

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

(21) **PI 0622197-1 A2**

(22) Data de Depósito: 21/12/2006
(43) Data da Publicação: 03/01/2012
(RPI 2139)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/437
C07D 471/04
A61P 37/08

(54) **Título:** ANTAGONISTAS DE CRTH2

(73) **Titular(es):** Argenta Discovery Limited

(72) **Inventor(es):** David Middlemiss, George Hynd, Harry Finch, Karen Williams, Michael Colin Cramp, Nicholas Charles Ray, Paul Matthew Blaney, Peter Crackett, Trevor Keith Harrison, Yan Griffon

(74) **Procurador(es):** Montauray Pimenta, Machado & Lioce

(86) **Pedido Internacional:** PCT GB2006004856 de 21/12/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/074966 de 26/06/2008

(57) **Resumo:** ANTAGONISTAS DE CRTH2. Os compostos que se seguem são antagonistas de CRTH2, úteis no tratamento de doenças respiratórias: ácido [3-(2,4-diclorofenilsulfanil)-6-fluoro-2-metilindolizin-1-il]acético, ácido [6-fluoro-3-(2-fluoro-4-metanossulfonil fenilsulfanil)-2-metilindolizin-1-il]acético, ácido [6-fluoro-3-(4-metanossulfonil-2-trifluorometilfenilsulfanil) - 2-metilindolizin-1-il]acético, ácido (R)-2-[6-fluoro-3-(4-metanossulfonilfenilsulfanil) -2-metilindolizin-1-il]propiónico, ácido [3-(4-etanossulfonilfenilsulfanil)-6-fluoro-2-metilindolizin-1-il]acético, ácido (S)-2-[6-fluoro-3-(4-metanossulfonilfenilsulfanil) -2-metilindolizin-1-il]propiónico, ácido (etanossulfonilaminobenzenossulfonil) -6-fluoro-2-metilindolizin-1-il]acético, ácido [7-cloro-6-fluoro-3-(4-metanossulfonilfenilsulfanil) -2-metilindolizin-1-il]acético, ácido [3-(2-cloro-4-metanossulfonilfenilsulfanil) -7-ciano-2-metilindolizin-1-il]acético, ácido [6-ciano-3-(4-metanossulfonilbenzil) -2-metilindolizin-1-il]acético, ácido [3-(4-clorobenzil) -7-ciano-2-metilindolizin-1-il]acético, ácido [6-ciano-3-(6-fluoroquinolin-2-il-metil) -2-metilindolizin-1-il]acético, ácido [6-fluoro-3-(4-metoxifenilsulfanil)-2-metilindolizin-1-il]acético, ácido [7-cloro-6-fluoro-3-(4-metoxifenilsulfanil) -2-metilindolizin-1-il]acético, ácido [3-(4-bromofenilsulfanil)-6-fluoro-2-metilindolizin-1-il]acético, e ácido [3-(4-ciclopropil sulfamoiifenilsulfanil) -6-fluoro-2-metilindolizin-1-il]acético.

ANTAGONISTAS DE CRTH2

Esta invenção se refere a compostos indolizina específicos que são ligantes do receptor de CRTH2 (molécula homóloga ao receptor quimioatrativo expresso nas células T auxiliares do tipo 2) e seu emprego no tratamento de doenças sensíveis à modulação da atividade do receptor de CRTH2, principalmente doenças possuindo um componente inflamatório significativo.

