

(11) Número de Publicação: **PT 1828172 E**

(51) Classificação Internacional:
C07D 407/04 (2007.10) **C07D 401/04** (2007.10)
C07D 207/34 (2007.10) **A61K 31/40** (2007.10)
A61K 31/4439 (2007.10) **A61P 11/00**
(2007.10)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2005.12.12	(73) Titular(es): NOVARTIS AG	
(30) Prioridade(s): 2004.12.14 GB 0427381	LICHTSTRASSE 35 4056 BASEL	CH
(43) Data de publicação do pedido: 2007.09.05	NOVARTIS PHARMA GMBH	AT
(45) Data e BPI da concessão: 2009.11.25 032/2010	(72) Inventor(es): SIMON JAMES WATSON CATHERINE LEBLANC DAVID ANDREW SANDHAM CLAIRE ADCOCK KAMLESH JAGDIS BALA	GB GB GB GB GB
	(74) Mandatário: LUÍS MANUEL DE ALMADA DA SILVA CARVALHO RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE PIRROL COM A ACTIVIDADE ANTAGONISTA DE RECEPTOR CRTH2**

(57) Resumo:

RESUMO**"DERIVADOS DE PIRROL COM A ACTIVIDADE ANTAGONISTA DE
RECEPTOR CRTH2"**

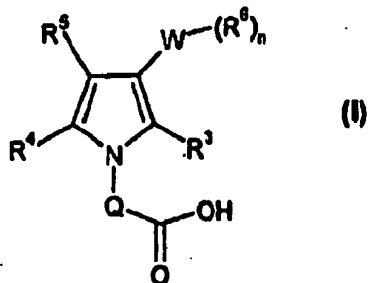
O presente invento refere-se a fornecer de acordo com o invento compostos de fórmula (I) como antagonistas de CRTH2. Em forma de sal ou livre, em que R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Q, W e n são como descritos na especificação, processo para preparação deles, e sua utilização como produtos farmacêuticos.

DESCRIÇÃO

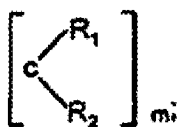
"DERIVADOS DE PIRROL COM ACTIVIDADE ANTAGONISTA DE RECEPTOR CRTH2"

O presente invento refere-se aos compostos orgânicos, sua preparação e sua utilização como produtos farmacêuticos.

Num primeiro aspecto, o presente invento fornece compostos de fórmula (I)



em forma de sal farmacêuticamente aceitável ou livre, em que
Q é



R^1 e R^2 são, independentemente, H, C_1 - C_6 -alquilo, ou em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um grupo C_3 - C_8 -cicloalifático bivalente;

R^3 e R^4 são independentemente seleccionados de H e C_1-C_8 -alquilo;

R^5 é ciano

R^6 é seleccionado a partir de H, halogénio, C_1-C_8 -alquilo, C_1-C_8 -haloalquilo, um grupo C_3-C_{15} -carbocíclico, nitro, ciano, SO_2-R^{6a} , C_1-C_8 -alquilcarbonilo, C_1-C_8 -alcoxicarbonilo, C_1-C_8 -alcoxi, C_1-C_8 -haloalcoxi, $-SR^{6b}$, carboxil carboxi- C_1-C_8 -alquilo, amino, amino(C_1-C_8 -alquilo), C_1-C_8 -alquilamino(C_1-C_8 -alquilo), di(C_1-C_8 -alquilo)amino(C_1-C_8 -alquilo), C_1-C_8 -alquilamino, di(C_1-C_6 -alquil)amino, $SO_2NR^{6c}R^{8d}$, $-C(O)NR^{6e}R^{6f}$, C_1-C_8 -hidroxialquilo, $NR^{6g}SO_2R^{6h}$, $NR^{6i}(CO)R^{6j}$, SOR^{6k} , um grupo carbocíclico C_6-C_{15} -aromático, e um grupo heterocíclico de 4 a 10 membros tendo um ou mais heteroátomos seleccionados do grupo consistindo em oxigénio, azoto e enxofre;

R^{6a} , R^{6k} e R^{6b} são independentemente seleccionados a partir de C_1-C_8 -alquilo, C_1-C_8 -hidroxialquilo, C_1-C_8 -alquilamino(C_1-C_8 -alquilo), di(C_1-C_8 -alquilo)amino(C_1-C_8 -alquilo), C_1-C_6 -cianoalquilo, um grupo C_3-C_{15} -carbocíclico, C_1-C_8 -haloalquilo e um grupo heterocíclico de 4 a 10 membros tendo um ou mais heteroátomos seleccionados do grupo consistindo em oxigénio, azoto e enxofre;

R^{6c} , R^{8d} , R^{6e} e R^{6f} são independentemente seleccionados a partir de H, C_1-C_8 -alquilo, C_1-C_8 -hidroxialquilo, C_1-C_8 -alquilamino(C_1-C_8 -alquilo), di(C_1-C_8 -

alquilo)amino(C₁-C₈-alquilo), C₁-C₈-cianoalquilo, um grupo C₃-C₁₅-carbocíclico, C₁-C₈-haloalquilo, um grupo heterocíclico de 4 a 10 membros tendo um ou mais heteroátomos seleccionados a partir do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre,

ou em conjunto com o átomo de azoto ao qual eles estão ligados, formam um grupo heterocíclico C₄-C₁₀;

R^{6g} e R⁶ⁱ são independentemente seleccionados a partir de H, C₁-C₈-alquilo, C₁-C₈-hidroxialquilo, C₁-C₈-alquilamino(C₁-C₈-alquil), di-(C₁-C₈-alquil)amino(C₁-C₈-alquilo), C₁-C₈-cianoalquilo, um grupo C₃-C₁₅-carbocíclico, C₁-C₈-haloalquilo e um grupo heterocíclico de 4 a 10 membros tendo um ou mais heteroátomos seleccionados a partir do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre,

R^{6h} e R^{6j} são independnetemente seleccionados a partir de C₁-C₈-alquilo, um grupo C₃-C₁₅-carbocíclico, um grupo heterocíclico de 4 a 10 membros tendo um ou mais heteroátomos seleccionados a partir do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre, C₁-C₈-hidroxialquilo, amino(C₁-C₈-alquilo), C₁-C₈-alquilamino(C₁-C₈-alquilo), di(C₁-C₈-alquilo)amino(C₁-C₈-alquilo) e C₁-C₆-cianoalquilo;

W é seleccionado a partir do grupo C₃-C₁₅-carbocíclico e heterociclo de 4 a 10 membros tendo um ou mais heteroátomos seleccionados do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre;

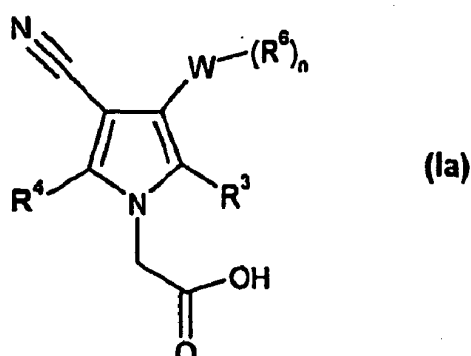
m é um número inteiro seleccionado de 1 a 3; e

n é um número inteiro seleccionado de 1 a 4.

Na fórmula (I), os seguintes significados são preferidos independentemente, colectivamente ou em qualquer combinação:

- (i) R^1 e R^2 são independentemente H ou C_1 - C_8 -alquilo;
- (ii) R^3 e R^4 são H ou C_1 - C_8 -alquilo;
- (iii) R^5 é ciano;
- (iv) R^8 é H, halogénio, C_1 - C_8 -alquilo, C_1 - C_8 -haloalquilo, ciano, SO_2R^{6a} ou $-SR^{6b}$;
- (v) R^{6a} e R^{6b} são independentemente seleccionados a partir de C_1 - C_8 -alquilo, um grupo C_3 - C_{15} -carbocíclico e C_1 - C_8 -haloalquilo;
- (vi) W é um grupo C_3 - C_{10} -carbocíclico ou um grupo heterocíclico de 4 a 10 membros tendo um ou mais átomo de oxigénio no anel;
- (vii) m é 1; e
- (viii) n é um número inteiro seleccionado de 1-4.

Compostos preferidos de fórmula (I), em forma de sal farmaceuticamente aceitável ou livre, incluem aqueles de fórmula (Ia)



em que R^3 , R^4 , R^6 e n são como definidos anteriormente.

Compostos mais preferidos de fórmula (I), em forma de sal farmacologicamente aceitável ou livre, incluem aqueles de fórmula (Ia) em que

R^3 e R^4 são H;

R^6 é seleccionado a partir de H, halogénio, haloalquilo, ciano, SO_2R^{6a} e $-SR^{6b}$;

R^{6a} e R^{6b} são independentemente seleccionados de C_1 - C_4 -alquilo, grupo C_3 - C_{10} -carboxílico e C_1 - C_4 -haloalquilo;

W é um grupo carbocíclico C_6 - C_{10} -aromático ou um grupo heterocíclico de 6 a 10 membros tendo um anel aromático e um ou mais átomos de oxigénio de anel; e

n é um número inteiro seleccionado de 2-3.

Numa outra modalidade, o presente invento provê a utilização de um composto de fórmula (I) em quaisquer das modalidades mencionadas anteriormente, em forma de sal farmacologicamente aceitável ou livre, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma condição inflamatória ou alérgica, particularmente uma doença de vias aéreas obstrutiva ou inflamatória.

WO 03101981 e WO 2005116001 revelam antagonistas CRTh2. Alguns derivados 4-CN pirrol são revelados em PEST MANAGEMENT SCIENCE, 60, 2004, 1063.

DEFINIÇÕES

Os termos utilizados na especificação têm os seguintes significados:

"Opcionalmente substituído", como aqui utilizado, significa que o grupo referido pode ser substituído em uma ou mais posições por qualquer uma ou qualquer combinação dos radicais listados em seguida.

"Halogénio" ou "halo" pode ser flúor, cloro, bromo ou iodo; preferivelmente é cloro ou flúor.

"C₁-C₈-Alquilo" denota C₁-C₈-alquilo de cadeia linear ou ramificada, que pode ser, por exemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo linear ou ramificado, hexilo linear ou ramificado, heptilo linear ou ramificado ou octilo linear ou ramificado. Preferivelmente, C₁-C₈-alquilo é C₁-C₄-alquilo.

"Grupo C₃-C₁₅-carbocíclico", como aqui utilizado, denota um grupo carbocíclico tendo átomos de carbono de 3 a 15 anéis, por exemplo, um grupo monocíclico, ou cicloalifático, tal como um C₃-C₈-cicloalquilo, por

exemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo ou ciclooctilo; ou aromático, tal como fenilo, fenileno, benzenotriilo, naftilo, naftileno ou naftalenotriilo; ou um grupo bicíclico, tal como biciclooctilo, biciclonoilo incluindo indanilo e indenilo, e bicicloodecilo incluindo naftilo. De preferência, o grupo C₃-C₁₅-carbocíclico é um grupo C₃-C₁₀-carbocíclico, particularmente um grupo carbocíclico C₆-C₁₀-aromático, por exemplo, grupo de fenilo, fenileno, benzenonitrilo, naftilo, naftileno ou naftalenotriilo. O grupo C₃-C₁₅-carbocíclico pode ser substituído com 1-3 substituintes ou não-substituído. Substituintes preferidos incluem halo, ciano, amino, nitro, carboxi, C₁-C₈-alquilo, C₁-C₈-haloalquilo, C₁-C₈-alcoxi, C₁-C₈-cianoalquilo, C₁-C₈-alquilcarbonilo, C₁-C₈-alcoxycarbonilo, C₁-C₈-haloalcoxi, carboxi-C₁-C₈-alquilo, C₁-C₈-alquilamino, di(C₁-C₈-alquilamino), C₁-C₈-alquilsulfonilo, -SO₂NH₂, (C₁-C₈-alquilamino)sulfonilo, di(C₁-C₈-alquilo)aminossulfonilo, amino-carbonilo, C₁-C₈-alquilaminocarbonilo e di(C₁-C₈-alquilo)aminocarbonilo, um grupo C₃-C₁₀-carbocíclico e um grupo heterocíclico de 5 a 12 membros tendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado de azoto, oxigénio e enxofre.

"C₃-C₈-cicloalifático bivalente" denota cicloalquileno tendo átomos de carbono de 3 a 8 anéis, por exemplo, um grupo monocíclico, tal como ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno, ciclohexileno, cicloheptileno ou ciclooctileno, qualquer um dos quais pode ser

substituído por um ou mais, habitualmente um ou dois, grupos de C₁-C₄-alquilo; um grupo bicíclico, tal como bicicloheptileno ou biciclooctileno. Preferivelmente "C₃-C₈-cicloalquileno" é C₃-C₅-cicloalquileno, por exemplo, ciclopropileno, ciclobutileno ou ciclopentileno.

"C₁-C₈-Alcoxi" denota C₁-C₈-alcoxi de cadeia linear ou ramificado que pode ser, por exemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi linear ou ramificado, hexiloxi linear ou ramificado, heptiloxi linear ou ramificado ou octiloxi linear ou ramificado. Preferivelmente, C₁-C₈-alcoxi é C₁-C₄-alcoxi.

"C₁-C₈-Haloalquilo" e "C₁-C₈-haloalcoxi" denotam C₁-C₈-alquilo e C₁-C₈-alcoxi, como anteriormente definido, substituído por um ou mais átomos de halogénio, preferivelmente um, dois ou três átomos de halogénio, preferivelmente átomos de flúor, bromo ou cloro. Preferivelmente, C₁-C₈-haloalquilo é C₁-C₄-alquilo substituído por um, dois ou três átomos de flúor, bromo ou cloro. Preferivelmente, C₁-C₈-haloalcoxi é C₁-C₄-alcoxi substituído por um, dois ou três átomos de flúor, bromo ou cloro. "C₁-C₈-Hidroxiálquilo" denota C₁-C₈-alquilo como anteriormente definido, substituído por pelo menos um grupo de hidroxí.

"C₁-C₈-Cianoalquilo" denota C₁-C₈-alquilo, como anteriormente definido, substituído por pelo menos um grupo

de ciano.

"C₁-C₈-Alquilsulfonilo", como aqui utilizado, denota C₁-C₈-alquilo, como anteriormente definido, ligado a -SO₂-. Preferivelmente, C₁-C₈-alquilsulfonilo é C₁-C₄-alquilsulfonilo.

"C₁-C₈-Haloalquilsulfonilo", como aqui utilizado, denota C₁-C₈-haloalquilo, como anteriormente definido, ligado a -SO₂-. Preferivelmente, C₁-C₈-haloalquilsulfonilo é C₁-C₄-haloalquilsulfonilo, especialmente trifluorometil-sulfonilo.

"Amino-C₁-C₈-alquilo" e "amino-C₁-C₈-alcoxi" denotam amino ligado por um átomo de azoto a C₁-C₈-alquilo, por exemplo, NH₂-(C₁-C₈)-, ou a C₁-C₈-alcoxi, por exemplo, NH₂-(C₁-C₈)-O-, respectivamente, como anteriormente definido. Preferivelmente, amino-C₁-C₈-alquilo e amino-C₁-C₈-alcoxi são, respectivamente, amino-C₁-C₄-alquilo e amino-C₁-C₄-alcoxi.

"C₁-C₈-Alquilamino" e "di(C₁-C₈-alquilo)amino" denotam amino substituído respectivamente por um ou dois grupos de C₁-C₈-alquilo, como anteriormente definido, que podem ser os mesmos ou diferentes. Preferivelmente, C₁-C₈-alquilamino e di(C₁-C₆-alquilo)amino são respectivamente C₁-C₄-alquilamino e di(C₁-C₄-alquilo)amino.

"Amino-C₁-C₈-alquilo de C₁-C₈-alquilo" e "C₁-C₈-

alquilo de di(C₁-C₈-alquil)amino" denotam C₁-C₈-alquilo, como anteriormente definido, substituído respectivamente por C₁-C₈-alquilamino ou di(C₁-C₈-alquil)amino, como anteriormente definido. Preferivelmente, C₁-C₈-alquilamino-C₁-C₈-alquilo e di(C₁-C₈-alquilo)amino-C₁-C₈-alquilo são, respectivamente, C₁-C₄-alquilamino-C₁-C₄-alquilo e di(C₁-C₄-alquilo)amino-C₁-C₄-alquilo.

"Amino-(hidroxi)-C₁-C₈-alquilo" denota amino ligado por um átomo de azoto a C₁-C₈-alquilo e hidroxi ligado por um átomo de oxigénio ao mesmo C₁-C₈-alquilo. Preferivelmente, amino-(hidroxi)-C₁-C₈-alquilo é amino-(hidroxi)-C₂-C₄-alquilo.

"Carboxi-C₁-C₈-alquilo" e "carboxi-C₁-C₈-alcoxi" denotam carboxi ligado por um átomo de carbono a C₁-C₈-alquilo ou C₁-C₈-alcoxi, respectivamente, como anteriormente definido. Preferivelmente, carboxi-C₁-C₈-alquilo e carboxi-C₁-C₈-alcoxi são, respectivamente, carboxi-C₁-C₄-alquilo e carboxi-C₁-C₄-alcoxi.

"C₁-C₈-Alquilcarbonilo", "C₁-C₈-alcoxycarbonilo" e "C₁-C₈-haloalquilcarbonilo" denotam C₁-C₈-alquilo, C₁-C₈-alcoxi ou C₁-C₈-haloalquilo, respectivamente, como anteriormente definido, ligado por um átomo de carbono a um grupo de carbonilo. "C₁-C₈-Alcoxycarbonilo" denota C₁-C₈-alcoxi, como anteriormente definido, em que o oxigénio do grupo de alcoxi é ligado ao carbono de carbonilo. Preferivelmente, C₁-C₈-alquilcarbonilo, C₁-C₈-alcoxi-

carbonilo e C₁-C₈-haloalquilcarbonilo são, respectivamente, C₁-C₄-alquilcarbonilo, C₁-C₄-alcoxicarbonilo e C₁-C₄-haloalquilcarbonilo.

