13:

Cloridrato de ácido 5-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-2,3-diidro-benzofuran-2-carboxílico



- Etapa 1: A uma solução de ácido 2,3-diidro-benzofuran-2-carboxílico (510 mg) em ácido acético glacial (4 mL) é adicionado bromo (497 mg) gota a gota. Após 16 horas, a reação é resfriada rapidamente com água (100 mL) e bissulfato de sódio (1 g) adicionado e extraída duas vezes com EtOAc (100 mL). Os extratos são concentrados *in vacuo* e secos sob vácuo elevado para proporcionar ácido 5-bromo-2,3-diidro-benzofuran-2-carboxílico (811 mg) como um sólido. MS: 241 (M+H), ¹H RMN [300 MHz, (CD₃)₂SO]: δ 13,05 (1H, s); 7,4 (1H, s); 7,25 (1H, d); 6,8 (1H, m); 5,25 (1H, q), 3,55 (1H, dd); 3,25 (1H, m).
- Etapa 2: Uma mistura de ácido 5-bromo-2,3-diidro-benzofuran-2-carboxílico (0,74 g), *bis*(pinacolato)diboro (1,51 g), acetato de potássio (1,47 g, 15 mmoles) e PdCl₂(dppf)₂ (115 mg, 0,14 mmol) em sulfóxido de dimetila (10 mL) é desgasseificada borbulhando nitrogênio durante 5 minutos. A mistura é aquecida para 90 °C durante 16 horas. A mistura de reação é esfriada, diluída com água (200 mL) e salmoura (25 mL) e filtrada através de celite, seguido por água (200 mL) e EtOAc (200 mL). O filtrado é extraído duas vezes com EtOAc (200 mL) e os extratos são concentrados *in vacuo*. O resíduo é submetido à cromatografia rápida em coluna de sílica (4 g) eluindo com EtOAc em heptano a 80 a 100% para proporcionar ácido 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2,3-diidro-benzofuran-2-carboxílico (715 mg) como um óleo. MS: 289 (M-H), ¹H RMN [300 MHz, (CD₃)₂SO]: δ 13,05 (1H, s); 7,5 (2H, m); 6,8 (1H, m); 5,2 (1H, m); 3,6 (1H, m); 3,3 (1H, m); 1,05 (12H, s).

- Etapa 3: Uma mistura de (6-cloro-2-metóxi-pirimidin-4-il)-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etyl]-amina (212 mg), ácido 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2,3-diidro-benzofuran-2-carboxílico (124 mg), carbonato de célio (414 mg) e tetraquis(trifenilfosfina) paládio (49 mg) em água (1,2 mL) e etile-

no glicol dimetil éter (4,8 mL) é desgasseificada borbulhando nitrogênio durante 5 minutos e é aquecida para 70 °C durante 64 horas. A mistura de reação é esfriada, diluída com água (150 mL) e salmoura (25 mL) e extraída duas vezes com EtOAc (150 mL) e os extratos são concentrados *in vacuo*. O resíduo é submetido à cromatografia rápida em coluna de sílica (4 g) eluindo com MeOH em EtOAc a 0 a 25% para proporcionar ácido 5-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il]-2,3-diidro-benzofuran-2-carboxílico (80 mg) como um óleo. MS: 460; LCMS: $R_T = 2,81$ minutos.

Etapa 4: Uma porção de ácido 5-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il]-2,3-diidro-benzofuran-2-carboxílico é submetida à cromatografia rápida em coluna de sílica (5 g) eluindo com MeOH em EtOAc a 0 a 25%. O produto é dissolvido em MeOH e tratado com cloreto de hidrogênio a 0,5 M em MeOH e concentrado *in vacuo*. O produto é dissolvido em THF (3 mL) e éter (10 mL) é adicionado. O precipitado é removido e seco para proporcionar cloridrato de ácido 5-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il]-2,3-diidro-benzofuran-2-carboxílico (20 mg) como um sólido. LCMS: $R_T = 2,79$ minutos; MS: 460, $IC_{50} = 2$ nM.

TESTAGEM FARMACOLÓGICA

Os efeitos inibidores dos compostos de acordo com a invenção são avaliados no ensaio funcional de DP humana. Um ensaio de cAMP é empregado usando a linhagem de célula humana LS174T, a qual expressa o receptor de DP endógena. O protocolo é similar àquele descrito anteriormente (Wright DH, Ford-Hutchinson AW, Chadee K, Metters KM. The human prostanoid DP receptor stimulates mucin secretion in LS174T cells, *Br J Pharmacol.* 131(8):1537-45 (2000)).