HISTÓRICO DA INVENÇÃO

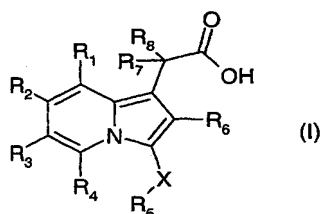
As células mastóides são conhecidas por desempenharem um papel importante nas respostas alérgicas e imunes através da liberação de vários mediadores, tais como, histamina, leucotrienos, citocinas, prostaglandina D₂, etc (Boyce; Allergy Asthma Proc., 2004, 25, 27-30). A prostaglandina D₂ (PGD₂) é o metabólito principal produzido pela ação da ciclooxygenase no ácido araquidônico pelas células mastóides em resposta ao desafio do alérgeno (Lewis e outros; J. Immunol., 1982, 129, 1627-1631). Foi demonstrado que a produção de PGD₂ aumenta em pacientes mastocitose sistêmica (Roberts; N. Engl. J. Med., 1980, 303, 1400-1404), rinite alérgica (Naclerio e outros; Am. Rev. Respir. Dis., 1983, 128, 597-602; Brown e outros; Arch. Otolarynol. Head Neck Surg., 1987, 113, 179-183; Lebel e outros; J. Allergy Clin. Immunol., 1988, 82, 869-877), asma brônquica (Murray e outros; N. Engl. J. Med., 1986, 315, 800-804; Liu e outros; Am. Rev. Respir. Dis., 1990, 142, 126-132; Wenzel e outros; J. Allergy Clin. Immunol., 1991, 87, 540-548), e urticária (Heavey e outros; J. Allergy Clin. Immunol., 1986, 78, 458-461). PGD₂ media seus efeitos através de dois receptores, o receptor PGD₂ (ou DP) (Boie e outros; J. Biol. Chem., 1995, 270, 18910-18916) e a molécula homóloga ao receptor quimioatrativo expressa em Th2 (ou CRTH2) (Nagata e outros; J. Immunol.,

1999, 162, 1278-1289; Powell; Prostaglandins Luekot. Essent. Fatty Acids, 2003, 69, 179-185). Portanto, foi postulado que os agentes que antagonizam os efeitos de PGD₂ em seus receptores podem ter efeitos benéficos em vários estados de doença.

O receptor de CRTH2 demonstrou ser expresso nos tipos de células associadas à inflamação alérgica, tais como, basófilos, eosinófilos e células auxiliares imunes tipo Th2 (Hirai e outros; J. Exp. Med., 2001, 193, 255-261). O receptor de CRTH2 mostrou mediar a migração da célula mediada por PGD₂ nestes tipos de células (Hirai e outros; J. Exp. Med., 2001, 193, 255-261), e também desempenhar um papel principal no recrutamento das células neutrófilas e eosinófilas em um modelo de dermatite de contato (Takeshita e outros; Int. Immunol., 2004, 16, 947-959). Ramatroban {ácido (3R)-3-[(4-fluorofenil)sulfonil-amino]-1,2,3,4-tetrahidro-9H-carbazol-9-propanóico}, um antagonista de receptor de CRTH2 e tromboxano A₂ duplo, mostrou atenuar estas respostas (Sugimoto e outros; J. Pharmacol. Exp. Ther., 2003, 305, 347-352; Takeshita e outros; op. cit.). O potencial de PGD₂ tanto para melhorar a inflamação alérgica como para induzir uma resposta inflamatória foi demonstrado em camundongos e ratos. Os camundongos transgênicos superexpressando sintase de PGD₂ exibem uma eosinofilia pulmonar melhorada e níveis aumentados de citocinas Th2 em resposta ao desafio de alérgeno (Fujitani e outros, J. Immunol., 2002, 168, 443-449). Além disto, agonistas de CRTH2 administrados exogenamente melhoraram a resposta alérgica em camundongos sensibilizados (Spik e outros; J. Immunol., 2005, 174, 3703-3708). Nos ratos que receberam agonistas de CRTH2 exogenamente houve eosinofilia pulmonar, porém um agonista de DP (BW 245C) ou um agonista de TP (I-BOP) não mostraram

efeito (Shirashi e outros; J. Pharmacol. Exp Ther., 2005, 312, 954-960). Estas observações sugerem que os agonistas de CRTH2 podem possuir propriedades valiosas para o tratamento de doenças mediadas por PGD₂.

- 5 Nosso pedido copendente PCT/GB2006/002341 se refere a compostos antagonistas de CRTH2 da fórmula (I) e sais, N-óxidos, hidratos e solvatos dos mesmos:



em que

- 10 R₁, R₂, R₃ e R₄ são independentemente hidrogênio, alquila C₁-C₆, alquila C₁-C₆ total ou parcialmente fluorada, halo, -S(O)_nR₁₀, -SO₂N(R₁₀)₂, -N(R₁₀)₂, -C(O)N(R₁₀)₂, -NR₁₀C(O)R₉, -CO₂R₁₀, -C(O)R₉, -NO₂, -CN ou -OR₁₁;

- 15 em que cada R₉ é independentemente alquila C₁-C₆, arila, heteroarila;