"C₁-C₈-Alquilamino" e "di(C₁-C₈-alquil)amino" denotam C₁-C₈-alquilo, como anteriormente definido, ligado por um átomo de carbono a um grupo amino. Os grupos de C₁-C₈-alquilo e di(C₁-C₈-alquil)amino podem ser idênticos ou diferentes. Preferivelmente, C₁-C₈-alquilamino e di(C₁-C₈-alquil)amino são, respectivamente, C₁-C₄-alquilamino e di(C₁-C₄-alquil)amino.

"C₁-C₈-Alquilaminocarbonilo" e "di(C₁-C₈-alquil)-aminocarbonilo" denotam C₁-C₈-alquilamino e di(C₁-C₈-alquil)amino, respectivamente, como anteriormente definido, ligados por um átomo de azoto ao átomo de carbono de um grupo carbonilo. Preferivelmente, C₁-C₈-alquilaminocarbonilo e di(C₁-C₈-alquil)aminocarbonilo são, respectivamente, C₁-C₄-alquilaminocarbonilo e di(C₁-C₄-alquil)-aminocarbonilo.

"Grupo heterocíclico de quatro (4) a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em azoto, oxigênio e enxofre", como aqui utilizado, pode ser monocíclico ou bicíclico, por exemplo, furano, tetrahydrofurano, pirrol, pirrolidina, pirazol, imidazol, triazol, isotriazol, tetrazol, tiadiazol, oxadiazol, piridina, oxazol, isoxazol, pirazina, piridazina, pirimidina, piperidina, piperazina, morfolina,

triazin, oxazina, tiazol, quinolina, isoquinolina, benzotiofeno, benzoxazol, benzisoxazol, benzotiazol, benzisotiazol, benzofurano, indol, benzodioxol de indazol ou benzimidazol.

Grupos heterocíclicos preferidos incluem piperazina, morfolina, imidazol, isotriazol, pirazol, piridina, furano, oxazol, oxadiazol, isoxazol, tiazol, benzotiofeno de tetrazol, benzoxazol, benzotiazol, benzodioxol e benzofurano. O grupo heterocíclico de 4 a 10 membros pode ser não-substituído ou substituído. Substituintes preferidos incluem halo, ciano, oxo, hidroxil, carboxil, nitro, C₁-C₈-alquilo, C₁-C₈-cianoalquilo, C₁-C₈-alquilcarbonil, hidroxil-C₁-C₈-alquilo, C₁-C₈-haloalquilo, amino-C₁-C₈-alquilo, amino(hidroxil)C₁-C₈-alquilo e C₁-C₈-alcoxi opcionalmente substituído por aminocarbonil. Substituintes especialmente preferidos incluem halo, oxo, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-alquilcarbonil, hidroxil-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-haloalquilo, amino-C₁-C₄-alquilo e amino(hidroxil)C₁-C₄-alquilo.

Em toda esta especificação e nas reivindicações que se seguem, a menos que o contexto requeira de outra maneira, a palavra "compreendem", ou variações, tais como "compreende" ou "compreendendo", será entendida implicar a inclusão de um número inteiro estabelecido ou etapa ou grupo de números inteiros ou etapas porém não a exclusão de qualquer outro número inteiro ou etapa ou grupo de números inteiros ou etapas.

Muitos dos compostos representados pela fórmula (I) são capazes de formar sais de adição de ácido, particularmente sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis. Sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis do composto de fórmula (I) incluem aqueles ácidos inorgânicos, por exemplo, ácidos hidroalcoólicos, tais como ácido clorídrico ou ácido bromídrico; ácido nítrico; ácido sulfúrico; ácido fosfórico; e ácidos orgânicos, por exemplo, ácidos monocarboxílicos alifáticos, tais como ácido fórmico, ácido acético, ácido difenilacético, ácido trifenilacético, ácido caprílico, ácido dicloroacético, ácido trifluoroacético, ácido hipúrico, ácido propiônico e ácido butírico; ácidos hidroxil alifáticos, tais como láctico, ácido cítrico, ácido glucínico, ácido mandélico, ácido tartárico ou ácido málico; ácidos dicarboxílicos, tais como ácido adípico, ácido aspártico, ácido fumárico, ácido glutâmico, ácido maleico, ácido malônico, ácido sebáico ou ácido succínico; ácidos carboxílicos aromáticos, tais como ácido benzóico, ácido p-clorobenzóico, ou ácido nicotínico; ácidos hidroxil aromáticos tais como ácido o-hidroxibenzóico, ácido p-hidroxibenzóico, ácido 1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico ou ácido 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico; e ácidos sulfônicos, tais como ácido etanossulfônico, ácido etano-1,2-dissulfônico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido metanossulfônico, ácido (+)-canfor-10-sulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido naftaleno-2-sulfônico, ácido naftaleno-1,5-dissulfônico ou ácido p-toluenossulfônico. Estes sais podem ser preparados a partir de compostos de fórmula (I) por conhecidos

procedimentos de formação de sal.

Compostos de fórmula (I) contêm grupos acídicos, por exemplo, carboxilo, e são também capazes de formar sais com bases, em particular, bases farmacologicamente aceitáveis, tais como aquelas bem conhecidas na técnica; tais sais adequados incluem sais de metal, particularmente, sais de metal alcali ou de metal alcalino-terroso, tais como sais de sódio, potássio, magnésio, cálcio ou zinco; ou sais com amônio ou aminas orgânicas farmacologicamente aceitáveis ou bases heterocíclicas, tais como benetamina, benzatina, dietanolamina, etanolamina, 4(2-hidroxietil)-morfolina, 1-(2-hidroxietil)pirrolidina, glucamina de N-metilo, piperazina, trietanolamina ou trometamina. Estes sais podem ser preparados de compostos de fórmula (I) por procedimentos de formação de sal conhecidos.

Naqueles compostos onde existe um átomo de carbono assimétrico ou um eixo de quiralidade, os compostos existem em formas isoméricas opticamente activas individuais ou como misturas destas, por exemplo, como misturas racémicas ou diastereoméricas. O presente invento abrange ambos os isómeros R e S opticamente activos individuais, bem como misturas, por exemplo, misturas racémicas ou diastereoméricas das mesmas.

Compostos especialmente preferidos de fórmula (I) incluem aqueles posteriormente descritos nos exemplos.

Uma vez que os pró-fármacos são conhecidos por realçarem numerosas qualidades desejáveis de produtos farmacêuticos, por exemplo, solubilidade, biodisponibilidade, fabricação, etc., os compostos do presente invento podem ser distribuídos em forma de pró-fármaco. Desse modo, o presente invento pretende abranger pró-fármacos dos compostos actualmente reinventados, métodos de distribuição do mesmo e composições contendo o mesmo. "Pró-fármacos" pretendem incluir quaisquer portadores covalentemente ligados que libertem um fármaco de origem activa do presente invento *in vivo* quando tal pró-fármaco for administrado a um indivíduo mamífero. Pró-fármacos do presente invento são preparados por modificação dos grupos funcionais presentes no composto de uma tal maneira que as modificações sejam clivadas, ou em manipulação de rotina ou *in vivo*, para o composto de origem. Pró-fármacos incluem compostos do presente invento em que um grupo de carboxi, hidroxil, amino ou sulfidrilo está ligado a qualquer grupo que, quando o pró-fármaco do presente invento é administrado a um indivíduo mamífero, ele cliva-se para formar um grupo de carboxi livre, hidroxilo livre, amino livre ou sulfidrilo livre, respectivamente. Exemplos de pró-fármacos incluem, porém não são limitados a, derivados de éster de grupos funcionais de carboxi, derivados de acetato, formato e benzoato de grupos funcionais de amina e álcool nos compostos do presente invento.

"Quantidade terapeuticamente eficaz" destina-se a incluir uma quantidade de um composto do presente invento

singular ou uma quantidade da combinação de compostos reinventados ou uma quantidade de um composto do presente invento em combinação com outros ingredientes activos eficazes par tratar as doenças inflamatórias aqui descritas.

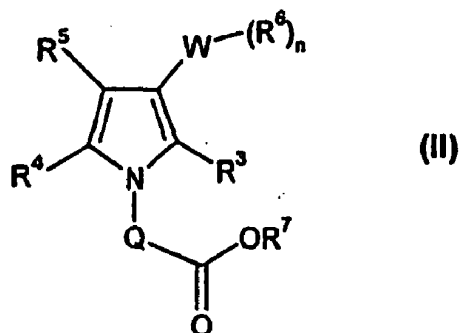
Como aqui empregado, "tratando" ou "tratamento" abrange o tratamento de um estado de doença num mamífero, particularmente em um humano, e inclui:

- (a) prevenção do estado de doença de ocorrência num mamífero, em particular, quando tal mamífero está disposto ao estado de doença porém ainda não foi diagnosticado como tendo-o;
- (b) inibição do estado de doença, isto é, interrompendo o seu desenvolvimento; e/ou
- (c) alívio do estado de doença, isto é, causando regressão do estado de doença.

Síntese

Outra modalidade do presente invento fornece um processo para a preparação de compostos de fórmula (I), em forma de sal farmacêuticamente aceitável ou livre, que compreende as etapas de:

- (i) clivagem de um grupo de éster -COOR⁷ em um composto de fórmula (II)



em que

R^7 é C_1 - C_8 -alquilo; e

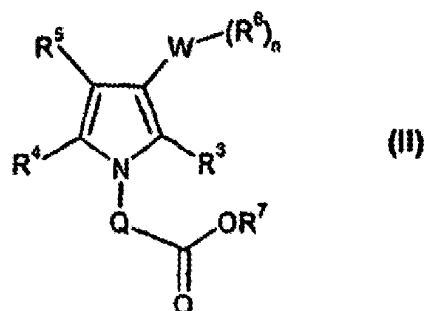
tudo como anteriormente definido; e

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

O processo pode ser realizado empregando-se procedimentos conhecidos para clivagem de éster ou analogamente como posteriormente descrito nos Exemplos.

Materiais de partida para o processo, e compostos para a preparação daqueles materiais de partida, podem ser novos ou conhecidos; eles podem ser preparados de acordo com procedimentos conhecidos ou analogamente, como posteriormente descrito nos Exemplos.

O presente invento revela compostos de fórmula (II)



em forma de sal farmaceuticamente aceitável ou livre,

em que

Q é



R^1 e R^2 são independentemente H, C_1 - C_8 -alquilo, ou juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo de C_3 - C_8 -cicloalifático bivalente;

R^3 e R^4 são independentemente seleccionados de H e C_1 - C_8 -alquilo;

R^5 é seleccionado de H, halogénio, C_1 - C_8 -alquilo, C_1 - C_8 -haloalquilo, um grupo C_3 - C_{15} -carbocíclico, nitro, ciano, SO_2R^{5a} , SOR^{5b} , C_1 - C_8 -alquilcarbonilo, C_1 - C_8 -alcoxycarbonilo, C_1 - C_8 -alcoxi, C_1 - C_8 -haloalcoxi, carboxi, carboxo- C_1 - C_8 -alquilo, amino, amino(C_1 - C_8 -alquilo), C_1 - C_8 -alquilamino, di(C_1 - C_8 -alquil)amino, $SO_2NR^{5d}R^{5g}$, um grupo carbocíclico C_6 - C_{15} -aromático, e um grupo heterocíclico de 4 a 10 membros tendo um ou mais heteroátomos seleccionados do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre;

R^{5a} , R^{5b} e R^{5c} são independentemente seleccionados a partir de C_1 - C_8 -alquilo, C_1 - C_8 -hidroxialquilo, C_1 - C_8 -alquilamino(C_1 - C_8 -alquilo), C_1 - C_8 -cianoalquilo, um grupo C_3 - C_{15} -carbocíclico, C_1 - C_8 -haloalquilo, e um grupo heterocíclico de 4 a 10 membros tendo um ou mais heteroátomos seleccionados do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre;

R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} e R^{5g} são independentemente H, C_1 - C_8 -alquilo, C_1 - C_8 -hidroxialquilo, C_1 - C_8 -alquilamino(C_1 - C_8 -alquilo), di(C_1 - C_8 -alquil)amino(C_1 - C_8 -alquilo), C_1 - C_8 -cianoalquilo, um grupo C_3 - C_{15} -carbocíclico, C_1 - C_8 -haloalquilo, um grupo heterocíclico de 4 a 10 membros tendo um ou mais heteroátomos seleccionados do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre, ou juntamente com o átomo de azoto ao qual eles estão ligado, formam um grupo C_4 - C_{10} -heterocíclico;

R^6 é seleccionado de H, halogénio, C_1 - C_8 -alquilo, C_1 - C_8 -haloalquilo, um grupo C_3 - C_{15} -carbocíclico, nitro, ciano, SO_2R^{6a} , C_1 - C_8 -alquilcarbonilo, C_1 - C_8 -alcoxicarbonilo, C_1 - C_8 -alcoxi, C_1 - C_8 -haloalcoxi, $-SR^{6b}$, carboxi, carboxi- C_1 - C_8 -alquilo, amino, amino(C_1 - C_8 -alquilo), C_1 - C_8 -alquilamino(C_1 - C_8 -alquilo), di(C_1 - C_8 -alquil)amino(C_1 - C_8 -alquilo), C_1 - C_8 -alquilamino, di(C_1 - C_8 -alquil)amino, $SO_2NR^{6c}R^{6d}$, $-C(O)NR^{6e}R^{6f}$, C_1 - C_8 -hidroxialquilo, $NR^{6g}SO_2R^{6h}$, $NR^{6i}(CO)R^{6j}$, SOR^{6k} , um grupo carbocíclico C_6 - C_{15} -aromático e um grupo heterocíclico de 4 a 10 membros tendo um ou mais heteroátomos seleccionados do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre;

R^{6a} , R^{6k} e R^{6b} são independentemente seleccionados de C_1 - C_8 -

alquilo, C₁-C₈-hidroxialquilo, C₁-C₈-alquilamino(C₁-C₈-alquilo), di(C₁-C₈-alquil)amino(C₁-C₈-alquilo), C₁-C₈-cianoalquilo, um grupo C₃-C₁₅-carbocíclico, C₁-C₈-haloalquilo e um grupo heterocíclico de 4 a 10 membros tendo um ou mais heteroátomos seleccionados do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre;

R^{6c}, R^{6d}, R^{6e} e R^{6f} são independentemente H, C₁-C₈-alquilo, C₁-C₈-hidroxialquilo, C₁-C₈-alquilamino(C₁-C₈-alquilo), di(C₁-C₈-alquil)amino(C₁-C₈-alquilo), C₁-C₈-cianoalquilo, um grupo C₃-C₁₅-carbocíclico, C₁-C₈-haloalquilo, um grupo heterocíclico de 4 a 10 membros tendo um ou mais heteroátomos seleccionados do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre, ou juntamente com o átomo de azoto ao qual eles estão ligados formam um grupo C₄-C₁₀-heterocíclico;

R^{6g} e R⁶ⁱ são independentemente seleccionados de H, C₁-C₈-alquilo, C₁-C₈-hidroxialquilo, C₁-C₈-alquilamino(C₁-C₈-alquilo), di(C₁-C₈-alquil)amino(C₁-C₈-alquilo), C₁-C₈-cianoalquilo, um grupo C₃-C₁₅-carbocíclico, C₁-C₈-haloalquilo e um grupo heterocíclico de 4 a 10 membros tendo um ou mais heteroátomos seleccionados do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre;

R^{6h} e R^{6j} são independentemente seleccionados de C₁-C₈-alquilo, um grupo C₃-C₁₅-carbocíclico, um grupo heterocíclico de 4 a 10 membros tendo um ou mais heteroátomos seleccionados do grupo que consiste

emoxigénio, azoto e enxofre, C₁-C₈-hidroxialquilo, amino(C₁-C₈-alquilo), C₁-C₈-alquilamino(C₁-C₈-alquilo), di(C₁-C₈-alquil)amino(C₁-C₈-alquilo) e C₁-C₈-cianoalquilo;

R⁷ é C₁-C₈-alquilo;

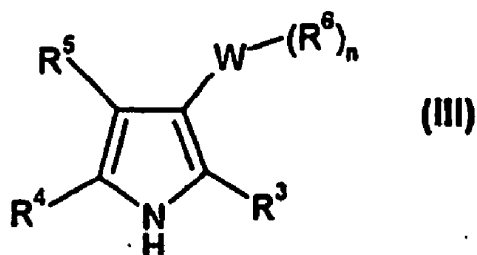
W é seleccionado do grupo carbocíclico C₆-C₁₅-aromático e heterociclo de 5 a 10 membros tendo um ou mais heteroátomos seleccionados do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre;

m é um número inteiro seleccionado de 1 a 3; e

n é um número inteiro seleccionado de 1 a 4.

Compostos de fórmula (II) podem ser empregados para preparar compostos de fórmula (I) de acordo com procedimentos conhecidos ou analogamente como posteriormente descrito nos Exemplos ou Esquema 1.