Protocolo para ensaio SPA cAMP em células LS174 T humanas

Materiais

- PGD2 (Cayman Chemical Cat#12010)
- IBMX (Sigma Cat# 5879)
- Sistema de ensaios de seleção direta cAMP SPA (Amersham código RPA 559)

- Lâminas para células com 96- cavidades (Wallac Cat# 1450-516)
- Contador de cintilação Wallac 1450 Microplate Trilux (PerkinElmer)
- 5 • Vedantes para lâmina
- Tubos de Eppendorf
- Solução salina tamponada com fosfato de Dulbecco (PBS) (Invitrogen Cat#14040-133)
- Água destilada
- 10 • turbilhonamento
- agitador magnético e barras de agitação

Preparo de Reagente:

Todos os reagentes deverão ser deixados equilibrar para a temperatura ambiente antes de reconstituição.

15 1X tampão de ensaio

Transferir os conteúdos da garrafa para um cilindro graduado de 500 mL através de lavagem repetida com água destilada. Ajustar o volume final para 500 mL com água destilada e misturar totalmente

Reagentes de Lise 1 e 2

20 Dissolver cada um dos reagentes de lise 1 e 2 em 200 mL de tampão de ensaio, respectivamente. Deixar em temperatura ambiente durante 20 minutos para dissolver.

Glóbulos de SPA anti-coelho

Adicionar 30 mL de tampão de lise 2 à garrafa. Agitar ligeiramente a garrafa durante 5 minutos.

Anti-soro

Adicionar 15 mL de tampão de lise 2 a cada frasco e misturar ligeiramente até que os conteúdos estejam completamente dissolvidos.

Rastreador (I^{125} -cAMP)

30 Adicionar 14 mL de tampão de lise 2 e misturar ligeiramente até que os conteúdos estejam completamente dissolvidos.

Preparo de imuno-reagente

- 1) Adicionar volumes iguais de rastreador, anti-soro e reagente SPA anti-coelho à garrafa, assegurando que um volume suficiente dessa mistura é preparado para o número desejado de cavidades ($150 \mu\text{L}/\text{cavidade}$).
- 5 2) Misturar totalmente
- 3) Essa solução de imunorreagente deverá ser recentemente preparada antes de cada ensaio e não reutilizada.

Padrão

- 10 1) Adicionar 1 mL de tampão de lise 1 e misturar ligeiramente até que os conteúdos estejam completamente dissolvidos.
- 2) A solução final contém cAMP em uma concentração de 512 pmoles/mL.
- 15 3) Rotular 7 tubos de polipropileno ou poliestireno, 0,2 pmoles, 0,4 pmoles, 0,8 pmoles, 1,6 pmoles, 3,2 pmoles, 6,4 pmoles e 12,8 pmoles.
- 4) Pipetar $500 \mu\text{L}$ de tampão de lise 1 em todos os tubos.
- 5) No tubo de 12,8 pmoles, pipetar $500 \mu\text{L}$ de padrão de estoque (512 pmoles/mL) e misturar totalmente. Transferir $500 \mu\text{L}$ do tubo de 12,8 pmoles para o tubo de 6,4 pmoles e misturar totalmente. Repetir essa diluição duplicada sucessivamente com os tubos restantes.
- 20 6) Transformar em alíquotas de $50 \mu\text{L}$ em duplicata a partir de cada diluição serial e padrão de estoque para dar origem a 8 níveis de padrão de cAMP oscilando de 0,2-25,6 pmoles de padrão

Tampão de diluição de composto

Adicionar $50 \mu\text{L}$ de IBMX a 1 mM em 100 mL de PBS, para fazer uma concentração final de $100 \mu\text{M}$ e submeter a ultra-som a 30°C durante 20 minutos.

30 Preparo de PGD2

Dissolver 1 mg de PGD2 (FW, 352.5) em $284 \mu\text{L}$ de DMSO para fazer uma solução de estoque a 10 mM e armazenar a 20°C . Antes de cada

ensaio, ela é recentemente preparada. Adicionar 3 μ L de solução de estoque a 10 mM a 20 mL de DMSO, misturar totalmente e transferir 10 mL para 40 mL de PBS.

Diluição de composto

- 5 A diluição de composto é realizada em um Biomex 2000 (Beckman) usando 11 pontos de DP do método 1_cAMP.