 R₁₀ é independentemente hidrogênio, alquila C₁-C₆, arila ou heteroarila;

 R₁₁ é hidrogênio, alquila C₁-C₆, alquila C₁-C₆ total ou parcialmente fluorada ou um grupo -SO₂R₉;

- 20 n é 0, 1 ou 2;

R₅ é alquila C₁-C₆, alquila C₁-C₆ total ou parcialmente fluorada, alquenila C₁-C₆, alquinila C₁-C₆, arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída;

- 25 R₆ é hidrogênio, alquila C₁-C₆ ou alquila C₁-C₆ total ou parcialmente fluorada;

R₇ e R₈ são independentemente hidrogênio ou alquila C₁-C₆, ou R₇ e R₈ em conjunto com o átomo ao qual estão ligados são anexados para formar um grupo cicloalquila; e

X é $-\text{CHR}_6-$, $-\text{S}(\text{O})_n-$, $-\text{NR}_6\text{SO}_2-$ ou $-\text{SO}_2\text{NR}_6-$, em que n é 0, 1 ou 2,

CONTANTO QUE, quando X for $-\text{CH}_2-$, R_6 for metila e R_5 for 4-clorofenila, então R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 e R_8 não são todos
5 hidrogênio.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção provê um grupo de compostos específicos que se encontram dentro do escopo, porém não especificamente revelados em nosso pedido copendente número
10 PCT/GB2006/002341 referido acima.

A invenção provê um composto selecionado do grupo consistindo em:

- ácido [3-(2,4-diclorofenilsulfanil)-6-fluoro-2-metilindolizin-1-il]acético,
- 15 ácido [6-fluoro-3-(2-fluoro-4-metanossulfonilfenil sulfanil)-2-metilindolizin-1-il]acético,
- ácido [6-fluoro-3-(4-metanossulfonil-2-trifluormetilfenil sulfanil)-2-metilindolizin-1-il]acético,
- ácido (R)-2-[6-fluoro-3-(4-metanossulfonilfenilsulfanil)-2-
20 metilindolizin-1-il]propiônico,
- ácido (S)-2-[6-fluoro-3-(4-metanossulfonilfenilsulfanil)-2-metilindolizin-1-il]propiônico,
- ácido [3-(4-etanossulfonilfenilsulfanil)-6-fluoro-2-metilindolizin-1-il]acético,
- 25 ácido (etanossulfonilaminobenzenossulfonil)-6-fluoro-2-metilindolizin-1-il]acético,
- ácido [7-cloro-6-fluoro-3-(4-metanossulfonilfenilsulfanil)-2-metilindolizin-1-il]acético,
- ácido [3-(2-cloro-4-metanossulfonilfenilsulfanil)-7-ciano-
30 2-metilindolizin-1-il]acético,
- ácido [6-ciano-3-(4-metanossulfonilbenzil)-2-metilindolizin-1-il]acético,

ácido [3-(4-clorobenzil)-7-ciano-2-metilindolizina-1-il]acético,

ácido [6-ciano-3-(6-fluorquinolina-2-il-metil)-2-metilindolizina-1-il]acético,

5 ácido [6-fluoro-3-(4-metoxifenilsulfanil)-2-metilindolizina-1-il]acético,

ácido [7-cloro-6-fluoro-3-(4-metoxifenilsulfanil)-2-metilindolizina-1-il]acético,

10 ácido [3-(4-bromofenilsulfanil)-6-fluoro-2-metilindolizina-1-il]acético,

ácido [3-(4-ciclopropilsulfamidoilfenilsulfanil)-6-fluoro-2-metilindolizina-1-il]acético,

e sais, N-óxidos, hidratos e solvatos dos mesmos.

15 Os compostos aos quais a invenção se refere são os antagonistas do receptor de CRTH2.

Um segundo aspecto da invenção é uma composição farmacêutica compreendendo um composto da invenção em mistura com um veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

20 Um terceiro aspecto da invenção é um composto da invenção para uso em terapia.

Um quarto aspecto da invenção é o uso de um composto da invenção na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença onde um antagonista de CRTH2 pode
25 prevenir, inibir ou melhorar a patologia e/ou sintomatologia da doença. Tais doenças incluem asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, rinite, síndrome alérgica das vias aéreas ou rinobronquite alérgica, bem como, dermatite atópica e não atópica, doença de Crohn, colite ulcerativa e
30 doença do intestino irritável.