Compostos de fórmula (II) podem ser preparados pela reacção de um composto de fórmula (III)

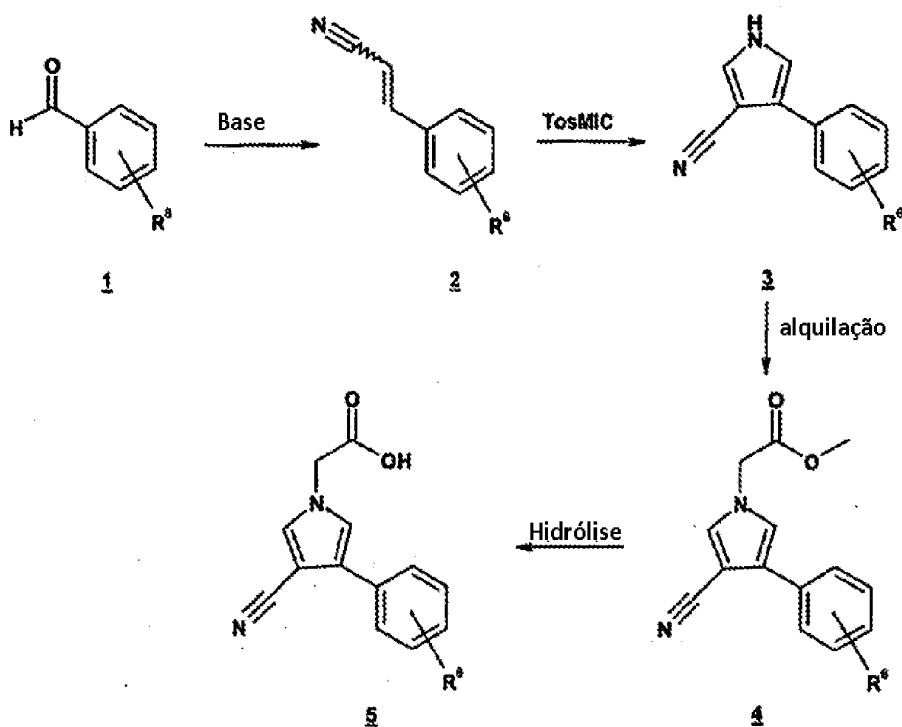


onde todos os símbolos são como anteriormente definidos,

com um composto de fórmula (IV)



cinamonitrilo 2 pode ser preparado por reacção do derivado de aldeído 1 na presença de uma base inorgânica, tal como hidreto de sódio, e um derivado de fosfonato, preferivelmente cianometilfosfonato de dietilo de acordo com March, 5^a ed., p. 1233. O derivado de cinamonitrilo 2 pode em seguida ser reagido com um (arilsulfonil)metilisocianeto, tal como (p-toluenosulfonil)metilisocianeto na presença de uma base, como em Pavi e Trudell (1997), *supra*, para fornecer o derivado de pirrol 3. Derivado de pirrol 3 pode ser alquilado com um haleto alquilo, tal como metil-2-bromoacetato, na presença de uma base forte, tal como hidreto de sódio, para fornecer o composto 4. O composto 4 pode em seguida ser hidrolizado para fornecer o composto 5.

Esquema 1

O invento é ilustrado pelos seguintes Exemplos:

Exemlos**Condições Gerais**

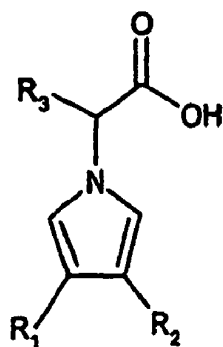
LCMS são registados num sistema Agilent 1100 LC com uma coluna Waters Xterra MS C18 4,6 x 100 5 μM , eluindo com 5-95% de bicarbonato de amónio aquoso a 10 mM em acetonitrilo durante 2,5 minutos, com ionização por electrovaporização de ião negativo ou 5 a 95% de água + TFA a 0,1% em acetonitrilo com ionização por lectrovaporização de ião positivo. $[\text{M}+\text{H}]^+$ e $[\text{M}-\text{H}]^-$ referem-se aos pesos

moleculares monoisotrópicos.

Abreviaturas

AcOH - ácido acético	MeCN - acetonitrilo
BH ₃ - borano	MeOH - metanol
CuCl ₂ - Cloreto de cobre (II)	MgSO ₄ - Sulfato de magnésio
DCM - diclorometano	NaH - Hidreto de sódio
DIBAL-H - Hidreto de di-iso-butilalumínio	NaOH - Hidróxido e sódio
DMF - dimetilformamida	Na ₂ SO ₄ - Sulfato de sódio
DMSO - Sulfóxido de dimetilo	PS-CDI - Carbodiimida suportada por polímero
Et ₃ N - Trietilamina	SO ₂ - dióxido de enxofre
EtOAc - Acetato de etilo	TA - Temperatura ambiente
HCl - Ácido clorídrico	t-BuOK - terc-butóxido de potássio
HOBt - 1-hidroxibenzotriazol	THF - tetrahidrofurano
HPLC - Cromatografia líquida de alto desempenho	TosMIC - (p-toluenossulfonil)metilisocianeto
LiOH - Hidróxido de lítio	

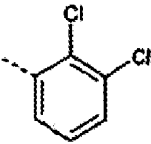
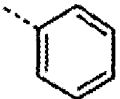
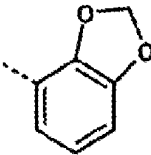
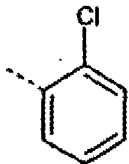
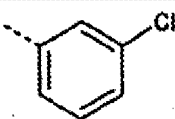
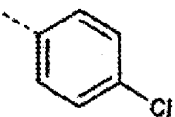
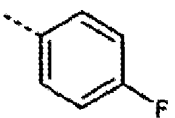
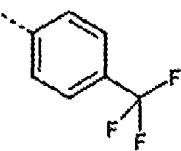
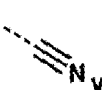
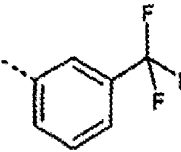
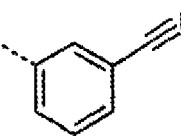
Os seguintes exemplos foram preparados empregando-se o processo aqui descrito.



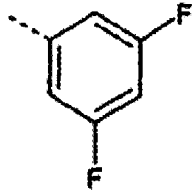
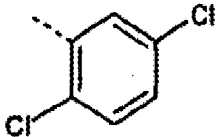
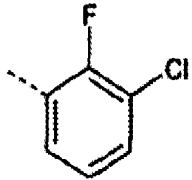
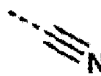
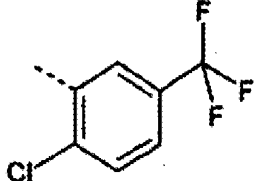
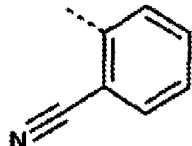
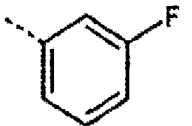
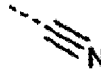
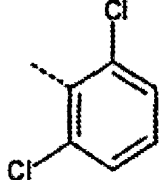
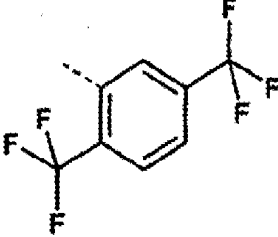
$R_3 = H$, excepto no Exemplo 67, onde $R_3 = CH_3$

$R_3 = H$, except in Example 67, where $R_3 = CH_3$			
Example	R_1	R_2	$[M+H]^+ / [M-H]^-$
1			361
2			293/295
3			305

(continued)

Example	R ₁	R ₂	[M+H] ⁺ / [M-H] ⁻
4			293
5			227
6			271
7			261
8			259/261
9			259
10			245 [M+H] ⁺
11			293
12			293
13			250

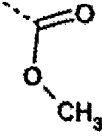
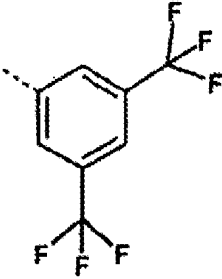
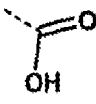
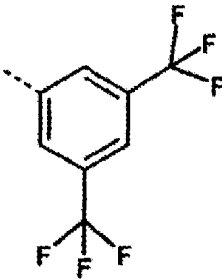
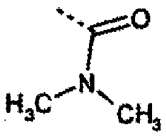
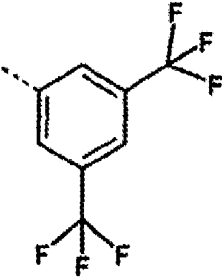
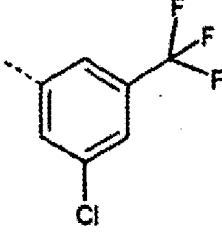
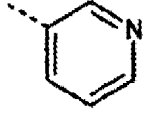
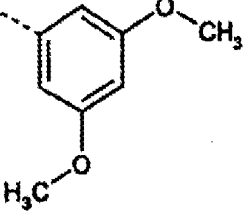
(continued)

Example	R ₁	R ₂	[M+H] ⁺ / [M-H] ⁻
14			261
15			293/295
16			277
17			327
18			250
19			243
20			293/295
21			361

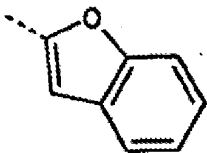
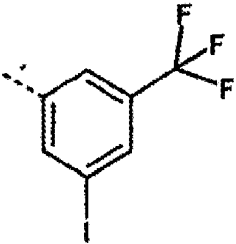
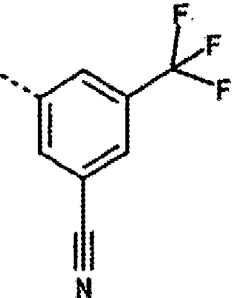
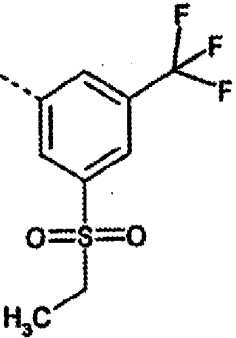
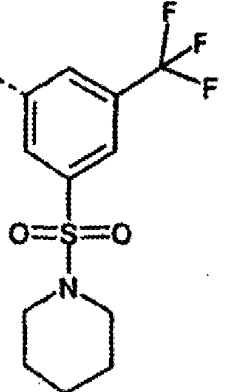
(continued)

Example	R ₁	R ₂	[M+H] ⁺ /[M-H] ⁻
22			327
23			311
24			293
25			345/347
26			311
27			325
28			303
29			327 (MH+CH ₃ CN) ⁺

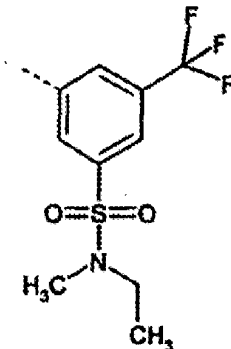
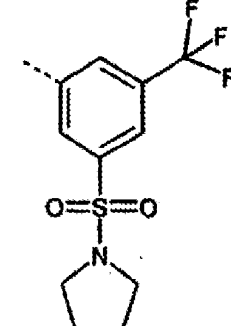
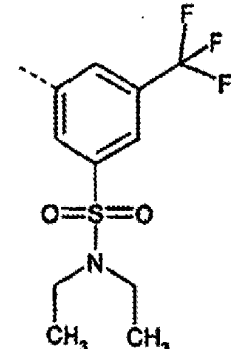
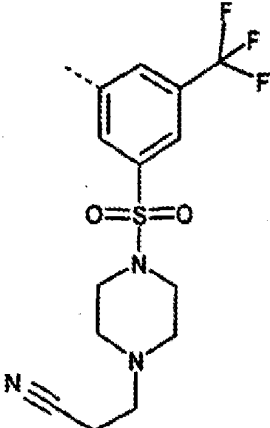
(continued)

Example	R ₁	R ₂	[M+H] ⁺ / [M-H] ⁻
30			394
31			380
32			407
33			327/329
34			226
35			285

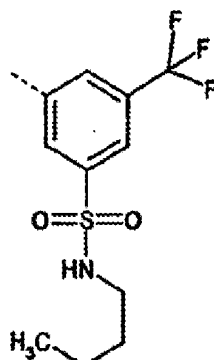
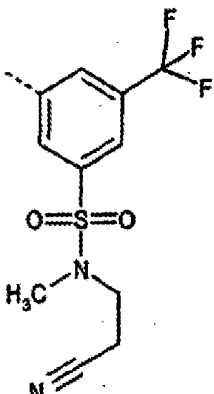
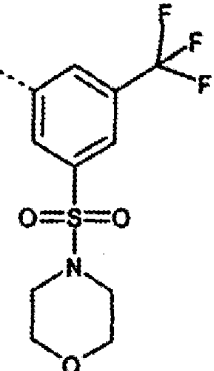
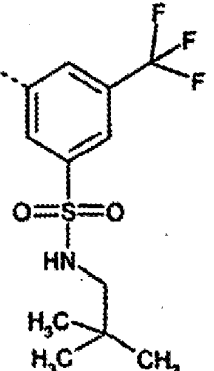
(continued)

Example	R ₁	R ₂	[M+H] ⁺ / [M-H] ⁻
36			265
37			419
38			318
39			385
40			440

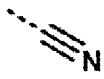
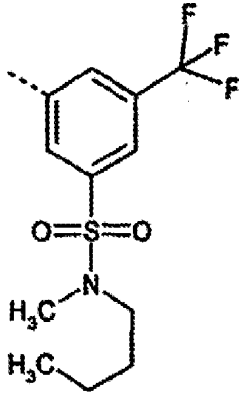
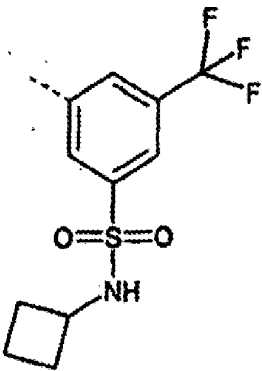
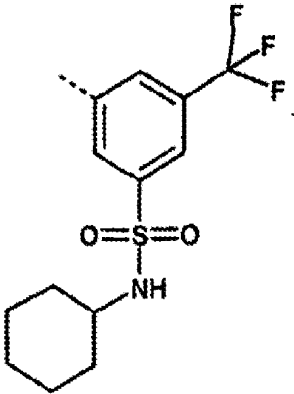
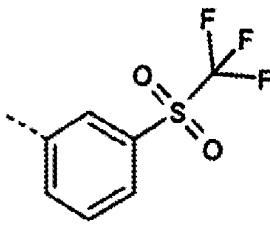
(continued)

Example	R ₃	R ₂	[M+H] ⁺ / [M-H] ⁻
41			414
42			426
43			428
44			494

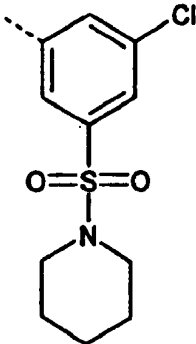
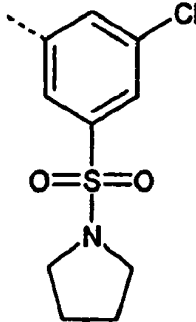
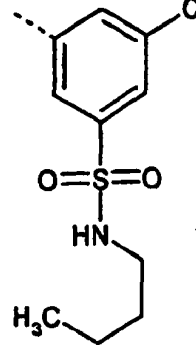
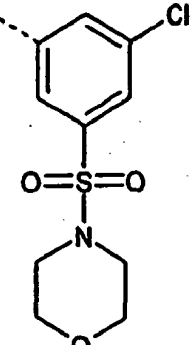
(continued)

Example	R ₁	R ₂	[M+H] ⁺ / [M-H] ⁻
45			428
46			439
47			442
48			444

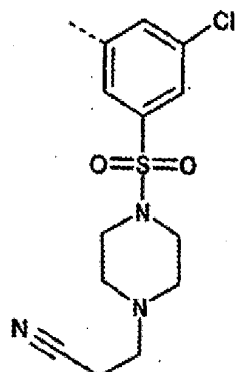
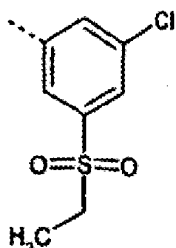
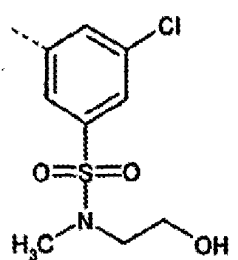
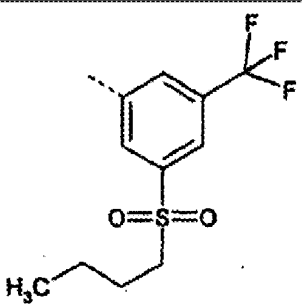
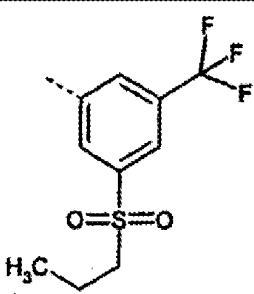
(continued)

Example	R ₁	R ₂	[M+H] ⁺ /[M-H] ⁻
49			444
50			428
51			456
52			357

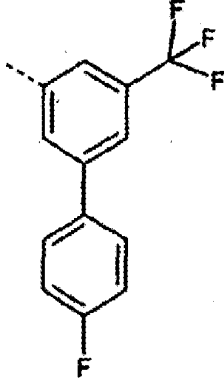
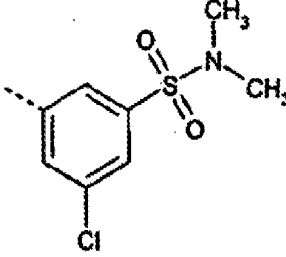
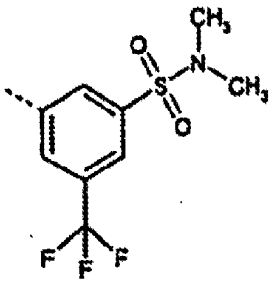
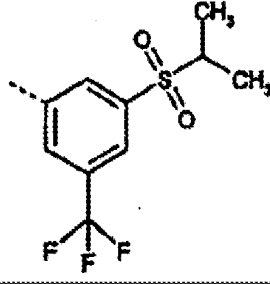
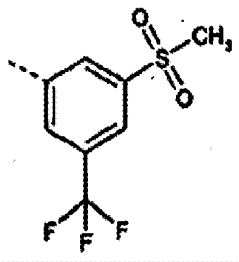
(continued)

Example	R ₁	R ₂	[M+H] ⁺ / [M-H] ⁻
53			406
54			392
55			394
56			408

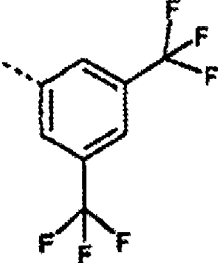
(continued)

Example	R ₁	R ₂	[M+H] ⁺ / [M-H] ⁻
57			462
58			353/355
59			398
60			413
61			399

(continued)

Example	R ₁	R ₂	[M+H] ⁺ / [M-H] ⁻
62			387
63			366
64			400
65			399
66			371

(continued)

Example	R ₁	R ₂	[M+H] ⁺ / [M-H] ⁻
67			375
Compounds 4, 30-23 are reference examples.			