5 μ L de cada composto do estoque a 10 mM são transferidos para as cavidades de uma lâmina com 96 cavidades, respectivamente, conforme abaixo.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	1											
B	2											
C	3											
D	4											
E	5											
F	6											
G	7											
H	Referência											

- 10 Encher a lâmina com 45 μ L de DMSO, exceto a coluna 7, a qual é enchida com 28 μ L de DMSO. Pipetear a coluna 1 totalmente e transferir 12 μ L para a coluna 7 em paralelo. Realizar diluição serial a 1:10 da coluna 1 para a coluna 6 e da coluna 7 para a coluna 11 transferindo 5 μ L para 45 μ L de DMSO para fazer as seguintes concentrações:

Primeira Lâmina	Concentração final
Coluna 12	0
Coluna 11	0,03 μ M
Coluna 10	0,3 μ M
Coluna 9	3 μ M
Coluna 8	0,03 mM
Coluna 7	0,3 mM
Coluna 6	0,01 μ M
Coluna 5	0,1 μ M
Coluna 4	1 μ M
Coluna 3	0,01 mM
Coluna 2	0,1 mM
Coluna 1	1 mM

Encher uma nova lâmina com 96 cavidades com 247,5 µL de tampão de diluição de composto. Transferir 2,5 µL de compostos serialmente diluídos da lâmina acima para a nova lâmina (diluição a 1:100) como segue:

Primeira Lâmina	Segunda Lâmina	Concentração final
Coluna 12	Coluna 1	0
Coluna 6	Coluna 2	0,1 nM
Coluna 11	Coluna 3	0,3 nM
Coluna 5	Coluna 4	1 nM
Coluna 10	Coluna 5	3 nM
Coluna 4	Coluna 6	0,01 µM
Coluna 9	Coluna 7	0,03 µM
Coluna 3	Coluna 8	0,1 µM
Coluna 8	Coluna 9	0,3 µM
Coluna 2	Coluna 10	1 µM
Coluna 7	Coluna 11	3 µM
Coluna 1	Coluna 12	10 µM

5 Crescimento de célula

1. LS174 T é sempre crescida em MEM (ATCC Cat# 30-2003), FBS a 10% (ATCC Cat# 30-2020) e L-glutamina a 2 mM adicional, a 37 °C e 5% de CO₂,
2. Aquecer tripsina a 0,05% e Versine (Invitrogen Cat# 25300-054) em um banho de água a 37 °C .
3. Remover o meio de crescimento das células. As células no frasco T165 são lavadas duas vezes com 4 mL de tripsina, seguido por incubação a 37°C e 5% de CO₂ durante 3 minutos.
4. Adicionar 10 mL de meio e pipetar totalmente para separar as células e contar as células.
5. Manter a densidade celular a $2,25 \times 10^5$ células/ml e cultivar 200 µL de células/cavidade (45.000 células/ cavidade) em lâminas com 96 cavidades durante 1 dia antes do ensaio.

20 Procedimento do ensaio

Dia 1

Cultivar 45.000 célula/ cavidade em 200 μL de meio em lâminas com 96 cavidades. Incubar a lâmina de células a 37 °C, 5% de CO₂ e umidade de 95% durante a noite.

Dia 2

- 5 1. Realizar diluição de composto.
2. Preparar tampão de ensaio, tampão de lise 1 & 2, PGD₂ e padrão.
3. Aspirar o meio das células e adicionar 100 μL de solução de composto usando o protocolo para cAMP DP Zymark Sciclo-ne-ALH/FD.
- 10 4. Incubar as células a 37°C, 5% de CO₂ e umidade de 95% durante 15 minutos.
5. Adicionar 5 μL de PGD2 a 300 nM (concentração final de 20X 15 nM) em cada cavidade usando o protocolo para cAMP DP Zymark PGD2 e incubar as células a 37 °C, 5% de CO₂ e umidade de 95% durante 15 minutos adicionais.
- 15 6. Aspirar o meio das células e adicionar 50 μL de tampão de lise 1 usando o protocolo para lise de cAMP DP Zymark e incubar em temperatura ambiente com agitação durante 30 minutos.
- 20 7. Adicionar 150 μL de imuno-reagente às cavidades (um volume total de 200 $\mu\text{L}/\text{cavidade}$).
8. Vedar as lâminas e agitar durante 2 minutos, colocar na câmara do contador de cintilação μ para lâmina de microtulhação Wallac durante 16 horas.
- 25

Dia 3

Contar a quantidade de [¹²⁵I] cAMP durante 2 minutos em um contador de cintilação 1450 Trilux.