Um quinto aspecto da invenção é um método para o tratamento de uma doença em um paciente no qual um antagonista de CRTH2 pode prevenir, inibir ou melhorar a

patologia e/ou sintomatologia da doença, o método compreendendo a administração ao paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção.

5 Especificamente, os compostos aos quais a invenção se refere são úteis no tratamento da doença associada aos níveis elevados da prostaglandina D₂ (PGD₂) ou um ou mais metabólitos ativos da mesma.

Exemplos de tais doenças incluem asma, rinites, síndrome alérgica das vias alérgicas, rinobronquite
10 alérgica, bronquite, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), polipose nasal, sarcoidose, alveolite, pulmão fibróide, fibrose cística, tosse crônica, conjuntivite, dermatite atópica e não atópica, doença de Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica, demência complexa por AIDS,
15 doença de Huntington, demência frontotemporal, demência de corpo de Lewy, demência vascular, síndrome de Guillain-Barre, poliradiculoneuropatia desmielinizante crônica, neuropatia motora multifocal, plexopatia, esclerose múltipla, encefalomielite, panencefalite, degeneração
20 cerebelar e encefalomielite, trauma do SNC, enxaqueca, derrame, artrite reumatóide, espondilite anquilosante, doença de Behcet, bursite, síndrome do túnel carpal, doença inflamatória do intestino, doença de Crohn, colite ulcerativa, dermatomiosite, síndrome de Ehlers-Danlos
25 (EDS), fibromialgia, dor miofascial, osteoartrite (AO), osteonecrose, artrite psoriática, síndrome de Reiter (artrite reativa), sarcoidose, escleroderma, síndrome de Sjogren, doença do tecido mole, doença de Still, tendinite, poliarterite nodosa, granulomatose de Wegener, miosite
30 (polimiosite dermatomiosite), gota, aterosclerose, lúpus eritematoso, lúpus eritematoso sistêmico (SLE), diabetes do tipo I, síndrome nefrítica, glomerulonefrite, falência renal aguda e crônica, fascite eosinofílica, síndrome de

hiper IgE, septicemia, choque séptico, lesão de reperfusão isquêmica no coração, rejeição ao aloenxerto após transplantes e doença de enxerto versus hospedeiro.

Contudo, os compostos aos quais a invenção se
5 refere são, antes de tudo, de valor para o tratamento da asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, rinite, síndrome alérgica das vias aéreas ou rinobronquite alérgica, bem como dermatite atópica e não atópica, doença de Crohn, colite ulcerativa e síndrome do intestino irritável.

10 Conforme empregado no presente documento, o termo "sal" inclui adição de base, adição de ácido e sais quaternários. Os compostos da invenção que são ácidos podem formar sais, incluindo sais farmaceuticamente aceitáveis, com bases, tais como, hidróxidos de metal alcalino, por
15 exemplo, hidróxidos de sódio e potássio; hidróxidos de metal alcalino terroso, por exemplo, hidróxidos de cálcio, bário e magnésio; com bases orgânicas, por exemplo, N-metil-D-glucamina, tris(hidroxi-metil)amino-metano colina, L-arginina, L-lisina, N-etil piperidina, dibenzilamina e
20 semelhantes. Sais específicos com bases incluem sais de benzetina, cálcio, diolamina, meglumina, olamina, potássio, procaína, sódio, trometamina e zinco. Aqueles compostos da invenção que são básicos podem formar sais, incluindo sais farmaceuticamente aceitáveis com ácidos inorgânicos, por
25 exemplo, ácidos hidrohálicos, tais como, ácidos clorídrico e bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico ou ácido fosfórico e semelhantes e com ácidos orgânicos, por exemplo, com ácidos acético, tartárico, succínico, fumárico, maleico, málico, salicílico, cítrico,
30 metanossulfônico, p-toluenossulfônico, benzóico, benzenossulfônico, glutâmico, láctico e mandélico e semelhantes.