Exemplo 1**Preparação de ácido [3-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]acético**

a) A uma solução em agitação arrefecida com gelo de t-BuOK (0,471 g, 4,2 mmols) em THF (20 ml) sob atmosfera inerte é adicionado gota a gota durante 15-20 minutos uma solução combinada de 3,5-bis(trifluorometil)cinamonitrilo comercialmente disponível (0,795g, 3 mmols) e TosMIC (0,702g, 3,6 mmols) em THF (10 ml). Uma hora depois da adição o banho de gelo é removido e a suspensão castanha avermelhada é agitada a uma temperatura ambiente durante a noite. O solvente é removido sob pressão reduzida e o sólido residual é dividido entre EtOAc e água. A fase aquosa é extraída com EtOAc e as fases orgânicas são combinadas, secas sobre Na₂SO₄ e o solvente é removido sob pressão reduzida para fornecer uma goma castanha escura, o produto bruto é purificado por cromatografia instantânea (eluição 3.1 isohexano:EtOAc), para fornecer 4-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo: [M+H]⁺ 305.

b) A uma suspensão em agitação arrefecida com gelo de NaH (60% de dispersão em óleo mineral; 19,7 mg, 0,494 mmol) em DMF (3 ml) é adicionado sob atmosfera inerte uma solução de 4-(3,5-bis-trifluorometilfenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (0,100g, 0,329 mmol) em DMF. Depois de 45 minutos, metil-2-bromoacetato (37,4 μ L, 0,395 mmol) é adicionado e a mistura de reacção é deixada agitar durante 1,5 hora. A mistura é dividida entre água e EtOAc. A camada orgânica é lavada com água e salmoura em seguida é seca sobre MgSO_4 . O solvente é removido sob pressão reduzida para produzir éster metílico de ácido [3-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]acético como um sólido laranja pálido que é adoptado sem purificação adicional para a etapa seguinte.

c) 1M de NaOH aquoso (80 μ L, 0,08 mmol) é adicionado gota a gota a uma solução de éster de ácido de metilo [3-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]acético (30 mg, 0,08 mmol) em 1:1 THF : H_2O (4 ml). Depois de 2 horas, á adicionado DCM e a mistura é agitada durante 10 minutos. A camada aquosa é isolada, acidificada para pH 1 com 1M de HCl e é extraída com DCM. A fase orgânica é evaporada para fornecer ácido [3-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]acético como um sólido não totalmente branco; $[\text{M}-\text{H}]^-$ 361,3.

Exemplo 2

Preparação de ácido [3-ciano-4-(3,5-dicloro-fenil)-pirrol-1-il]acético.

a) A uma suspensão em agitação arrefecida com gelo de NaH (60% de dispersão em óleo mineral; 0,23 g, 6 mmols) em THF seco (25 ml) sob atmosfera inerte é adicionado gota a gota (cianometil)fosfonato de dietilo (0,94 ml, 6 mmols). Depois de 50 minutos a 0°C, uma solução de 3,5-diclorobenzaldeído (0,875g, 5 mmols) em THF seco (5 ml) é adicionada durante um período de 10 minutos a 0°C. A mistura de reacção é agitada à temperatura ambiente durante a noite. O solvente é removido sob pressão reduzida e o resíduo é dividido entre EtOAc e água. A fase aquosa é extraída com EtOAc e as fases orgânicas são combinadas, lavadas com água, salmoura e secas sobre MgSO₄ e o solvente é removido sob pressão reduzida para fornecer 3-(3,5-dicloro-fenil)-acrilonitrilo como um sólido laranja que é adoptado para a etapa seguinte som outra caracterização.

b) A uma solução em agitação arrefecida com gelo de t-BuOK (0,673g, 6 mmols) em THF (20 ml) sob atmosfera inerte é adicionado gota a gota durante 20-30 minutos numa solução combinada de 3-(3,5-dicloro-fenil)-acrilonitrilo (0,99 g, 5 mmols) e TosMIC (1,17 g, 6 mmols) em THF (10 ml). Uma hora depois da adição o banho de gelo é removido e a mistura de reacção é agitada à temperatura ambiente durante a noite. O solvente é removido sob pressão reduzida e o sólido residual é dividido entre EtOAc e água. A fase aquosa é extraída com EtOAc e as fases orgânicas são combinadas, lavadas com água, salmoura e secas sobre MgSO₄ e o solvente é removido sob pressão reduzida para fornecer um sólido castanho. O produto bruto é é purificado por

cromatografia instantânea (gradiente de iso-hexano para 1:1 isohexano:EtOAc), para fornecer 4-(3,5-dicloro-fenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo; $[M-H]^-$ 235/237.

c) A uma suspensão em agitação arrefecida com gelo de NaH (60% de dispersão em óleo mineral; 24,3 mg, 0,633 mmol) em DMF (3 ml) é adicionado gota a gota e sob atmosfera inerte uma solução de 4-(3,5-dicloro-fenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (0,100g, 0,422 mmol) em DMF (2 ml). Depois de 45 minutos, metil-2-bromoacetato (48 μ L, 0,506 mmol) é adicionado a 0°C e a mistura é deixada agitar à temperatura ambiente durante a noite. A mistura é dividida entre água e EtOAc. A camada orgânica é lavada com água e salmoura em seguida é seca sobre $MgSO_4$. O solvente é removido sob pressão reduzida para produzir éster metílico de ácido [3-ciano-4-(3,5-dicloro-fenil)-pirrol-1-il]acético como sólido cor de laranja que é adoptado sem mais purificação para a etapa seguinte.

d) 1M Aqueous LiOH (194 μ L, 0,194 mmol) é adicionado gota a gota a 0°C a uma solução de éster metílico de ácido [3-ciano-4-(3,5-dicloro-fenil)-pirrol-1-il]-acético (60 mg, 0,194 mmol) em 1:1 THF:H₂O (4 ml). A mistura de reacção é agitada a 0°C durante 30 minutos em seguida à temperatura ambiente durante a nite. DCM é adicionado e a camada aquosa é isolada, acidificada para pH 1 com 1M de HCl e é extraída com DCM. A fase orgânica é evaporada para fornecer ácido [3-ciano-4-(3,5-dicloro-fenil)-pirrol-1-il]acético como um sólido; $[M-H]^-$ 293/295.

Exemplos 3-27

Estes exemplos, nomeadamente, ácido [3-ciano-4-(2,2-difluoro-benzol[1,3]dioxol-4-il)-pirrol-1-il]-acético; referência exemplo ácido 4-[3-ciano-4-(2,3-dicloro-fenil)-pirrol-1-il]-acético, ácido (3-ciano-4-fenil-pirrol-1-il)acético; ácido (3-Benzo[1,3]dioxol-il-4-ciano-pirrol-1-il)-acético; ácido [3-(2-Clorofenil)-4-ciano-pirrol-1-il]acético; ácido [3-(3-Cloro-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]acético; ácido [3-(4-Cloro-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]-acético; ácido [3-Ciano-4-(4-fluoro-fenil)-pirrol-1-il]acético; ácido [3-Ciano-4-(4-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]acético; ácido [3-Ciano-4-(3-trifluorometil-fenil)pirrol-1-il)acético; ácido [3-Ciano-4-(3-ciano-fenil)pirrol-1-il]acético; ácido [3-ciano-4-(2,5-dicloro-fenil)-pirrol-1-il]acético, ácido [3-(3-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]acético, ácido [3-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]acético, ácido [3-Ciano-4-(2-ciano-fenil)-pirrol-1-il]acético, ácido [3-Ciano-4-(3-fluoro-fenil)-pirrol-1-il]acético, ácido [3-Ciano-4-(2,6-dicloro-fenil)-pirrol-1-il]acético, ácido [3-(2,5-Bis-trifluorometilfenil)-4-ciano-pirrol-1-il]acético, ácido [3-(2-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]acético, ácido [3-Ciano-4-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]-acético, ácido [3-Ciano-4-(2-trifluorometil-fenil-pirrol-1-il) acético, ácido [3-(3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]-acético, ácido [3-Ciano-4-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]-acético, e ácido [3-ciano-4-(3-

trifluorometilsulfanilfenil)-pirrol-1-il]acético são preparados por processos semelhantes aos descritos nos Exemplos 1 e 2.

Exemplo 28

Preparação de ácido [3-Ciano-4-(3-metanossulfonil-fenil)-pirrol-1-il]acético.

a) A uma solução em agitação arrefecida com gelo de 1M de BH₃ em THF (25 ml, 25 mmols) sob atmosfera inerte é adicionado gota a gota durante um período de 10 minutos uma solução de ácido 3-metanossulfonilbenzóico (2 g, 10 mmols) em THF (20 ml). A mistura de reacção é agitada à temperatura ambiente durante a noite em seguida é arrefecida até 0°C antes da adição de água (2 ml). O solvente é removido sob pressão reduzida e o resíduo é dividido entre DCM e NaOH. A camada orgânica é isolada e seca sobre MgSO₄ e filtrada. O solvente é removido sob pressão reduzida para fornecer (3-metanossulfonil-fenil)-metanol; [M-H]⁻ 185.

b) A uma solução de cloreto de oxalilo (1,05 ml, 12 mmols) em DCM (15 ml) a -78°C é adicionada uma solução de DMSO (1,9 ml, 26,6 mmols) em DCM (15 ml) durante 5 minutos. A mistura de reacção é agitada durante 20 minutos, em seguida uma solução de (3-metanossulfonil-fenil)-metanol (0,992 g, 5,33 mmols) em DCM (20 ml) é adicionada durante um período de 5 minutos. A mistura de reacção é agitada

durante 15 em seguida Et_3N (3,78 ml, 27,2 mmols) é adicionado durante um período de 5 minutos. O banho de gelo é removido e é adicionada água (30 ml) à temperatura ambiente. A mistura de reacção é agitada durante 10 minutos, em seguida a camada orgânica é isolada, seca sobre MgSO_4 e filtrada. O solvente é removido sob pressão reduzida para produzir 3-metanossulfonilbenzaldeído como um sólido laranja pálido; $[\text{M}-\text{H}]^-$ 183.

c) A uma suspensão em agitação arrefecida com gelo de NaH (60% de dispersão em óleo mineral; 0,23 g, 6 mmols) em THF seco (25 ml) sob atmosfera inerte é adicionado gota a gota (cianometil)fosfonato de dietilo (0,94 ml, 6 mmols). Depois de 50 minutos a 0°C , uma solução de 3-metanossulfonil-benzaldeído (0,918g, 5 mmols) em THF seco (5 ml) é adicionado gota a gota durante um período de 10 minutos a 0°C . A mistura de reacção é agitada à temperatura ambiente durante a noite. O solvente é removido sob pressão reduzida e o resíduo é dividido entre EtOAc e água. A fase aquosa é extraída com EtOAc e as fases orgânicas são combinadas, lavadas com água, salmoura e secas sobre MgSO_4 e o solvente é removido sob pressão reduzida para fornecer 3-(3-metanossulfonilfenil)-acrilonitrilo como um sólido pegajoso laranja; $[\text{M}-\text{H}]^-$ 206.

d) A uma solução em agitação arrefecida com gelo de $t\text{-BuOK}$ (0,673g, 6 mmols) em THF (20 ml) sob atmosfera inerte é adicionado gota a gota durante 20-30 minutos uma solução combinada de 3-(3-metanossulfonilfenil)-

acrilonitrilo (1g, 5 mmols) e TosMIC (1,17 g, 6 mmols) em THF (10 ml). Uma hora depois da adição o banho de gelo é removido e a mistura de reacção é agitada à temperatura ambiente durante a noite. O solvente é removido sob pressão reduzida e o resíduo é dividido entre EtOAc e água. A fase aquosa é extraída com EtOAc e as fases orgânicas são combinadas, lavadas com água, salmoura e secas sobre MgSO_4 e o solvente é removido sob pressão reduzida para fornecer um óleo castanho. O produto bruto é purificado por cromatografia instantânea (gradiente de iso-hexano para 1:1 isohexano:EtOAc), para fornecer 4-(3-metanossulfonil-fenil)-1-H-pirrol-3-carbonitrilo; $[\text{M}-\text{H}]^-$ 245.

e) A uma suspensão em agitação arrefecida com gelo de NaH (60% de dispersão em óleo mineral; 48,8 mg, 1,22 mmol) em DMF (3 ml) é adicionado gota a gota e sob atmosfera inerte uma solução de 4-(3-metanossulfonil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (0,2 g, 0,814 mmol) em DMF (2 ml). Depois de 10 minutos a 0°C e 50 minutos à temperatura ambiente, é adicionado metil-2-bromoacetato (92 μL , 0,976 mmol) a 0°C e a mistura de reacção é deixada agitar à temperatura ambiente durante a noite. A mistura é dividida entre água e EtOAc. A camada orgânica é lavada com água e salmoura em seguida é seca sobre MgSO_4 . O solvente é removido sob pressão reduzida para fornecer um óleo amarelo que é purificado por cromatografia instantânea (gradiente de iso-hexano para 7:3 isohexano:EtOAc), para fornecer éster metílico de ácido [3-ciano-4-(3-metanossulfonil-fenil)-pirrol-1-il]acético; $[\text{M}-\text{H}]^-$ 317.

f) 1M de LiOH aquoso (189 μ L, 0,189 mmol) é adicionado gota a gota a 0°C a uma solução de éster metílico de ácido [3-ciano-4-(3-metanossulfonil-fenil)-pirrol-1-il]acético (60 mg, 0,189 mmol) em 1:1 THF:H₂O (4-ml). A mistura de reacção é agitada a 0°C durante 30 minutos em seguida à temperatura ambiente durante 5 horas. DCM é adicionado e a camada aquosa é isolada, acidificada para pH 1 com 1M de HCl e é extraída com CDM. A fase orgânica é evaporada para fornecer ácido [3-ciano-4-(3-metanossulfonil-fenil)-pirrol-1-il]-acético como um sólido branco; [M-H]⁻ 303.

Exemplo 29 - Preparação de ácido [3-(3-cloro-5-ciano-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]acético

a) 3-Cloro-5-(2-ciano-vinil)-benzonitrilo;

Uma mistura de reacção compreendendo 3-cloro-5-iodobenzonitrilo comercialmente disponível (1 g, 3,79 mmols), iodeto de tetrabutylamónio (1,39 g, 3,79 mmols), acetato de paládio (II) (42,6 mg, 0,19 mmol), carbonato de potássio (1,57 g, 11,3 mmols) em DMF (10 ml) é tratada com acrilonitrilo (0,375 ml, 5,69 mmols) e aquecida empregando-se radiação de microondas num reactor de microonda Personal Chemistry EmrysTM Optimizer a 100°C durante 5 horas. A mistura é despejada em água (100 ml) e extraída com EtOAc (3 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água (50 ml), salmoura (50 ml), secas sobre MgSO₄ e

concentradas no vácuo. Purificação do produto bruto resultante por cromatografia em sílica eluindo com iso-hexano/EtOAc (EtOAc aumentando desde 0-20%) produz o composto em título; $[M-H]^-$

b) Ácido [3-(3-cloro-5-ciano-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]-acético

O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 1 substituindo 3,5-bis(trifluorometil)cinamonitrilo com 3-cloro-5-(2-ciano-vinil)benzonitrilo; $(MH+CH_3CN)^+$ 327.

Referência Exemplo 30 Preparação de éster metílico de ácido 4-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-1-carboximetil-1H-pirrol-3-carboxílico.

O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 1 substituindo 3,5-bis(trifluorometil)cinamonitrilo com éster metílico de ácido 3-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-acrílico (preparado de acordo com Bioorg Med Chem, Volume 12, N° 9, pp. 2021-2034 (2004)).

Referência Exemplo 31 Preparação de ácido 4-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-1-carboximetil-1H-pirrol-3-carboxílico.

A uma solução de éster metílico de ácido 4-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-1-carboximetil-1H-pirrol-3-carboxílico (Exemplo 30) (0,08 g, 0,02 mmol) em MeOH (2 ml) é

adicionado 1M de NaOH (1 ml) e a mistura de reacção é aquecida empregando-se radiação de microondas num reactor de microondas Personal Chemistry Emrys™ Optimizer a 60°C durante 30 minutos. Depois de agitação adicional à temperatura ambiente durante 2 dias, o pH da mistura é ajustado para pH 5-6 utilizando 1M de HCl e o produto é extraído com DCM (3 x 3 ml). As porções orgânicas são combinadas, lavadas com água (10 ml), salmoura (10 ml), secas (MgSO₄) e concentradas no vácuo. O produto bruto resultante é dissolvido em EtOAc e triturado com iso-hexano para fonecer o composto em título como um sólido branco; [M-H]⁻ 380.

Referência Exemplo 32 Preparação de ácido [3-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-4-dimetilcarbamoil-pirrol-1-il]-acético.

a) 3-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N,N-dimetil-acrilamida;

A uma solução de (E)-3-(3,5-bistrifluorometil)cinâmico ácido comercialmente disponível (1,04g, 3,65 mmol) em MeCN (10 ml) é adicionado HOBt (0,56 g, 3,65 mmol) seguido de PS-CDI (5,85 g de uma resina a 1,25 mmol/g, 7,31 mmols) e 2M dimetilamina em THF (1,82 mL, 3,65 mmol). A mistura de reacção é aquecida empregando-se radiação de microondas da Personal Chemistry Emrys™ Optimizer a 100°C durante 5 minutos e depois é filtrada e lavada com DCM (5 ml), MeOH (5 ml), DCM (5 ml), MeOH (5 ml) novamente. O filtrado é concentrado no vácuo e o produto bruto

resultante é dissolvido em DCM (20 ml) e lavado com solução de bicarbonato de sódio saturado (20 ml), água (20 ml), salmoura (20 ml), seco sobre MgSO_4 e concentrado no vácuo para fornecer 3-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N,N-dimetilacrilamida; $[\text{M}-\text{H}]^-$

b) Ácido [3-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-4-dimetil-carbamoil-pirrol-1-il]acético.

O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 1 substituindo 3,5-bis(trifluorometil)cinamonitrilo por 3-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N,N-dimetilacrilamida.

Exemplo 33 e 36

Estes exemplos nomeadamente,

Ácido [3-(3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]acético (Exemplo 33),

Ácido (3-ciano-4-piridin-3-il-pirrol-1-il)-acético (Exemplo 34),

Ácido 3-ciano-4-(3,5-dimetoxi-fenil)-pirrol-1-il]acético (Exemplo 35) e

Ácido (3-benzofuran-2-il-4-ciano-pirrol-1-il)acético (Exemplo 36), são preparados por processos semelhantes aos descritos no Exemplo 2.