Processamento de dados

- 30 Ajustar a curva padrão de cAMP versus CPM.

Tabela 1. Dados típicos de ensaio para o padrão

cAMP (pmol/mL)	CPM	CPM média
0,2	5725	5769
0,4	5367	5259
0,8	4695	4796
1,6	4251	4178
3,2	3434	3429
6,4	2758	2716
12,8	2094	2054
25,6	1531	1573

As concentrações de cAMP (pmol/mL) de amostras desconhecidas são calculadas a partir de uma curva padrão de cAMP versus CPM. A inibição % é calculada usando a seguinte fórmula:

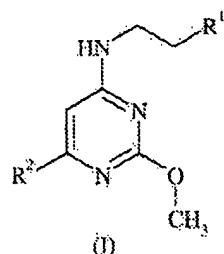
$$\text{Inibição \%} = \frac{(\text{pmol de controle} - \text{pmol de amostra}) \times 100}{\text{pmol de controle (células + PGD2 apenas)}}$$

5

A presente invenção pode ser concretizada em outras formas específicas sem se desviar do espírito ou atributos essenciais da mesma.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula (I):



em que:

- R¹ é 2,4-dicloro-fenila ou 4-trifluorometóxi-fenila e
5 quando R¹ é 2,4-dicloro-fenila, então, R² é 3-carbóxi-pirrolidinila,
3,5-di-(1-hidróxi-1-metil-etil)-fenila, 3-amino-piperidin-1-ila, 4-amino-piperidin-1-ila,
4-acetamida-piperidin-1-ila, 1-metil-2-carbóxi-2,3-diidro-1H-indol-5-ila,
3-(1-terc-butil-sulfonilaminocarbonil-1-metil-etil)-fenila, 3-(1-dimetilamino-sul-
fonilaminocarbonil-1-metil-etil)-fenila, 3-(1-tiomorfolin-4-ilcarbonil-1-metil-etil)-
10 fenila, 3-(1-aminocarbonil-1-metil-etil)-fenila, 3-(1-dimetilaminocarbonil-1-me-
til-etil)-fenila, 3-carboximetil-piperidin-1-ila, 3-metil-sulfonilaminocarbonil-pipe-
ridin-1-ila, 3-etil-sulfonilaminocarbonil-piperidin-1-ila, 3-terc-butil-sulfonilami-
nocarbonil-piperidin-1-ila, 3-trifluorometil-sulfonilaminocarbonil-piperidin-1-ila,
3-[(1H-tetrazol-5-il)-aminocarbonil]-piperidin-1-ila, 3-aminocarbonil-piperidin-
15 1-ila, 3-dimetilaminocarbonil-piperidin-1-ila, 3-dimetilamino-sulfonilaminocar-
bonil-piperidin-1-ila ou 2-carbóxi-2,3-diidro-benzofuran-5-ila e
quando R¹ é 4-trifluorometóxi-fenila, então, R² é 3-(1-metil-1-
carbóxi-etil)-piperidinila, 3-carbóxi-piperidinila, 3-metil-sulfonilaminocarbonil-
piperidin-1-ila, 5-carbóxi-tiofen-2-ila,
20 ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do
mesmo, um pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo ou um sal,
hidrato ou solvato do pró-fármaco fármaco, em mistura com um veículo far-
maceuticamente aceitável.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, o qual é
25 ácido 1-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metil-pirimidin-4-il}-
pirrolidina-3-carboxílico,
ácido 2-(1-{2-Metóxi-6-[2-(4-trifluorometóxi-fenil)-etilamino]-piri-

- midin-4-il}-piperidin-3-il)-2-metil-propiônico,
2-[3-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-5-(1-hidróxi-1-metil-etil)-fenil]-propan-2-ol,
[6-(3-amino-piperidin-1-il)-2-metóxi-pirimidin-4-il]-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amina,
[6-(4-amino-piperidin-1-il)-2-metóxi-pirimidin-4-il]-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amina,
N-(1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-piperidin-4-il)-acetamida,
10 ácido 5-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-1-metil-2,3-diidro-1H-indol-2-carboxílico,
[2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propionil]-amida de ácido 2-metil-propana-2-sulfônico,
[2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propionil]-amida de ácido N,N-dimetilamida-2-sulfônico,
15 2-(3-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-1-tiomorfolin-4-il-propan-1-oná,
2-(3-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-fenil)-isobutiramida,
20 2-(3-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-fenil)-N,N-dimetil-isobutiramida,
ácido (1-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-piperidin-3-il)-acético,
ácido 1-{2-metóxi-6-[2-(4-trifluorometóxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxílico,
25 4-il}-piperidina-3-carboxílico,
N-(1-{2-metóxi-6-[2-(4-trifluorometóxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-metanossulfonamida,
N-(1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-metanossulfonamida,
30 (1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-amida de ácido etano-sulfônico,
(1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-amida de ácido etano-sulfônico,