O uso de prodrogas, tais como ésteres, dos compostos aos quais a invenção se refere também constitui parte integrante da invenção. "Prodroga" significa um composto que se converte *in vivo* por meios metabólicos (por exemplo, por hidrólise, redução ou oxidação) em um composto da fórmula (I). Por exemplo, uma prodroga de éster de um composto da fórmula (I) pode ser convertida por hidrólise *in vivo* na molécula de origem. Ésteres apropriados dos compostos da fórmula são, por exemplo, acetatos, citratos, lactatos, tartratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metileno-bis- β -hidroxinaftoatos, gentisatos, isetionatos, di-*p*-toluoiltartratos, metanossulfonatos, etanossulfonatos, benzenossulfonatos, *p*-tolueno sulfonatos, ciclohexislsulfamatos e quinatos. Exemplos de prodrogas de éster são aqueles descritos por F. J. Leinweber, Drug Metab. Res., 1987, 18, 379. Conforme descrito no presente documento, referências aos compostos da fórmula (I) significam a inclusão também das formas das prodrogas.

20 Composições

Conforme mencionado acima, os compostos aos quais a invenção se refere são antagonistas do receptor de CRTH2 e são úteis no tratamento de doenças que se beneficiam de tal modulação. Exemplos de tais doenças são referidos acima e incluem asma, rinite, síndrome alérgica das vias aéreas e rinobronquite alérgica.

Será entendido que o nível de dose específica para qualquer paciente específico dependerá de vários fatores incluindo a atividade do composto específico empregado, idade, peso corpóreo, saúde geral, sexo, dieta, tempo de administração, via de administração, taxa de excreção, combinação de drogas e gravidade da doença específica em tratamento. Níveis de dose e frequência de

dosagem ótimas serão determinadas por experimentos clínicos, conforme necessário na técnica farmacêutica. Em geral, a faixa de dosagem diária repousará na faixa de cerca de 0,001 mg a cerca de 100 mg por kg de peso corpóreo de um mamífero, frequentemente 0,01 mg a cerca de 50 mg por kg, por exemplo, 0,1 a 10 mg por kg, em doses simples ou divididas. Por outro lado, pode ser necessário usar dosagens fora destes limites em alguns casos.

Os compostos aos quais a invenção se refere podem ser preparados por administração por qualquer via consistente com suas propriedades farmacocinéticas. Composições administradas oralmente podem estar na forma de comprimidos, cápsulas, pós, grânulos, pastilhas, preparações em líquido ou gel, tais como, soluções ou suspensões orais, tópicas ou parenterais estéreis. Os comprimidos ou cápsulas para administração oral podem estar na forma de apresentação de dose unitária e podem conter excipientes convencionais, tais como, agentes ligantes, por exemplo, xarope, acácia, gelatina, sorbitol, tragacanto ou polivinil-pirrolidona; cargas, por exemplo, lactose, açúcar, amido de milho, fosfato de cálcio, sorbitol ou glicina; lubrificante para prensagem em comprimido, por exemplo, estearato de magnésio, talco, polietileno glicol ou sílica; desintegrantes, por exemplo, amido de batata; ou agentes de umectação aceitáveis, tais como, lauril sulfato de sódio. Os comprimidos podem ser revestidos de acordo com os métodos bem conhecidos na prática farmacêutica normal. As preparações líquidas orais podem estar na forma de, por exemplo, suspensões, soluções, emulsões, xaropes ou elixires aquosos ou oleosos ou podem ser apresentados como um produto seco para reconstituição com água ou outro veículo apropriado antes do uso. Tais preparações líquidas podem conter aditivos convencionais, tais como, agentes de

suspensão, por exemplo, sorbitol, xarope, metil celulose, xarope de glicose, gelatina, gorduras comestíveis hidrogenadas; agentes emulsionáveis, por exemplo, lecitina, monooleato de sorbitano ou acácia; veículos não aquosos
5 (que podem incluir óleos comestíveis), por exemplo, óleo de amêndoa, óleo de coco fracionado, ésteres oleosos, tais como, glicerina, propileno glicol ou álcool etílico; conservantes, por exemplo, p-hidroxibenzoato de propila ou metila ou ácido sórbico e caso desejado, agentes
10 aromatizantes ou corantes convencionais.

Para aplicação tópica à pele, o medicamento pode ser fabricado em um creme, loção ou pomada. As formulações de creme ou pomada que podem ser usadas para o medicamento são formulações convencionais bem conhecidas na técnica,
15 por exemplo, conforme descrito nos livros texto de farmacêutica padrão, tais como, a British Pharmacopoeia.