Exemplo 37 Preparação de ácido [3-ciano-4-(3-iodo-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il-acético.

a) (3-iodo-5-trifluorometil-fenil)-metanol

Uma solução arrefecida (-78°C) de éster metílico de ácido 3-iodo-5-trifluorometil-benzóico (EP 612723) (1g, 3,03 mmols) em tolueno (20 ml) sob uma atmosfera inerte de argônio é tratada gota a gota com 1,5 M DIBAL-H (4,44 ml, 6,67 mmols) durante 5 minutos. A mistura amarelo pálido resultante é agitada a -78°C durante 1 hora e depois à temperatura ambiente durante a noite. 1M de HCl (7 ml) é adicionado à mistura de reacção o que resulta na formação de um precipitado branco. A mistura é diluída com água (50 ml) e é extraída com EtOAc (3 x 50 ml). As porções orgânicas são combinadas, lavadas com água (50 ml), salmoura (50 ml), secas sobre MgSO₄ e concentradas no vácuo. O sólido cristalino não totalmento branco resultante é seco sob vácuo à temperatura ambiente para produzir o composto em título que é utilizado na etapa seguinte sem mais purificação.

b) 3-iodo-5-trifluorometil-benzaldeído

A uma solução arrefecida (-78°C) de cloreto de oxalilo (0,612 ml, 7,02 mmols) em DMSO (1,1 ml, 15,6 mmols) e DCM (5 ml) que foi pré-agitada durante 40 minutos sob uma atmosfera inerte de argônio é adicionada gota a gota a uma solução arrefecida (-78°C) de (3-iodo-5-trifluorometil-fenil)-metanol (0,943g, 3,12 ml) em DCM (5ml). Depois de agitar a aproximadamente -70°C durante 8 horas, a mistura de reacção é tratada com Et₃N (2,23 ml, 15,9 mmols) e em

seguida é deixada aquecer até à temperatura ambiente ao mesmo tempo que agitando durante a noite. A mistura é dividida entre água e EtOAc. A camada orgânica é lavada com água (50 ml) e salmoura (50 ml) em seguida seca sobre MgSO_4 . O solvente é removido no vácuo para fornecer o composto em título como um óleo que cristaliza em repouso.

c) Ácido [3-ciano-4-(3-iodo-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]acético

O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 2 substituindo, 3,5-diclorobenzaldeído por 3-iodo-5-trifluorometil-benzaldeído; $[\text{M}-\text{H}]^-$

Exemplo 38 Preparação de ácido [3-ciano-4-(3-ciano-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]acético

a) éster metílico de ácido 3-ciano-4-(3-iodo-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]-acético

O composto em título é preparado analogamente ao éster metílico de ácido [3-ciano-4-(3,5-dicloro-fenil)-pirrol-1-il]acético (um intermediário no Exemplo 2) substituindo 3,5-diclorobenzaldeído por 3-iodo-5-trifluorometil-benzaldeído (intermediário 37b).

b) éster metílico de ácido (3-ciano-4-(3-ciano-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]-acético

Uma solução de éster metílico de ácido 3-ciano-4-(3-iodo-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]acético (0,2g, 0,46 mmol) em DMF (5 ml) é tratada com cianeto de cobre (0,046g, 0,51 mmol) seguido de um cristal único de cianeto de sódio (aproximadamente 4 mg). Depois de agitar sob uma atmosfera inerte de argônio a 105°C durante 2 dias, a mistura de reacção é deixada arrefecer para a temperatura ambiente. A purificação é realizada empregando-se LC-MS preparativa direccionada à massa eluindo com acetonitrilo: água para fornecer o composto em título; [M-H]⁻332.

c) Ácido [3-ciano-4-(3-ciano-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]-acético

1M de NaOH aquoso (66µL, 0,066 mmol) é adicionado gota a gota a uma solução arrefecida (0°C) de éster metílico de ácido [3-ciano-4-(3-ciano-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]acético (22 mg, 0,066 mmol) em 1:1 THF:H₂O (4 ml). Depois de agitar a 0°C durante 5 minutos, a mistura de reacção é agitada à temperatura ambiente durante 20 minutos. DCM (4 ml) é adicionado e a mistura é agitada durante mais 5 minutos. A camada aquosa é isolada, acidificada para pH 3-4 com 1M de HCl e é extraída com DCM (2 x 3 ml). A fase orgânica é concentrada no vácuo e o sólido resultante é dissolvido em EtOAc (1 ml) e é triturado com iso-hexano para produzir o composto em título como um sólido não totalmente branco; [M-H]⁻318.

Exemplo 39 Preparação de ácido [3-ciano-4-(3-etanosulfonil-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]-acético

a) Éster metílico de ácido [3-ciano-4-(3-nitro-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]-acético

O composto em título é preparado analogamente ao éster metílico de ácido [3-ciano-4-(3-metanosulfonilfenil)-pirrol-1-il]acético (Intermediário 28 e) substituindo ácido 3-metanossulfonilbenzóico por ácido 3-nitro-5-trifluorometil-benzóico.

b) Éster metílico de ácido [3-(3-amino-5-trifluorometil-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]-acético

Uma suspensão compreendendo éster metílico de ácido [3-ciano-4-(3-nitro-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]acético (0,897 g, 2,54 mmols) e pó de ferro (0,709 g, 12,7 mmols) em etanol seco (3 ml) e AcOH (5 ml) sob uma atmosfera inerte de argônio é aquecida até 135°C durante 1 hora. Depois de arrefecer até à temperatura ambiente, o solvente é removido no vácuo e o resíduo bruto resultante é dividido entre EtOAc e solução de bicarbonato de sódio saturada. A fase aquosa é extraída com EtOAc e as fases orgânicas são combinadas, lavadas com solução de bicarbonato de sódio saturada, salmoura e secas sobre MgSO₄ e o solvente é removido no vácuo para fornecer um sólido castanho. O produto bruto é purificado por cromatografia instantânea sobre sílica eluindo com 9:1 iso-hexano:EtOAc

para fornecer o produto em título; $[M-H]^-$ 322.

c) Éster metílico de ácido [3-ciano-4-(3-iodo-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]-acético

Uma solução arrefecida (0°C) de éster metílico de ácido [3-(3-amino-5-trifluorometil-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]acético (0,396 g, 1,22 mmol) em HCl concentrado (10 ml) é tratada gota a gota com nitrito de sódio (0,089 g, 1,29 mmol) em água (0,5 ml). Depois de agitar a 0°C durante 1 hora, a mistura de reacção é tratada com iodeto de potássio (0,244 g, 1,47 mmol) e em seguida deixada agitar à temperatura ambiente durante a noite. A solução resultante é extraída com EtOAc (3 x 50 ml) e as porções orgânicas combinadas são tratadas com 1M de NaOH de modo que o pH seja ajustado para o pH 12. As porções orgânicas são lavadas com água, salmoura, secas sobre $MgSO_4$ e o solvente é removido no vácuo para dar o produto em título; $[M-H]^-$ 433.

d) Ácido [3-ciano-4-(3-etanossulfonil-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]-acético

Uma solução de éster metílico de ácido [3-ciano-4-(3-iodo-5-trifluorometil-fenil)pirrol-1-il]acético (0,263 g, 0,606 mmol) em DMSO (5 ml) sob uma atmosfera inerte de argônio é tratada com etanossulfonato de sódio (preparado de acordo com J. Med. Chem., Vol.32, pp. 2436-2442 (1989) (0,282 g, 2,43 mmols e iodeto de cobre) (0,462 g, 2,43

mmols). A suspensão resultante é aquecida a 120°C durante a noite e depois do arrefecimento, a mistura de reacção é tratada com 2M de NaOH (0,606 ml, 0,606 mmol). Depois de agitar à temperatura ambiente durante 2 dias, 2M de NaOH (0,606 ml, 0,606 mmol) é adicionado, seguido de água. DCM é adicionado e a camada aquosa é isolada, acidificada para pH 1 com 1M de HCl e é extraída com DCM. A fase orgânica é seca sobre MgSO₄ e concentrada no vácuo. A purificação é realizada empregando-se LC-MS preparativa direccionada à massa eluindo com MeCN:água para fornecer um sólido que é recristalizado de 1:1 EtOH:água para fornecer o composto em título ; [M-H]⁻ 385.

Exemplo 40 Preparação de ácido (3-ciano-4-[3-(piperidina-1-sulfonil)-5-trifluorometil-fenil]-pirrol-1-il)acético

a) Éster metílico de ácido [3-(3-clorossulfonil-5-trifluorometil-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]acético

Uma solução arrefecida (0°C) de éster metílico de ácido [3-(3-amino-5-trifluorometil-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]acético (Intermediário 39b) (0,527 g, 1,49 mmol) em AcOH (15 ml) e HCl concentrado (5 ml) é tratada gota a gota com uma solução de nitrito de sódio (0,103 g, 1,49 mmol) em água (2 ml). Depois de agitar a 0° durante 1 hora, a mistura de reacção é adicionada a uma solução agitada de SO₂/EtOH/CuCl₂/H₂O (50 ml) (a preparação do reagente é descrita em seguida). A mistura de reacção é deixada aquecer até à temperatura ambiente e é agitada

durante a noite. A mistura de reacção é então despejada em água (200 ml) e extraída com EtOAc (3 x 75 ml). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água (2 x 70 ml) seguido por salmoura (200 ml) e secas sobre MgSO_4 . Depois da filtração o solvente é removido no vácuo para fornecer o composto em título.

Preparação do reagente $\text{SO}_2/\text{AcOH}/\text{CuCl}_2(\text{H}_2\text{O})$:

De acordo com o procedimento reportado (E.E. Gilbert, *Synthesis*, 1-10, p6 (1969), AcOH glacial (100 ml) vigorosamente agitado à temperatura ambiente, é tratado por borbulhamento de gás de SO_2 . Logo que uma solução saturada é obtida (aproximadamente 10 g por 100 ml), a solução é tratada com CuCl_2 (4g) em água (5 ml). A mistura resultante é deixada assentar para fornecer uma solução verde.

b) Ácido (3-ciano-4-[3-(piperidina-4-sulfonil)-5-trifluorometil-fenil]-1-il)acético

Uma solução de éster metílico de ácido [3-(3-clorossulfonil-5-trifluorometil-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]acético (0,166 g, 0,408 mmol) em THF (3 ml) é tratada com piperidina (0,042 ml, 0,489 mmol) e Et_3N (0,069 ml, 0,489 mmol). Depois de agitar à temperatura ambiente durante 4 horas, 1M de LiOH (0,408 ml, 0,408 mmol) é adicionado e a mistura de reacção é deixada agitar durante 2 dias. É adicionada água e em seguida uma mistura de reacção é carregada numa coluna de separação de afse e

lavada com DCM. A mistura é acidificada para pH 1 com 1M de HCl e é extraída com DCM. As porções orgânicas combinadas são concentradas no vácuo e purificadas empregando-se LC-MS preparativa direccionada à massa eluindo com MeCN:água fornece o composto em título; $[M-H]^-$ 440.

Exemplos 41 a 50

Estes exemplos nomeadamente:

Ácido {3-ciano-4-[3-(etil-metil-sulfamoil)-5-trifluorometil-fenil]-pirrol-1-il}-acético (Exemplo 41),

Ácido {3-ciano-4-[3-(pirrolidina-1-sulfonil)-5-trifluorometil-fenil]-pirrol-1-il}-acético (Exemplo 42),

Ácido [3-ciano-4-(3-dietilsulfamoil-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]-acético (Exemplo 43),

Ácido (3-ciano-4-{3-[4-(2-ciano-etil)-piperazina-1-sulfonil]-5-trifluorometil-fenil}-pirrol-1-il)-acético (Exemplo 44),

Ácido [3-(3-butilsulfamoil-5-trifluorometil-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]-acético (Exemplo 45),

Ácido 3-ciano-4-{3-[(2-ciano-etil)-metil-sulfamoil]-5-trifluorometil-fenil}-pirrol-1-il)-acético (Exemplo 46),

Ácido {3-ciano-4-[3-(morfolina-4-sulfonil)-5-trifluorometil-fenil]-pirrol-1-il}-acético (Exemplo 47),

Ácido {3-ciano-4-[3-(2,2-dimetil-propilsulfamoil)-5-trifluorometil-fenil]-pirrol-1-il}-acético (Exemplo 48),

Ácido {3-[3-(butil-metil-sulfamoil)-5-trifluorometil-fenil]-4-ciano-pirrol-1-il}-acético (Exemplo 49),

Ácido [3-ciano-4-(3-ciclobutilsulfamoil-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]-acético (Exemplo 50) e

Ácido [3-ciano-4-(3-ciclohexilsulfamoil-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]-acético (Exemplo 51),

São preparados por processos semelhantes aos descritos no Exemplo 40.

Exemplo 52 Preparação de ácido 3-ciano-4-(3-trifluorometanossulfonil-fenil)-pirrol-1-il]acético

a) éster metílico de ácido [3-ciano-4-(3-trifluorometilsulfanil-fenil)-pirrol-1-il]acético

O composto em título é preparado analogamente ao éster metílico de ácido [3-ciano-4-(3,5-dicloro-fenil)-pirrol-1-il]acético (Exemplo 2c) substituindo 3,5-diclorobenzaldeído por 3-trifluorometilsulfanil-benzaldeído.

b) éster metílico de ácido [3-ciano-4-(3-trifluorometanossulfonil-fenil)-pirrol-1-il]acético

A uma solução de éster metílico de ácido [3-ciano-4-(3-trifluorometilsulfanil-fenil)-pirrol-1-il]-acético (0,221 g, 0,65 mmol) em MeCN (2 ml) é adicionado água (2 ml)) seguido de periodato de sódio (0,417 g, 1,95 mmol) e ruténio (III) hidrato de cloreto (6 mg, 0,0325 mmol). A mistura de reacção é agitada a 10-15°C durante 30 minutos e em seguida à temperatura ambiente durante 4

horas. A mistura é dividida entre água e EtOAc. A camada orgânica é lavada com salmoura, seca sobre MgSO_4 e concentrada no vácuo. O produto bruto resultante é purificado por cromatografia sobre sílica com iso-hexano/EtOAc (EtOAc aumentando de 0-20%) para produzir o composto em título; $[\text{M}-\text{H}]^-$ 371.

c) Ácido 3-ciano-4-(3-trifluorometanossulfonil-fenil)-pirrol-1-il]acético

1M de NaOH aquoso (0,2 ml, 0,193 mmol) é adicionado gota a gota a uma solução arrefecida (0°C) de éster metílico de ácido [3-ciano-4-(3-trifluorometanossulfonil-fenil)-pirrol-1-il]acético (72 mg, 0,193 mmol) em 1.1 THF:H₂O (4 ml). Depois de gatar à temperatura ambiente durante 10 minutos, DCM (4 ml) é adicionado e a mistura é agitada durante 5 minutos. A camada aquosa é siolada, acidificada para pH 3-4 com 1M de HCl e é extraída com DCM. A fase orgânica é concentrada no vácuo e a purificação do resíduo por LC-MS preparativa direccionada à massa eluindo com MeCN:água fornece o composto em título; $[\text{M}-\text{H}]^-$ 357.

Exemplo 53 Preparação de ácido {3-[3-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)fenil]-4-ciano-pirrol-1-il}-acético

a) Éster metílico de ácido [3-(3-cloro-5-nitro-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]acético

O composto em título é preparado analogamente ao éster metílico de ácido [3-ciano-4-(3-metanosulfonilfenil)-pirrol-1-il]acético (Intermediário 28e) substituindo o ácido 3-metanossulfonilbenzóico por 3-cloro-5-nitrobenzaldeído (WO 2005/037196).

b) Éster metílico de ácido [3-(3-amino-5-cloro-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]acético

Uma suspensão de éster metílico de ácido [3-(3-cloro-5-nitro-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]-acético (0,16g, 0,5 mmol) em etanol (10 ml) é tartada com cloreto de estanho (II) (0,56 g, 2,5 mmol) e em seguida é agitada a 70°C durante 1 hora. A mistura de reacção é deixada arrefecer até à temperatura ambiente e é despejada sobre gelo (aproximadamente 20g). O pH da solução é ajustado para pH 7-8 pela adição de 5% carbonato de hidrogénio de sódio e a emulsão resultante é filtrada e é extraída com EtOAc (3 x 50 ml). As porções orgânicas combinadas são lavadas com salmoura (50 ml), secas sobre MgSO₄ e concentradas no vácuo para produzir o composto em título como um sólido oleoso, vermelho pálido; [M-H]⁺ 288.

c) Ácido {3-[3-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-fenil]-4-ciano-pirrol-1-il}acético

O composto em título é preparado analogamente ao ácido {3-ciano-4-[3-(piperidina-1-sulfonil)-5-trifluorometil-fenil]-pirrol-1-il}acético (Exemplo 40) substituindo

éster metílico de ácido [3-(3-amino-5-trifluorometil-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]acético (Intermediário 39b) por éster metílico de ácido [3-(3-amino-5-cloro-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]acético.

Exemplo 54 a 59

Estes exemplos nomeadamente,

Ácido {3-[3-cloro-5-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4-ciano-pirrol-1-il}acético (Exemplo 54)

Ácido 3-(3-butilsulfamoil-5-cloro-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]acético (Exemplo 55).

Ácido {3-[3-cloro-5-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-4-ciano-pirrol-1-il}acético (Exemplo 56)

Ácido (3-{3-cloro-5-[4-(2-ciano-etil)-piperazina-1-sulfonil]-fenil}-4-ciano-pirrol-1-il)acético (Exemplo 57)

Ácido [3-(3-cloro-5-etanossulfonil-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]acético (Exemplo 58, e

Ácido (3-{3-cloro-5-[(2-hidroxi-etil)-metil-sulfamoil]-fenil}-4-ciano-pirrol-1-il)acético (Exemplo 59), são preparados por processos semelhantes aos descritos no Exemplo 53.