- ridina-3-carbonil)-amida de ácido 2-metil-propano-2-sulfônico,
N-(1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-pi-
peridina-3-carbonil)-C,C,C-trifluor-metanossulfonamida,
(1H-tetrazol-5-il)-amida de ácido 1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etila-
5 mino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxílico,
amida de ácido 1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-piri-
midin-4-il}-piperidina-3-carboxílico,
dimetilamida de ácido 1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-me-
tóxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxílico,
10 1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-pipe-
ridina-3-carboxamida de ácido N,N-dimetilamida-2-sulfônico,
ácido 5-{2-metóxi-6-[2-(4-trifluorometóxi-fenil)-etilamino]-pirimi-
din-4-il}-tiofeno-2-carboxílico ou
ácido 5-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-
15 2,3-diidro-benzofuran-2-carboxílico.
3. Composto ou o pró-fármaco de éster de acordo com a reivin-
dicação 1, o qual é
ácido 1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metil-pirimidin-4-il}-
pirrolidina-3-carboxílico,
20 ácido 2-(1-{2-metóxi-6-[2-(4-trifluorometóxi-fenil)-etilamino]-piri-
midin-4-il}-piperidin-3-il)-2-metil-propiônico,
2-[3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-5-
(1-hidróxi-1-metil-etil)-fenil]-propan-2-ol,
[6-(3-amino-piperidin-1-il)-2-metóxi-pirimidin-4-il]-[2-(2,4-dicloro-
25 fenil)-etil]-amina,
[6-(4-amino-piperidin-1-il)-2-metóxi-pirimidin-4-il]-[2-(2,4-dicloro-
fenil)-etil]-amina,
N-(1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-
piperidin-4-il)-acetamida,
30 ácido 5-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-
1-metil-2,3-diidro-1H-indol-2-carboxílico,
[2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-

- fenil)-2-metil-propionil]-amida de ácido 2-metil-propano-2-sulfônico,
[2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propionil]-amida de ácido N,N-dimetilamida-2-sulfônico,
2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-1-tiomorfolin-4-il-propan-1-ona,
2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-fenil)-isobutiramida,
2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-fenil)-N,N-dimetil-isobutiramida,
10 ácido (1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-piperidin-3-il)-acético,
ácido 1-{2-metóxi-6-[2-(4-trifluorometóxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxílico,
N-(1-{2-metóxi-6-[2-(4-trifluorometóxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-metanossulfonamida,
15 etil éster de ácido 5-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-1-metil-2,3-diidro-1H-indol-2-carboxílico,
etil éster de ácido (1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-piperidin-3-il)-acético,
20 N-(1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-metanossulfonamida,
(1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-amida de ácido etano-sulfônico,
(1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-amida de ácido 2-Metil-propano-2-sulfônico,
25 N-(1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-C,C,C-triflúor-metanossulfonamida,
(1H-tetrazol-5-il)-amida de ácido 1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxílico,
30 amida de ácido 1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxílico,
dimetilamida de ácido 1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-me-

tóxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxílico,

1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxamida de ácido N,N-dimetilamida-2-sulfônico,

ácido 5-{2-metóxi-6-[2-(4-trifluorometóxi-fenil)-etilamino]-pirimi-

5 din-4-il}-tiofeno-2-carboxílico ou

ácido 5-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metóxi-pirimidin-4-il}-2,3-diidro-benzofuran-2-carboxílico,

ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo.

10 4. Composição farmacêutica compreendendo uma quantidade farmaceuticamente aceitável do composto como definido na reivindicação 1 ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, um pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo ou um sal, hidrato ou solvato do pró-fármaco farmaceuticamente aceitável em mistura com um
15 veículo farmaceuticamente aceitável.