O medicamento também pode ser formulado para inalação, por exemplo, como uma aspensão nasal ou inaladores em pó seco ou aerossol. Para distribuição por
20 inalação, o composto ativo está preferivelmente na forma de micropartículas. Elas podem ser preparadas por uma variedade de técnicas incluindo secagem por aspensão, liofilização e micronização. A geração do aerossol pode ser realizada usando, por exemplo, atomizadores a jato
25 acionados por pressão ou atomizadores ultrassônicos, preferivelmente usando aerossóis de medição acionados por propelentes ou administração isenta de propelente de compostos ativos micronizados, por exemplo, a partir de cápsulas de inalação ou outros sistemas de distribuição de
30 "pó seco".

O ingrediente ativo também pode ser administrado parenteralmente em um meio estéril. Dependendo do veículo e concentração empregados, o medicamento pode ser tanto

suspensão quando dissolvido no veículo. Vantajosamente, adjuvantes, tais como, um anestésico local, conservante e agentes de tamponamento podem ser dissolvidos no veículo.

Outros compostos podem ser combinados com os
5 compostos desta invenção para prevenção e tratamento das doenças mediadas por prostaglandina. Assim, a presente invenção também se refere às composições farmacêuticas para prevenção e tratamento de doenças mediadas por PGD₂ compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um
10 composto da invenção e um ou mais outros agentes terapêuticos. Agentes terapêuticos apropriados para uma terapia de combinação com os compostos da invenção incluem, porém não estão limitados aos: (1) corticosteróides, tais como, fluticasona, budesonida ou ciclesonida; (2) agonistas
15 de adrenoreceptor β -2, tais como, salmeterol, formeterol ou indacaterol; (3) moduladores de leucotrieno, por exemplo, antagonistas de leucotrieno, tais como, montelukast ou pranlukast ou inibidores de biossíntese de leucotrieno, tais como, Zileuton ou BAY-x1005; (4) agentes
20 anticolinérgicos, por exemplo, antagonistas do receptor muscarínico-3 (M₃), tais como, brometo de tiotrópio; (5) inibidores de fosfodiesterase-IV (PDE-IV), tais como, roflumilast ou cilomilast; (6) anti-histaminas, por exemplo, antagonistas do receptor seletivo de histamina-1
25 (H₁), tais como, loratidina ou astemizol; (7) agentes antitussivos, tais como, codeína ou dextramorfano; inibidores não seletivos de COX-1/COX-2, tais como, ibuprofeno ou cetoprofeno; (9) inibidores de COX-2, tais como, celecoxib e rofecoxib; (10) antagonistas de VLA-4,
30 tais como aqueles descritos no W097/03094 e W097/02289; (11) inibidores de TNF- α , por exemplo, anticorpos monoclonais anti-TNF, tais como, Remicade e CPD-870 e moléculas de imunoglobulina de receptor de TNF, tais como,

Enbrel; (12) inibidores de metaloprotease de matriz (MMP), por exemplo, MMP8, 9 e 12; (13) inibidores de elastase de neutrófilo humano, tais como aqueles descritos no WO2005/026124 e WO2003/053930; (14) antagonistas de adenosina A2a, tais como aqueles descritos na EP1052264 e na EP1241176; (15) antagonistas de adenosina A2b, tais como, aqueles descritos no WO2002/42298; (16) moduladores da função do receptor de quimiocina, por exemplo, antagonistas de CCR3 e CCR8; (17) compostos que modulam a ação de outros receptores de protanóides, por exemplo, um antagonista de receptor de PGD₂ (DP) ou um antagonista A2 de tromboxano; e (18) compostos que modulam função de Th2, por exemplo, agonistas PPAR.

A razão em peso do composto da invenção para o segundo ingrediente ativo pode variar e dependerá da dose eficaz de cada ingrediente. De modo geral, uma dose eficaz de cada um será usada.

Métodos Biológicos

Os compostos da invenção podem ser testados empregando os métodos de teste biológico que se seguem para determinar sua capacidade de deslocar PGD₂ do receptor de CRTH2 e sua capacidade de antagonizar os efeitos funcionais de PGD₂ no receptor de CRTH2 em um sistema de célula integral.