Exemplo 60 Preparação de ácido {3-[3-(butano-1-sulfonil)-5-trifluorometil-fenil]-4-ciano-pirrol-1-il}acético

a) Éster metílico de ácido {3-[3-(butano-1-sulfonil)-5-trifluorometil-fenil]-4-ciano-pirrol-1-il}-acético

O composto em título é preparado analogamente ao ácido [3-ciano-4-(3-etanossulfonyl-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]acético (Exemplo 39) substituindo etanossulfinato de sódio (preparado de acordo com J. Med. Chem, Vol. 32, pp. 2436-2442 (1989) com butanossulfinato de sódio.

b) Ácido {3-[3-(butano-1-sulfonyl)-5-trifluorometil-fenil]-4-ciano-pirrol-1-il}-acético

1M de LiOH aquoso (270 μ L, 0,270 mmol) é adicionado gota a gota a 0°C a uma solução de éster metílico de ácido {3-[3-(butano-1-sulfonyl)-5-trifluorometil-fenil]-4-ciano-pirrol-1-il}acético (116 mg, 0,270 mmol) em 1:1 THF:H₂O (4 ml). A mistura de reação é agitada à temperatura ambiente durante 6 horas. DCM é adicionado e a camada aquosa é isolada, acidificada para pH 1 com 1M de HCl e é extraída com DCM. A fase orgânica é evaporada para fornecer um sólido bruto amarelo que é recristalizada de 1:1 EtOH:água para produzir o composto em título como um sólido cristalino branco; [M-H]⁻ 413.

Exemplo 61: Preparação de ácido {3-ciano-4-[3-(propano-1-sulfonyl)-5-trifluorometilfenil-pirrol-1-il]-acético

O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 60 substituindo butanossulfinato de sódio (preparado de acordo com J. Med. Chem, Vol. 32, pp. 2436-2442 (1989) por sulfinato de propano de sódio.

Exemplo 62: Preparação de ácido [3-ciano-4-(4'-fluoro-5-trifluorometil-bifenil-3-il)]-acético

Uma solução desgaseificada compreendendo éster metílico de ácido [3-ciano-4-(3-iodo-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]-acético (intermediário 39d) (0,3g, 0,691 mmol) em dioxano (2 ml) à temperatura ambiente é tratada com ácido 4-fluorofenilborónico (0,106g, 0,760 mmol) seguido de carbonato de sódio (0,146 g, 1,38 mmol) e tetracis(trifenil fosfina) de paládio (0,039 gm 0,035 mmol) e água (0,3 ml). A mistura de reacção é aquecida empregando-se radicção de microondas num reactor de microondas Personal Chemistry Emrys™ Optimizer a 120°C durante 2 horas e em seguida é adicionada água e 2 M de NaOH (2 ml). O aquoso é isolado, lavado com DCM e em seguida acidificado para pH 1 empregando-se 1M de HCl. O aquoso é extraído com DCM e as porções orgânicas são lavadas com água e salmoura em seguida secas sobre MgSO₄. O solvente é removido sob pressão reduzida para fornecer um óleo castanho que é purificado por cromatografia instantânea eluindo com 2% de MeOH/DCM aumentando para 10% MeOH/DCM para fornecer um sólido castanho. Recristalização do produto de EtOAc produz o composto em título como um sólido rosa pálido; [M-H]⁻ 387.

Exemplo 63 Preparação de ácido (3-(3-cloro-5-dimetilsulfamoil-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]-acético.

a) Éster metílico de ácido 3-cloro-5-clorossulfonil-benzóico

Uma solução arrefecida (0°C) de éster metílico de ácido 3-amino-5-cloro-benzóico (WO 2004/014382) (2,27g, 12,2 mmols) em AcO (50 ml) e HCl concentrado (25 ml) é tratada gota a gota com uma solução de nitrito de sódio (0,843g, 12,2 mmols) em água (2 ml). Depois de agitar a 0°C durante 1 hora, a mistura de reacção é adicionada a uma solução agitada de SO₂/AcOH/CuCl₂/H₂O (100 ml) (a preparação do reagente é aqui descrita). A mistura de reacção é deixada aquecer até à temperatura ambiente e é agitada durante a noite. A mistura de reacção é então despejada em água (200 ml) e extraída com EtOAc (2 x 200 ml). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água (2 x 70 ml) seguido de salmoura (200 ml) e secas sobre MgSO₄. Depois da filtração o solvente é removido no vácuo para fornecer o composto em título que é utilizado na etapa seguinte sem purificação.

b) Éster metílico de ácido 3-cloro-5-dimetilsulfamoi-benzóico

Uma suspebsão de éster metílico de ácido 3-cloro-5-clorossulfonil benzóico (0,48 g, 1,78 mmol) em THF (10 ml) sob um atmosfera inerte de argônio é tratada com 2M de dimetilamina em THF (1,07 ml, 2,14 mmols) seguido de Et₃N (0,3 ml, 2,14 mmols). Depois da agitação à temperatura ambiente durante 1,5 horas, o solvente é removido no vácuo

e o produto bruto é dissolvido em EtOAc. Esta porção orgânica é lavada com água (50 ml), salmoura (50 ml), seca sobre MgSO_4 e concentrada no vácuo para fornecer o composto em título como um sólido oleoso que cristaliza em repouso; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 278.

c) Ácido (3-(3-cloro-5-dimetilsulfamoil-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]acético

O composto em título é preparado analogamente ao ácido [3-ciano-4-(3-iodo-5-trifluorometilfenil)-pirrol-1-il]acético (Exemplo 37) substituindo éster metílico de ácido 3-iodo-5-trifluorometil-benzóico (EP 612723) por éster metílico de ácido 3-cloro-5-dimetilsulfamoil-benzóico.

Exemplo 64: Preparação de ácido [3-ciano-4-(3-dimetilsulfamoil-5-trifluorometilfenil)-pirrol-1-il]-acético.

O composto em título é preparado analogamente ao ácido (3-(3-cloro-5-dimetilsulfamoilfenil)-4-ciano-pirrol-1-il]acético (Exemplo 63) substituindo éster metílico de ácido 3-amino-5-cloro-benzóico (WO 2004/014382) por éster metílico de ácido 3-amino-5-trifluorometil-benzóico (WO 2004/014382).

Exemplo 65: Preparação de ácido (3-ciano-4-[3-(propano-2-sulfonil)-5-trifluorometilfenil]-pirrol-1-il)-acético

a) Éster metílico de ácido 3-clorossulfonil-6-trifluorometil-benzóico

O composto em título é preparado analogamente ao éster metílico de ácido 3-cloro-5-clorossulfonil-benzóico (Exemplo 63a) substituindo éster metílico de ácido 3-amino-5-cloro-benzóico (WO 2004/014382) por éster metílico de ácido 3-amino-5-trifluorometil-benzóico (WO 2004/014382).

b) Éster metílico de ácido 3-(propano-2-sulfonil)-5-trifluorometil-benzóico

Uma solução de éster metílico de ácido 3-clorossulfonil-5-trifluorometil-benzóico (1,31 g, 4,34 mmols) em dioxano (30 ml) é tratada com sulfito de sódio (1,09 g, 8,68 mmols) e carbonato de hidrogénio de sódio (0,73 g, 8,68 mmols) e é deixada agitar a 80°C durante 2 horas. Depois de arrefecer para a temperatura ambiente é removido no vácuo e o resíduo bruto é dissolvido em DMF (15 ml) sob uma atmosfera inerte de argônio. À suspensão amarela resultante é adicionado gota a gota 2-iodopropano (0,87 ml, 8,68 mmols) à temperatura ambiente. A mistura de reacção é sonicada durante 5 minutos e em seguida é agitada à temperatura ambiente durante a noite. É adicionada água (70 ml) à mistura de reacção e o aquoso é extraído com EtOAc (3 x 50 ml). As porções orgânicas são combinadas, lavadas com água, salmoura, secas sobre MgSO₄ e o solvente é removido sob pressão reduzida para fornecer um sólido cor de laranja. O produto bruto é purificado por cromatografia

em sílica (gradiente de eluente de iso-hexano para 1.1 iso-hexano:EtOAc) para fornecer o composto em título; $[M-H]^-$ 295/309.

c) Ácido {3-ciano-4-[3-(propano-2-sulfonil)-5-trifluorometil-fenil]pirrol-1-il}-acético

O composto em título é preparado analogamente ao ácido (3-(3-cloro-5-dimetilsulfamoilfenil)-4-ciano-pirrol-1-il]-acético (Exemplo 63) substituindo éster metílico de ácido 3-cloro-5-dimetilsulfamoil-benzóico (Exemplo 63b) por éster metílico de ácido 3-(propano-2-sulfonil)-5-trifluorometil-benzóico (Exemplo 65b).

Exemplo 66: Preparação de 13-ciano-4-(3-metanossulfonil-5-trifluorometil-fenil)pirrol-1-il]acético

O composto em título é preparado analogamente a ácido (3-ciano-4-[3-(propano-2-sulfonil)-5-trifluorometil-fenil]pirrol-1-il)-acético (Exemplo 65) substituindo 2-iodopropano por iodeto de metilo.

Exemplo 67: Preparação de ácido 2-[3-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]-propiónico

O composto em título é preparado analogamente ao ácido [3-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]acético (Exemplo 1) substituindo metilo-2-bromoacetato por éster etilo de ácido 2-bromopropiónico.

Utilização farmacêutica e ensaio

Os compostos de fórmula (I) e (Ia) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, referidos em seguida alternativamente como "agentes do invento", são úteis como fármacos. Em particular, os compostos têm boa actividade antagonista de receptor de CRTh2 e podem ser testados nos ensaios seguintes.

Protocolo de ensaio de ligação de filtração

A ligação de antagonistas de CRTh2 é determinada empregando-se membranas preparadas de células de Ovário de Hamster Chinês expressando CRTh2 humano (CHO.K1-CRTh2). Para produzir membranas celulares CHO.K1-CRTh2 cultivadas em frascos cilindricos são colectadas empregando-se tampão de dissociação celular (Invitrogene). As células são peletizadas por centrifugação (167 g, 5 minutos). A pelete é incubada num tampão hipotónico (15 mM de Tris-OH, 2 mM de $MgCl_2$, 0,3 mM EDTA, 1 mM EGTA, 1 x comprimido CompleteTM) a 4°C durante 30 minutos. A 4°C as células são homogeneizadas empregando-se um Politron[®] (IKA Ultra Turax T25) durante 5 jactos de 1 segundo. O homogenato é centrifugado (Ultra-centrífuga Beckman Optima TM TL, 48000g, 30 minutos a 4°C). O sobrenatante é descartado e a pelete de membrana ressuspensa em tampão de homogeneização (75 mM de Tris-OH, 12,5 mM de $MgCl_2$, 0,3 mM de EDTA, 1 mM de EGTA, 250 mM de Sucrose, 1 x comprimido CompleteTM). As preparações de membrana são aliquotadas e armazenadas a 80°C. O conteúdo

de proteína é estimado empregando-se Bradford Protein Assay Dye (Bio Rad).

A ligação de [^3H]-PGD₂ (157 Ci/mmol) às membranas de CHO. K1-CRTh2 é determinada na ausência (ligação total) e presença (ligação não-específica) de PGD₂ não rotulado (1 μM). Subtração do cpm (contas por minuto) de ligação de [^3H]-PGD₂ na presença de excesso de PGD₂ não rotulado é definido como ligação específica. Os antagonistas de CRTh₂ activos são capazes de competir com [^3H]-PGD₂ para ligação ao receptor de CRTh2 e são identificados num decréscimo no número de ligação de cpm.

O ensaio é realizado em placas de 96 cavidades, se base em forma de U Greiner, em volume final de 100 μL por cavidade de CHO.K1-CRTh2 foram diluídas em tampão de massa (10 mM de HEPES-KOH (pH 7,4), 1mM de EDTA e 10 mM de MnCl₂) e 10 μg são adicionados a cada cavidade. [^3H]-PGD₂ é diluído em tampão de ensaio e adicionado a cada cavidade, numa concentração final de 2,5nM. Para determinar ligação não-específica, ligação [^3H]-PGD₂ ligando-se ao receptor de CRTh2 é rivalizada empregando-se PGD₂ não rotulado numa concentração de cavidade final de 1 μM . A experiência foi feita em triplicado, com reagentes adicionados às cavidades como se segue:

- . 25 μL de tampão de ensaio para ligação total ou
- . 25 μL de PGD₂ para determinar ligação não-específica
- . 25 μL de [^3H]PGD₂
- . 50 μL de membranas

. 25µL de composto em teste em DMSO/tampão de ensaio

As placas são incubadas à temperatura ambiente numa agitadora durante 1 hora, e em seguida recolhidas (Tomtec Harvester 9600) sobre placas filtrantes GF/C empregando-se tampão de lavagem (10 mM de HEPES-KOH, pH 7,4). A placa é seca durante 2 horas, antes da adição de Micro-Scint 20TH (50µL) e selando com TopSeal-STM. As placas são então contadas empregando-se um instrumento Packard Top Count, as placas são então lidas na Packard Topcount com o programa de 3H Scintillation program (1 min./cavidade).

Os valores de Ki (constante de dissociação para a inibição) para os antagonistas de CRTh2 são reportados. Os valores Ki são determinados empregando-se software Sigma PlotTM, empregando-se a equação Cheng-Prusoff.

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

onde S é a concentração de radioligando e Kd é a constante de dissociação.

Protocolo de ensaio funcional cAMP de CRTH2

Este ensaio é conduzido em células CHO.K1-CRTh2 é gerado na células pelas células estimulantes com 5µM de forskolina, um activador de adenilato ciclase. PGD₂ é adicionado para activar o receptor de CRTh2 o que resulta na atenuação do acúmulo de cAMP induzido por forskolina. Os

agonistas de CRTh2 potenciais são testados quanto à sua capacidade de inibir a atenuação mediada por PGD₂ do acúmulo de cAMP induzido por forskolina em células CHO.K1-CRTh2.

Para cada valor de concentração na curva de resposta de dose, os compostos em teste são preparados em tampão de estimulação de ensaio (HBSS, 5mM de HEPES, 10μM de IBMX ± 0,1% de albumina de soro humano) contendo DMSO (3% vol/vol) e 5 μL/cavidade são adicionados a uma placa de ensaio (optiplaca branca de 384 cavidades).

CHO.K1-CRTh2 cultivada em frascos de cultura de tecido são lavadas com PBS e recolhidas com tampão de dissociação. As células são lavadas com PBS e ressuspensas em tampão de estimulação numa concentração de $0,4 \times 10^6$ /ml e adicionadas à placa de ensaio (10μL/cavidade).

A placa de ensaio é incubada à temperatura ambiente numa agitadora durante 15 minutos.

Uma mistura agonista (10 nM de Prostaglandina D2) e 5 μM de forskolina é preparada em tampão de estimulação de ensaio e adicionada à placa de ensaio (5 ml/cavidade).

Além disso, um padrão de cAMP é serialmente diluído em tampão de estimulação de ensaio para separar cavidades vazias sobre as placas de ensaio (20μL/cavidade). O padrão de cAMP provê a qualificação de cAMP gerado em

células CHO.K1-CRTH2.

A placa de ensaio é incubada à temperatura ambiente sobre uma agitadora durante 60 minutos.

O tampão de lise celular (Tampão de lise: Milli-Q H₂O, 5mM de HEPES, 0,3% Tween-20, 0,1% albumina de soro humano) é adicionado a uma mistura de conta (contendo contas aceptoras anti-c/AMP AlphascreenTM de albumina de soro humano é adicionado a uma mistura de conta (containing AlphascreenTM 0,06 unidades/ μ L, contas doadoras revestidas por estreptavidina AlphascreenTM 0,06 units/ μ L, cAMP biotiniladas 0,06 unidades/ μ L, 10 μ M de IBMX) são preparados sob condições escuras 60 minutos antes da adição à placa de ensaio. A mistura de lise resultante é adicionada a todas as cavidades da placa de ensaio (40 μ L/cavidade).

A placa de ensaio é selada com Topseal-STM e incubada no escuro à temperatura ambiente numa agitadora durante 45 minutos. A placa é então contada empregando-se um instrumento Packard FusionTM.

As contas resultantes, por minuto, são convertidas em nM de cAMP empregando-se a curva padrão preparada. Os valores IC₅₀ (concentração de antagonista de CRTh2 para inibir 50% da atenuação mediada por PGD₂ de acúmulo de c/AMP induzido por forskolina em células CHO-K1-CRTh2) são determinados empregando-se software PrismTM.

Os compostos dos exemplos, a seguir referidos, geralmente têm valores K_i no ensaio de ligação de filtração abaixo de $10\mu\text{M}$. Por exemplo, os compostos dos Exemplos 1, 2, 3, 8, 12, 15, 17, 21, 25, 40, 42, 45, 50, 53 e 64 têm valores K_i de 0,010, 0,034, 0,244, 0,163, 0,172, 0,144, 0,089, 0,096, 0,040, 0,002, 0,006, 0,006, 0,004, 0,002 e 0,042 μM , respectivamente.

Os compostos de Exemplos, a seguir referidos, geralmente têm valores IC_{50} no ensaio funcional abaixo de $10\mu\text{M}$. Por exemplo, os compostos de Exemplos 1, 2, 3, 8, 12, 15, 17, 21, 25, 40, 42, 45, 50, 53 e 64 têm valores IC_{50} de 0,028, 0,057, 0,846, 0,255, 0,069, 0,282, 0,161, 0,147, 0,025, 0,012, 0,017, 0,016, 0,009, 0,046 e 0,014 μM , respectivamente.

Compostos de fórmula (I) e (Ia), em forma livre ou de sal, são antagonistas de receptor CRTh2 acoplado à proteína G, expresso em células Th2, eosinófilos e basófilos. PGD_2 é o ligando natural para CRTh2. Deste modo, os antagonistas que inibem a ligação de CRTh2 e PGD_2 são úteis no tratamento de condições alérgicas e anti-inflamatórias. O tratamento de acordo com o invento pode ser sintomático ou profilático.