5. Método para tratamento de uma doença alérgica, mastocitose sistêmica, distúrbios acompanhados por ativação sistêmica de mastócitos, choque anafilático, bronco-constricção, bronquite, urticária, eczema, doenças acompanhadas por coceira, doenças as quais são geradas secundariamente
20 como um resultado de comportamento acompanhado por coceira, inflamação, doenças pulmonares obstrutivas crônicas, lesão por reperfusão isquêmica, acidente cérebro-vascular, artrite reumatóide crônica, pleurisia, colite ulcerativa, em um paciente que precisa do mesmo, compreendendo administração, ao paciente, de uma quantidade farmaceuticamente aceitável do composto
25 como definido na reivindicação 1 ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, um pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo ou um sal, hidrato ou solvato do pró-fármaco farmaceuticamente aceitável em mistura com um veículo farmaceuticamente aceitável.

30 6. Método de acordo com a reivindicação 5, em que a doença a qual é gerada secundariamente acompanhado de coceira é catarata, descolamento da retina, inflamação, infecção ou distúrbio do sono.

7. Método de acordo com a reivindicação 5, em que a doença

alérgica é rinite alérgica, conjuntivite alérgica, dermatite atópica, asma brônquica ou alergia a alimento.

8. Método de acordo com a reivindicação 5, em que a doença acompanhada por coceira é dermatite atópica ou urticária.

5 9. Método de acordo com a reivindicação 5, em que a doença que é gerada secundariamente como um resultado de comportamento acompanhado por coceira é catarata, descolamento da retina, inflamação, infecção ou distúrbio do sono.

10 10. Método de acordo com a reivindicação 5, o qual é para o tratamento de asma brônquica.

11. Método de acordo com a reivindicação 5, o qual é para o tratamento de rinite alérgica.

12. Método de acordo com a reivindicação 5, o qual é para o tratamento de dermatite alérgica.

15 13. Método de acordo com a reivindicação 5, o qual é para o tratamento de conjuntivite alérgica.

14. Método de acordo com a reivindicação 5, o qual é para o tratamento de doença pulmonar obstrutiva crônica.

20 15. Composição farmacêutica compreendendo uma quantidade farmaceuticamente aceitável do composto como definido na reivindicação 1 ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, um pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo ou um sal, hidrato ou solvato do pró-fármaco farmaceuticamente aceitável em mistura com um veículo farmaceuticamente aceitável e um composto selecionado do grupo 25 consistindo de uma anti-histamina, um antagonista de leucotrieno, um beta agonista, um inibidor de PDE4, um antagonista de TP e um antagonista de CrTh2, em mistura com um veículo farmaceuticamente aceitável.

30 16. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 15, em que a anti-histamina é fexofenadina, loratadina ou citirizina, o antagonista de leucotrieno é montelukast ou zafirlukast, o beta agonista é albuterol, salbuterol ou terbutalina, o inibidor de PDE4 é roflumilast ou cilomilast, o antagonista de TP é Ramatroban e o antagonista de CrTh2 é Ramatroban.

RESUMO

**Patente de Invenção: "AMINO-PIRIMIDINA 2,6-SUBSTITUÍDA 4-MONOS-
SUBSTITUÍDA COMO ANTAGONISTAS DE RECEPTOR D2 DE PROS-
TAGLANDINA".**

- 5 A presente invenção refere-se a um composto de fórmula (I), em que R¹ e R² são conforme definido aqui ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, um pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo ou um sal, hidrato ou solvato do pró-fármaco farmaceuticamente aceitável, uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um ou mais compostos da invenção em mistura com um veículo farmaceuticamente aceitável, um método de tratamento de um paciente sofrendo de um distúrbio PGD2-mediado incluindo, mas não limitado a, doença alérgica (tal como rinite alérgica, conjuntivite alérgica, dermatite atópica, asma brônquica e alergia a alimento), mastocitose sistêmica, distúrbios acompanhados por ativação sistêmica de mastócitos, choque anafilático, bronco-constricção, bronquite, urticária, eczema, doenças acompanhadas por coceira (tal como dermatite atópica e urticária), doenças (tais como catarata, descolamento de retina, inflamação, infecção e distúrbios do sono) as quais são geradas secundariamente como um resultado de comportamento acompanhado de coceira (tal como arranhão e pulsação), inflamação, doenças pulmonares obstrutivas crônicas, lesão por reperfusão isquêmica, acidente cérebro-vascular, artrite reumatóide crônica, pleurisia, colite ulcerativa e similares através de administração, ao referido paciente, de uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um composto da invenção.