Consequentemente, os agentes do invento são úteis no tratamento de doenças das vias aéreas inflamatórias ou obstrutivas, resultando, por exemplo, na redução de dano do tecido, inflamação das vias aéreas, hiperactividade

bronquial, remodelagem ou progressão de doença. Doenças das vias aéreas inflamatórias ou obstrutivas às quais o presente invento é aplicável incluem asma de qualquer tipo ou gênese incluindo tanto asma intrínseca (não-alérgica) e asma intrínseca (alérgica), asma branda, asma moderada, asma severa, bronquite asmática, asma induzida por exercício, asma ocupacional e asma induzida segundo infecção bacteriana. O tratamento da asma deve também ser entendido como abrangendo o tratamento de pacientes, por exemplo, menores de 4 ou 5 anos de idade, exibindo sintomas de respiração difícil e diagnosticados ou diagnosticáveis como "crianças asmáticas", uma categoria de pacientes estabelecida de maior envolvimento médico e actualmente frequentemente identificado como asmáticos de fase incipiente ou precoce. (Por conveniência esta condição asmática particular é referida como síndrome de criança asmática).

A eficácia profilática no tratamento de asma será evidenciada por frequência reduzida ou severidade de ataque sintomático, por exemplo, de ataque asmático agudo ou broncoconstritor, melhora em função de pulmão ou hiperactividade das vias aéreas melhorada. Pode também ser evidenciado por requisito reduzido de outra terapia sintomática, isto é, terapia para ou destinada a restringir ou abortar o ataque sintomático quando ele ocorre, por exemplo, anti-inflamatória (por exemplo, corticosteróide) ou broncodilatador. O benefício profilático na asma pode, em particular, ser evidente em pacientes propensos a

"declínio matinal" ("Morning Dipping"). "Declínio matinal" é um síndrome asmático reconhecido, comum a uma percentagem substancial de asmáticos e caracterizada por ataque de asma, por exemplo, por volta das 4 até às 6 horas, isto é, num momento normalmente substancialmente distante de qualquer terapia de asma sintomática previamente administrada.

Outras doenças e condições das vias aéreas inflamatórias ou obstrutivas às quais o presente invento é aplicável incluem dano de pulmão agudo (ALI), síndrome de dificuldade respiratória de adulto (ARDS), doença pulmonar obstrutiva crónica, das vias aéreas ou pulmão (COPD, COAD ou COLD), incluindo bronquite crónica ou dispneia associada a ela, enfisema, bem como exacerbação de hiperactividade das vias aéreas consequente à outra terapia de fármaco, em particular, outra terapia de fármaco inalada. O invento é também aplicável ao tratamento de bronquite de qualquer tipo ou génese incluindo, por exemplo, aguda, araquídica, catarral, crupe, bronquite crónica ou ftinóide. Outras doenças das vias aéreas inflamatórias ou obstrutivas às quais o presente invento é aplicável incluem pneumoconiose (uma doença inflamatória, comumente ocupacional, dos pulmões, frequentemente acompanhada por obstrução das vias aéreas, seja crónica ou aguda, e ocasionada por inalação repetida de poeiras) de qualquer que seja o tipo ou génese incluindo, por exemplo, aluminose, antracose, asbestose, calicose, ptilose, siderose, silicose, tabacose e bissinose.

Considerando sua actividade antiinflamatória, em particular, com relação à inibição de activação de eosinófila, os agentes do invento são também úteis no tratamento de distúrbios relacionados com eosinófila, por exemplo, eosinofilia, em particular, distúrbios relacionados com eosinófilos das vias aéreas, por exemplo, envolvendo a infiltração eosinofílica mórbida de tecidos pulmonares, incluindo hipereosinofilia quando ela afecta as vias aéreas e/ou pulmões, bem como, por exemplo, distúrbios relacionados com eosinófila das vias aéreas consequenciais ou concomitantes ao síndrome de Löffer; pneumonia eosinofílica; parasítica, em particular, metazoan, infestação incluindo eosinofilia trópica; aspergilose broncopulmonar; poliartrite nodosa, incluindo síndrome de Churg-Strauss; granuloma eosinofílico; e distúrbios relacionados com eosinófila que afectam as vias aéreas ocasionados pela reacção ao fármaco.

Os agentes do invento também são úteis no tratamento de condições inflamatórias ou alérgicas da pele, por exemplo, psoríase, dermatite atópica, alopecia aérea, eritema multiforme, dermatite hipertifórmica, escleroderma, vitiligo, angite de hipersensibilidade, urticária, penfigóide bulhoso, lúpus eritematoso, pénfigo, epidermólise bulhosa adquirida e outras condições inflamatórias ou alérgicas da pele.

Agentes do invento também podem ser usados para o tratamento de outras doenças ou condições, em particular, doenças ou condições tendo um componente inflamatório, por

exemplo, tratamento de doenças e condições do olho, tal como conjuntivite, ceratoconjuntivite seca, e conjuntivite vernal, doenças que afectam o nariz incluindo rinite alérgica; e doença inflamatória, em que as reacções autoimunes estão implicadas ou tendo um componente autoimune ou etiologia, incluindo distúrbios hematológicos autoimunes, por exemplo, anemia hemolítica, anemia aplástica, anemia de célula vermelha pura e trombocitopenia idiopática; lúpus sistémico eritematoso; policondrite; escleroderma; granulomatose de Wegener; dermatomiosite; hepatite activa crónica; miastenia grave; síndrome Steven-Johnson; espru idiopático; doença do intestino inflamatório autoimune, por exemplo, colite ulcerativa e doença de Crohn; oftalmopatia endócrina; doença de Grave; sarcoidose; alveolite; pneumonite de hipersensibilidade crónica; esclerose múltipla; cirrose biliar primária; uveíte (anterior e posterior); ceratoconjuntivite seca e ceratoconjuntivite vernal; fibrose de pulmão intersticial; artrite psoriática; e glomerulonefrite, com e sem síndrome nefrótica, por exemplo, incluindo síndrome nefrótica idiopática ou nefropatia de mudança minimal.

Outras doenças ou condições que podem ser tratadas com agentes do invento incluem choque séptico; artrite reumatóide; osteoartrite; doenças proliferativas, tais como cancro; aterosclerose; rejeição a aloenxerto, seguindo transplante; acidente vascular cerebral; obesidade; restenose; diabetes, por exemplo, diabetes melito tipo I (diabetes juvenil) e diabetes melito tipo II,

doenças diarreicas; isquemia/danos de reperfusão; retinopatia, tais como retinopatia diabética ou retinopatia induzida por oxigénio hiperbárico; e condições caracterizadas por pressão intraocular elevada ou secreção de humor aquoso ocular, tal como glaucoma.

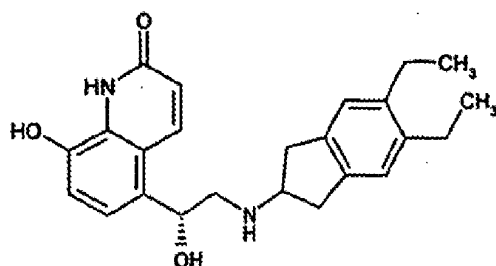
A eficácia de um agente do invento na inibição de condições inflamatórias, por exemplo, em doenças das vias aéreas, pode ser demonstrada num modelo animal, por exemplo, um modelo de camundongo ou rato, de inflamação das vias aéreas e outras condições inflamatórias, por exemplo, como descrito em Szarka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

Os agentes do invento são também úteis como agentes terapêuticos para uso em combinação com outras substâncias de fármaco, tais como substâncias de fármaco anti-inflamatório, broncodilatador, ou anti-istamina, particularmente no tratamento de doenças das vias aéreas obstrutivas ou inflamatórias, tais como aquelas mencionadas anteriormente, por exemplo, como potenciadores de actividade terapêutica de tais fármacos como um método de redução da dosagem requerida ou efeitos secundários potenciais de tais fármacos. Um agente do invento pode ser misturado com a outra substância de fármaco numa composição

farmacêutica fixa ou pode ser administrada separadamente, antes, simultaneamente com ou após a outra substância de fármaco. Consequentemente o invento inclui uma combinação de um agente do invento como anteriormente descrito com uma substância de fármaco anti-inflamatória, broncodilatadora, antiistamínica ou antitússica, o referido agente do invento e a referida substância de fármaco sendo da mesma ou diferente composição farmacêutica.

Tais fármacos antiinflamatórios incluem esteróides, em particular, glicocorticosteróides, tais como budesonida, dipropionato de beclametasona, propionato ou fluticasona, ciclesonida ou furoato mometasona; ou esteróides, descritos em WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (especialmente aqueles de Exemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 e 101), WO 03/035668, WO 03/048181, WO 03/062259, WO 03/064445 e WO 03/072592, WO 04/039827, WO 04/066920; agonistas de receptor de glicocorticóide não-esteroidal, tal como aqueles descritos em WO 00/00531, WO 02/10143, DE 10261874, WO 03/082280, WO 03/082787, WO 03/104195, WO 03/101932, WO 04/019935, WO 04/018429, WO 04/063163, WO 04/005229, WO 03/086294 e WO 04/26248, WO 04/071389; antagonistas LTB₄, tal como aqueles descritos em U.S. Patente No. 5,451,700; antagonistas de LTD₄, tal como montelukast e zafirlukast; inibidores de PDE4, tal como cilomilast (Ariflo[®] GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294^a (Napp), BAY19-8004 (Bayer); SCH-351591 (Schering-Plough), Arofylline (Almirall Prodesfarma),

PD189659 (Parke-Davis); AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM)CC-10004 (Celgene), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), WO 03/104204, WO 03/104205, WO 04/000814, WO 04/000839 e WO 04/005258 (Merck), bem como aqueles descritos em WO 98/18796 e WO 03/39544; agonistas A2a, tal como aqueles descritos em EP 1052264, EP 1241176, EP 409595^a2, WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO 99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO99/38877, WO 99/41267, WO 99/67263, WO 99/67264, WO 99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO 01/23399, WO 01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO 01/94368, WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462 e WO 03/086408; A2b antagonistas, tal como aqueles descritos em WO 02/42298; e agonistas beta (β)-2-adrenoceptores, tal como albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol, fenoterol, procaaterol, e especialmente, formoterol e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis, e os compostos (em forma livre ou de sal ou solvato) de fórmula (I) de WO 00/75114, cujo documento é incorporado aqui por referência, preferivelmente os compostos dos seus Exemplos, especialmente um composto de fórmula



compostos (em forma livre ou de sal ou solvato) de fórmula (I) de WO 04/16601. Outros agonistas de β -2-adrenorreceptor incluem compostos de JP 05025045, WO 93/18007, WO 99/64035, Patente dos Estados Unidos nº 2002/0055651, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, WO 02/70490, WO 02/76933, WO 03/024439, WO 03/072539, WO 03/042160, WO 03/091204, WO 03/042164, WO 03/099764, WO 04/016578, WO 04/022547, WO 04/032921, WO 04/037773, WO 04/037807, WO 04/039762, WO 04/039766, WO 04/045618, WO 04/ 046083, WO 04/033412, WO 04/ 037768, WO 04/037773 e EP 1440966.

Tais fármacos broncodilatadores incluem agentes anticolinérgicos ou antimuscarínicos, em particular, brometo de ipratrópio, brometo de oxitrópio, sais de tiotrópio e CHF 4226 (Chiesi), porém também aqueles descritos em WO 04/096800, WO 01/04118, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/87094, WO 04/05285, WO 02/00652, WO 03/53966, EP 0424021, Patente dos Estados Unidos nº 5.171.744, Patente dos Estados Unidos nº 3.714.357 e WO 03/33495.

Tais substâncias de fármaco antiistamínica co-terapêuticas incluem hidrocloreto de cetirizina, acetaminofen, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenhidramina e hidrocloreto de fexofenadina.

Combinações de agentes do invento e esteróides, agonistas β -2, inibidores de PDE4 ou antagonistas de LTD4

podem ser usados, por exemplo, no tratamento de COPD ou, particularmente, asma. Combinações de agentes do invento e agentes anticolinérgicos ou antimuscarínicos, inibidores de PDE4, agoistas de receptor de dopamina ou antagonistas de LTB4 podem ser usados, por exemplo, no tratamento de asma ou, particularmente, COPD.

Outras combinações úteis de agentes do invento com fármacos antiinflamatórios são aquelas com antagonistas de receptores de quimiocina, por exemplo, CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9, CCR-10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 e CXCR5; particularmente úteis são os antagonistas de CCR-3, tais como aqueles descritos em WO 02/026723, especialmente 4-{3-[(S)-4-(3,4-diclorobenzil)-morfolin-2-ilmetil]-ureidometil}-benzamida e aqueles descritos nos WO 03/077907, WO 03/007939 e WO 02/102775.

Também especialmente úteis são os antagonistas de CCR-5, tais como os antagonistas Schering-Plough SC-351125, SCH-55700 e SCH-D; antagonistas Takeda, tal como cloreto de N-[[4-[[[6,7-dihidro-2-(4-metilfenil)-5H-benzo-ciclohepten-8-il]fenil]tetrahydro-N,N-dimetil-2H-piran-4-aminium (TAK-770); e antagonistas CCR-5, descritos na Patente dos Estados Unidos nº 6.166.037, WO 00/66558 e WO 00/66559.

Os agentes do invento podem ser administrados por qualquer rotina apropriada, por exemplo, oralmente, por exemplo, na forma de um comprimido ou cápsula; parenteralmente, por exemplo, intravenosamente; por

inalação, por exemplo, no tratamento de doença das vias aéreas inflamatórias ou obstrutivas; intranasalmente, por exemplo, no tratamento de rinite alérgica; topicamente à pele, por exemplo, no tratamento de dermatite atópica, ou retalmente, por exemplo, no tratamento de doença inflamatória do intestino.

O presente invento também fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I), na forma livre ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável, opcionalmente juntamente com um seu diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável. A composição pode conter um agente co-terapêutico, tal como um fármaco anti-inflamatório, broncodilatador ou antihistamínico, como anteriormente descrito. Tais composições podem ser preparadas empregando-se diluentes ou excipientes convencionais e as técnicas conhecidas na técnica galénica. Deste modo, as formas de dosagem oral podem incluir comprimidos e cápsulas. As formulações para administração tópica podem tomar a forma de cremes, unguentos, gels ou sistemas de libertação transdérmica, por exemplo, emplastros. As composições para inalação podem compreender aerossol ou outras formulações atomizáveis ou formulações de pó seco.

O presente invento também fornece a utilização de um composto do presente invento em qualquer das modalidades anteriormente mencionadas, em forma livre ou sal farmaceuticamente aceitável, na forma de sal, para a

fabricação de um medicamento ou para o tratamento ou uma condição inflamatória ou alérgica, particularmente uma doença das vias aéreas inflamatórias ou obstrutivas.

O presente invento também fornece um método para tratar ou prevenir condições inflamatórias ou alérgicas compreendendo administrar a um paciente que dele necessite, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto do presente invento, em forma livre, ou um sal farmaceuticamente aceitável.

Quando a composição compreende uma formulação aerossol, ela contém preferivelmente, por exemplo, um propelante de hidro-fluoro-alcano (HFA), tal como HFA134a ou HFA227 ou uma mistura destes, e pode conter um ou mais co-solventes conhecidos na técnica, tal como etanol (até 20% em peso); e/ou um ou mais tensoactivos, tal como ácido oléico ou trioleato de sorbitano; e/ou um ou mais agentes de volume, tal como lactose. Quando a composição compreende uma formulação de pó seco, ela de preferência contém, por exemplo, o composto de fórmula (I) tendo um diâmetro de partícula até 10 microns, opcionalmente juntamente com um diluente ou portador, tal como lactose, da distribuição de tamanho de partícula desejado e um composto que ajuda a proteger contra a deterioração do desempenho do produto devido à humidade. Quando a composição compreende uma formulação nebulizada, ela preferencialmente contém, por exemplo, o composto de fórmula (I), ou dissolvida ou suspensa, num veículo contendo água, um co-solvente, tal

como etanol ou propileno glicol e um estabilizante, que pode ser um tensoactivo.

O invento inclui:

(a) um agente do invento em forma inalável, por exemplo, em um aerossol ou outra composição atomizável ou em particulado inalável, por exemplo, forma micronizada;

(b) um medicamento inalável compreendendo um agente do invento em forma inalável;

(c) um produto farmacêutico compreendendo um tal agente do invento em forma inalável em associação com um dispositivo de inalação; e

(d) um dispositivo de inalação contendo um agente do invento em forma inalável.

As dosagens de agentes do invento empregues na prática do presente invento, de facto, dependendo, por exemplo, da condição particular a ser tratada, o efeito desejado e o modo de administração. Em geral, as dosagens diárias adequadas para administração oral são da ordem de 0,01 a 100 mg/Kg.

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- WO 03101981 A [0007]
- WO 2005116001 A [0007]
- EP 612723 A [0041] [0068]
- WO 2005037196 A [0058]
- WO 2004014382 A [0066] [0069] [0070]
- WO 20041014382 A [0069]
- WO 0288167 A [0103]
- WO 0212266 A [0103]
- WO 02100879 A [0103]
- WO 0200679 A [0103]
- WO 03035668 A [0103]
- WO 03048181 A [0103]
- WO 03062259 A [0103]
- WO 03064445 A [0103]
- WO 03072592 A [0103]
- WO 04039827 A [0103]
- WO 04066920 A [0103]
- WO 0000531 A [0103]
- WO 0210143 A [0103]
- DE 10261874 [0103]
- WO 03082280 A [0103]
- WO 03082787 A [0103]
- WO 03104195 A [0103]
- WO 03101932 A [0103]
- WO 04019935 A [0103]
- WO 04018429 A [0103]
- WO 04063163 A [0103]
- WO 04005229 A [0103]
- WO 03086294 A [0103]
- WO 9936877 A [0103]
- WO 9941267 A [0103]
- WO 9967263 A [0103]
- WO 9967264 A [0103]
- WO 9967265 A [0103]
- WO 9967266 A [0103]
- WO 0023457 A [0103]
- WO 0077018 A [0103]
- WO 0078774 A [0103]
- WO 0123399 A [0103]
- WO 0127130 A [0103]
- WO 0127131 A [0103]
- WO 0160835 A [0103]
- WO 0194368 A [0103]
- WO 0200676 A [0103]
- WO 0222630 A [0103]
- WO 0296462 A [0103]
- WO 03086408 A [0103]
- WO 0242298 A [0103]
- WO 0075114 A [0103]
- WO 0416601 A [0103]
- JP 05025045 B [0103]
- WO 9318007 A [0103]
- WO 9964035 A [0103]
- US 20020055651 A [0103]
- WO 0142193 A [0103]
- WO 0183462 A [0103]
- WO 0266422 A [0103]
- WO 0270490 A [0103]

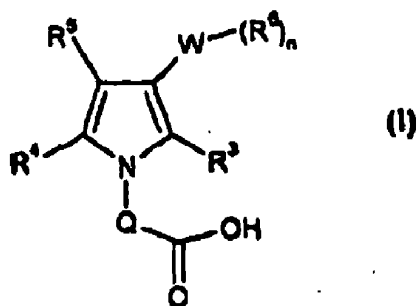
- WO 0426248 A [0103]
- WO 04071389 A [0103]
- US 5451700 A [0103]
- WO 03104204 A [0103]
- WO 03104205 A [0103]
- WO 04000814 A [0103]
- WO 04000839 A [0103]
- WO 04005258 A [0103]
- WO 9818796 A [0103]
- WO 0339544 A [0103]
- EP 1052264 A [0103]
- EP 1241176 A [0103]
- EP 409595 A2 [0103]
- WO 9417090 A [0103]
- WO 9602543 A [0103]
- WO 9602553 A [0103]
- WO 9828319 A [0103]
- WO 9924449 A [0103]
- WO 9924450 A [0103]
- WO 9924451 A [0103]
- WO 0104118 A [0104]
- WO 0251841 A [0104]
- WO 0253564 A [0104]
- WO 0300840 A [0104]
- WO 0387094 A [0104]
- WO 0405285 A [0104]
- WO 0200652 A [0104]
- WO 0353966 A [0104]
- EP 0424021 A [0104]
- US 5171744 A [0104]
- WO 0276933 A [0103]
- WO 03024439 A [0103]
- WO 03072539 A [0103]
- WO 03042160 A [0103]
- WO 03091204 A [0103]
- WO 03042164 A [0103]
- WO 03099764 A [0103]
- WO 04016578 A [0103]
- WO 04022547 A [0103]
- WO 04032921 A [0103]
- WO 04037773 A [0103]
- WO 04037807 A [0103]
- WO 04039762 A [0103]
- WO 04039766 A [0103]
- WO 04045618 A [0103]
- WO 04046083 A [0103]
- WO 04033412 A [0103]
- WO 04037768 A [0103]
- EP 1440966 A [0103]
- WO 04096800 A [0104]
- US 3714357 A [0104]
- WO 0333495 A [0104]
- WO 02026723 A [0107]
- WO 03077907 A [0107]
- WO 03007939 A [0107]
- WO 02102775 A [0107]
- US 6166037 A [0108]
- WO 0066558 A [0108]
- WO 0066559 A [0108]

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- *PEST MANAGEMENT SCIENCE*, 2004, vol. 60, 1063 [0007]
- *March's Organic Chemistry*. Wiley and Chichester, 2001 [0025]
- *Comprehensive Organic Transformations*. VCH, 1989 [0025]
- *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*. Pergamon, 1995 [0025]
- *Comprehensive Organic Synthesis*. Pergamon, 1991 [0025]
- Pavri ; Trudell. *J Org Chem*, 1997, vol. 62 (8), 2649-2651 [0025]
- *Bioorg Med Chem*, 2004, vol. 12 (9), 2021-2034 [0035]
- *J Med Chem*, 1989, vol. 32, 2436-2442 [0050] [0062] [0064]
- E. E. Gilbert. *Synthesis*, 1969, vol. 1-10, 6 [0052]
- Szarka et al. *J Immunol Methods*, 1997, vol. 202, 49-57 [0101]
- Renzi et al. *Am Rev Respir Dis*, 1993, vol. 148, 932-939 [0101]
- Tsuyuki et al. *J Clin Invest*, 1995, vol. 96, 2924-2931 [0101]
- Cemadas et al. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1999, vol. 20, 1-8 [0101]
- Williams ; Galli. *J Exp Med*, 2000, vol. 192, 455-462 [0101]

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I)



em forma de sal farmacologicamente aceitável ou livre em que Q é



R^1 e R^2 são, independentemente, H, C_1 - C_6 -alquilo, ou em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um grupo C_3 - C_8 -cicloalifático bivalente;

R^3 e R^4 são independentemente seleccionados de H e C_1 - C_8 -alquilo;

R^3 é ciano

R^6 é seleccionado a partir de H, halogénio, C_1 - C_8 -alquilo, C_1 - C_8 -haloalquilo, um grupo C_3 - C_{15} -carbocíclico, nitro, ciano, SO_2 - R^{6a} , C_1 - C_8 -alquilcarbonilo, C_1 - C_8 -alcoxicarbonilo, C_1 - C_8 -alcoxi, C_1 - C_8 -haloalcoxi, $-SR^{6b}$, carboxi, carboxi- C_1 - C_8 -alquilo, amino, amino(C_1 - C_8 -alquilo), C_1 - C_8 -alquilamino(C_1 - C_8 -alquilo), di(C_1 - C_8 -alquilo)amino(C_1 -

C₈-alquilo), C₁-C₈-alquilamino, di(C₁-C₆-alquil)amino, SO₂NR^{6c}R^{8d}, -C(O)NR^{6e}R^{6f}, C₁-C₈-hidroxialquilo, NR^{6g}SO₂R^{6h}, NR⁶ⁱ(CO)R^{6j}, SOR^{6k}, um grupo carbocíclico C₆-C₁₅-aromático, e um grupo heterocíclico de 4 a 10 membros tendo um ou mais heteroátomos seleccionados do grupo consistindo em oxigénio, azoto e enxofre;

R^{6a}, R^{6k} e R^{6b} são independentemente seleccionados a partir de C₁-C₈-alquilo, C₁-C₈-hidroxialquilo, C₁-C₈-alquilamino(C₁-C₈-alquilo), di(C₁-C₈-alquilo)amino(C₁-C₈-alquilo), C₁-C₈-cianoalquilo, um grupo C₃-C₁₅-carbocíclico, C₁-C₈-haloalquilo e um grupo heterocíclico de 4 a 10 membros tendo um ou mais heteroátomos seleccionados do grupo consistindo em oxigénio, azoto e enxofre;

R^{6c}, R^{6d}, R^{6e} e R^{6f} são independentemente H, C₁-C₈-alquilo, C₁-C₈-hidroxialquilo, C₁-C₈-alquilamino(C₁-C₈-alquilo), di(C₁-C₈-alquilo)amino(C₁-C₈-alquilo), C₁-C₈-cianoalquilo, um grupo C₃-C₁₅-carbocíclico, C₁-C₆-haloalquilo, um grupo heterocíclico de 4 a 10 membros tendo um ou mais heteroátomos seleccionados a partir do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre, ou em conjunto com o átomo de azoto ao qual eles estão ligados formam um grupo C₄-C₁₀ heterocíclico;

R^{6g} e R^{6l} são independentemente seleccionados a partir de H, C₁-C₈-alquilo, C₁-C₈-hidroxialquilo, C₁-C₈-alquilamino(C₁-C₈-alquilo), di(C₁-C₈-alquilo)amino(C₁-C₈-alquilo), C₁-C₈-cianoalquilo, um grupo C₃-C₁₅-carbocíclico, C₁-C₈-haloalquilo e um grupo heterocíclico de 4 a 10 membros tendo um ou mais heteroátomos seleccionados a partir do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre;

R^{6h} e R^{6j} são independentemente seleccionados a partir de C_1 - C_8 -alquilo, um grupo C_3 - C_{15} -carbocíclico, um grupo heterocíclico de 4 a 10 membros tendo um ou mais heteroátomos seleccionados a partir do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre, C_1 - C_8 -hidroxialquilo, amino(C_1 - C_8 -alquilo), C_1 - C_8 -alquilamino(C_1 - C_8 -alquilo), di(C_1 - C_8 -alquilo)amino(C_1 - C_8 -alquilo) e C_1 - C_8 -cianoalquilo;

W é seleccionado a partir do grupo C_3 - C_{15} -carbocíclico e heterociclo de 4 a 10 membros tendo um ou mais heteroátomos seleccionados do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre;

m é um número inteiro seleccionado de 1 a 3; e

n é um número inteiro seleccionado de 1 a 4.

com a condição de que os compostos

Ácido [3-ciano-4-(2,3-dicloro-fenil)-pirrol-1-il]-acético;

N-(2-carboxietil)-3-ciano-4-(2,3-dicloro-fenil)pirrol;

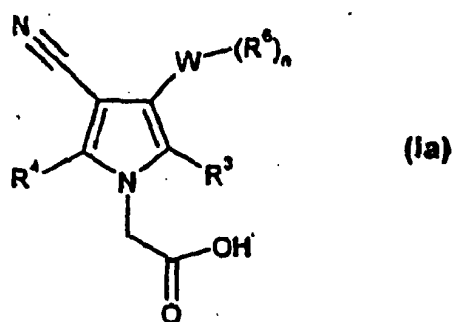
N-(3-carboxipropil)-3-ciano-4-(2,3-dicloro-fenil)pirrol e

N(1-carboxietil)-3-ciano-4-(2,3-dicloro-fenil)-pirrol são excluídos.

2. Composto de fórmula (I) de acordo com a Reivindicação 1, em forma de sal livre ou farmacêuticamente aceitável, em que os símbolos têm os seguintes significados independentemente, colectivamente ou em qualquer combinação ou sub-combinação:

- (i) R^1 e R^2 são independentemente H ou C_1-C_8 -alquilo;
- (ii) R^3 e R^4 são H ou C_1-C_8 -alquilo;
- (iii) R^5 é ciano;
- (iv) R^6 é H, halogénio, C_1-C_8 -alquilo, C_1-C_8 -haloalquilo, ciano, SO_2R^{6a} ou $-SR^{6b}$;
- (v) R^{6a} e R^{6b} são independentemente seleccionados a partir de C_1-C_8 -alquilo, um grupo C_3-C_{15} -carbocíclico e C_1-C_8 -haloalquilo;
- (vi) W é um grupo C_3-C_{10} -carbocíclico ou um grupo heterocíclico de 4 a 10 membros tendo um ou mais átomos de oxigénio no anel;
- (vii) m é 1; e
- (viii) n é um número inteiro seleccionado de 1-4.

3. Composto de acordo com a Reivindicação 1, em forma de sal livre ou farmacêuticamente aceitável, em que o composto é de fórmula (Ia)



4. Composto de acordo com a reivindicação 3, em forma de sal livre ou farmacêuticamente aceitável, em que

R³ e R⁴ são H;

R⁶ é seleccionado a partir de H, halogénio, C₁-C₈-haloalquilo, ciano, SO₂R^{6a} e -SR^{6b};

R^{6a} e R^{6b} são independentemente seleccionados de C₁-C₄-alquilo, grupo C₈-C₁₀-carboxílico e C₁-C₄-haloalquilo;

e

n é um número inteiro seleccionado de 2-3.

5. Composto de acordo com a Reivindicação 1 seleccionado a partir de

Ácido [3-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]acético;

Ácido [3-ciano-4-(3,5-dicloro-feno)-pirrol-1-il]acético;

Ácido [3-ciano-4-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-pirrol-1-il]acético;

Ácido (3-Ciano-4-fenil-pirrol-1-il]acético;

Ácido (3-Benzo[1,3-]dioxol-4-il-4-ciano-pirrol-1-il]-acético;

Ácido [3-(2-Cloro-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]acético;

Ácido [3-(3-Cloro-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]acético;

Ácido [3-(4-Cloro-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]acético;

Ácido [3-Ciano-4-(4-fluoro-fenil)-pirrol-1-il]acético;

Ácido [3-Ciano-4-(4-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]-acético;

Ácido [3-Ciano-4-(3-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]-acético;

Ácido [3-Ciano-4-(3-ciano-fenil)-pirrol-1-il]acético;

Ácido [3-Ciano-4-(3,5-difluoro-fenil)-pirrol-1-il]acético;

Ácido [3-Ciano-4-(2,5-dicloro-fenil)-pirrol-1-il]acético;

Ácido [3-(3-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]-
acético;

Ácido [3-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-4-ciano-pirrol-1-
il]acético;

Ácido [3-Ciano-4-(2-ciano-fenil)-pirrol-1-il]acético;

Ácido [3-Ciano-4-(3-fluoro-fenil)-pirrol-1-il]acético;

Ácido [3-Ciano-4-(2,6-dicloro-fenil)-pirrol-1-il]acético;

Ácido [3-(2,5-bis-trifluorometil-fenil)-4-ciano-pirrol-1-
il]acético;

Ácido [3-(2-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-4-ciano-pirrol-1-
il]acético;

Ácido [3-Ciano-4-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-pirrol-
1-il]acético;

Ácido [3-Ciano-4-(2-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]-
acético;

Ácido [3-(3-Cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-4-ciano-
pirrol-1-il]acético;

Ácido [3-Ciano-4-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-
1-il]acético;

Ácido [3-Ciano-4-(3-trifluorometilsulfanil-fenil)-pirrol-1-
il]acético;

Ácido [3-Ciano-4-(3-metanossulfonil-fenil)-pirrol-1-il]-acético;

Ácido [3-(3-Cloro-5-ciano-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]-acético;

Ácido [3-(3-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]acético;

Ácido (3-Ciano-4-piridin-3-il-pirrol-1-il)acético;

Ácido 3-Ciano-4-(3,5-dimetoxi-fenil)-pirrol-1-il]acético;

Ácido (3-benzofuran-2-il-4-ciano-pirrol-1-il)acético;

Ácido [3-ciano-4-(3-iodo-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]acético;

Ácido [3-Ciano-4-(3-ciano-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]acético;

Ácido [3-Ciano-4-(3-etanossulfonil-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]acético;

Ácido {3-Ciano-4-(3-(piperidina-1-sulfonil)-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il}acético;

Ácido {3-Ciano-4-[3-(etil-metil-sulfamoil)-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il}acético;

Ácido {3-Ciano-4-[3-(pirrolidina-1-sulfonil)-5-trifluorometil-fenil]-pirrol-1-il}acético;

Ácido [3-Ciano-4-(3-dietilsulfamoil-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]acético;

Ácido (3-Ciano-4-{3-[4-(2-ciano-etil)-piperazina-1-sulfonil]-5-trifluorometil-fenil}-pirrol-1-il)acético;

Ácido [3-(3-butilsulfamoil-5-trifluorometil-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]acético;

Ácido 3-Ciano-4-{3-[(2-ciano-etil)-metil-sulfamoil]-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il}acético;

Ácido {3-Ciano-4-[3-(morfolina-4-sulfonil)-5-trifluorometil-fenil]-pirrol-1-il}acético;

Ácido {3-Ciano-4-[3-(2,2-dimetil-propilsulfamoil)-5-trifluorometil-fenil]-pirrol-1-il}acético;

Ácido {3-[3-(butil-metil-sulfamoil)-5-trifluorometil-fenil]-4-ciano-pirrol-1-il}acético;

Ácido [3-ciano-4-(3-ciclobutilsulfamoil-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]acético;

Ácido [3-Ciano-4-(3-ciclohexilsulfamoil-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]acético;

Ácido 3-Ciano-4-(3-trifluorometanossulfonil-fenil)-pirrol-1-il]acético;

Ácido {3-[3-Cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-fenil]-4-ciano-pirrol-1-il}acético;

Ácido {3-[3-Cloro-5-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4-ciano-pirrol-1-il}acético;

Ácido 3-(3-butilsulfamoil-5-cloro-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il)acético;

Ácido {3-[3-Cloro-5-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-4-ciano-pirrol-1-il}acético;

Ácido (3-{3-cloro-5-[4-(2-ciano-etil)-piperazina-1-sulfonil]fenil}-4-ciano-pirrol-1-il]acético;

Ácido [3-(3-cloro-5-etanossulfonil-feriio?-4-ciano-pirrol-1-il]acético;

Ácido (3-{3-cloro-5-[(2-hidroxi-etil)-metil-sulfamoil]-fenil}-4-ciano-pirrol-1-il)acético;

Ácido {3-[3-(butano-1-sulfonil)-5-trifluorometil-fenil]-4-ciano-pirrol-1-il}acético;

Ácido {3-ciano-4-[3-(propano-1-sulfonil)-5-trifluorometil-fenil]-pirrol-1-il}acético;

Ácido [3-ciano-4-(4'-fluoro-5-trifluorometil-bifenil-3-il)-pirrol-1-il]acético;

Ácido 3-(3-cloro-5-dimetilsulfamoil-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]acético;

Ácido [3-Ciano-4-(3-dimetilsulfamoil-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]acético;

Ácido {3-ciano-4-[3-(propano-2-sulfonil)-5-trifluorometil-fenil]-pirrol-1-il}acético;

Ácido [3-Ciano-4-(3-metanossulfonil-5-trifluorometilfenil)-pirrol-1-il]acético; e

Ácido 2-[3-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]propiónico;

6. Composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1-5 para utilização como um fármaco.

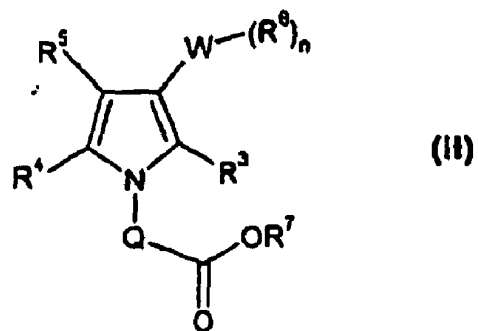
7. Composições farmacêuticas que compreendem um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1-5.

8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-5 para utilização no tratamento de uma condição inflamatória ou alérgica em particular uma doença inflamatória ou obstrutiva das vias aéreas.

9. Combinação de um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1-5 com uma substância de fármaco anti-inflamatório, broncodilatador, antihistamínica ou anti-tússica.

10. Processo para a preparação de compostos de fórmula (I) como definido na Reivindicação 1, em forma de sal livre ou farmaceuticamente aceitável, a qual compreende as etapas de:

(i) clivagem de um grupo de éster $-\text{COOR}^7$ num composto de fórmula (II)



em que

R^7 é C_1 - C_8 -alquilo; e

todo o mais como anteriormente definido; e

(ii) recuperação do composto resultante de fórmula (I), em forma de sal livre ou farmaceuticamente aceitável

Lisboa, 9 de Fevereiro de 2010