Ensaio de Ligação de Radioligante

O ensaio de ligação de receptor é realizado em um volume final de 200 µL de tampão de ligação [10 mM BES (pH 7,4), 1 mM EDTA, 10 mM cloreto de manganês, 0,01% BSA] e 1 nM [³H]-PGD₂ (Amersham Biosciences UK Ltd). Os ligantes são adicionados ao tampão de ensaio contendo uma quantidade constante de DMSO (1% em volume). A ligação total é determinada usando 1% em volume de DMSO no tampão de ensaio e a ligação não específica é determinada 10 µM de PGD₂ não

rotulado (Sigma). As membranas celulares de rim embriônico humano (HEK) (3,5 µg) expressando o receptor de CRTH2 são incubadas com 1,5 mg de microesferas de SPA de aglutinina em germe de trigo e 1 nM [³H]-PGD₂ (Amersham Biosciences UK Ltd.) e a mistura incubada por 3 horas a temperatura ambiente. [³H]-PGD₂ ligado é detectado usando um contador de cintilação de líquido Microbeta TRILUX (Perkin Elmer). O valor IC₅₀ do composto é determinado usando curva de resposta de dose de 6 pontos em duplicata com uma série de diluição de composto semi-log. Os cálculos de IC₅₀ são realizados usando Excel e XLfit (Microsoft) e este valor é empregado para determinar um valor Ki para o composto de teste usando a equação de Cheng-Prusoff.

Ensaio Funcional

15 Ensaio (fluxo) de mobilização de cálcio

Células CHO-K1 estáveis coexpressando o receptor de CRHT2 e a proteína-G Gα16 são semeadas (40.000 células por poço em um volume de placa de 75 µL em F-12 Hams suplementado com soro bovino fetal a 1%) em placas de 96 poços revestidas com colágeno, 24 horas antes do ensaio. As células são então carregadas com um corante do kit de cálcio do leitor de placa de imageamento de fluorescência (FLIPR) (kit Calcium 3, Molecular Devices Ltd.) contendo 5 mM de concentração final de probenecid e incubadas a 37 °C por 1 hora em uma atmosfera de CO₂ a 5%. A emissão de fluorescência causada por mobilização de cálcio intracelular promovida por PGD₂ no receptor de CRTH2 é determinada com uma varredura de bancada FLEXstation e estação de trabalho de transferência de fluido integrada (Molecular Devices Ltd). De modo a detectar os antagonistas e IC₅₀ dos compostos, os compostos são pré-incubados em concentrações variadas com as células carregadas por 15 minutos a 37 °C, CO₂ a 5%, antes da adição do agonista em

seu valor EC_{80} . Os compostos e o agonista são adicionados na solução de sal equilibrada Hanks contendo 20 mM HEPES e 0,1% BSA. Os valores de resposta fracional para cada poço são calculados por subtração da resposta basal da resposta máxima. Os valores são calculados como a média dos poços em triplicata usando Excel e XLfit (Microsoft).

Os exemplos que se seguem descrevem a preparação dos compostos da invenção:

Exemplos

Os espectros ^1H NMR foram registrados em temperatura ambiente usando um espectrômetro Varian Unity Inova (400MHz) com um espectrômetro de sonda de ressonância tripla de 5 mm. As mudanças químicas são expressas em PPM em relação a tetrametilsilano. As abreviaturas que se seguem foram empregadas: br s = singlete amplo, s = singlete, d = duplete, dd = duplete duplo, t = tripleto, q = quarteto, m = multiplete.

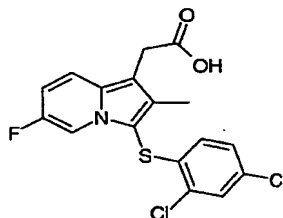
Experimentos de espectrometria de massa (LCMS) para determinar tempos de retenção e íons de massa associados foram realizados empregando os métodos que se seguem:

Método A: foram realizados experimentos em um espectrômetro LCT de Plataforma de Micromassa com electrospray de íon positivo e detecção de UV de comprimento de onda simples de 254 nm empregando uma coluna Higgins Cliepus C18 de 5 μ m 100 x 3,0 mm e uma taxa de fluxo de 2 mL/minuto. O sistema de solvente inicial foi de 95% de água contendo 0,1% de ácido fórmico (solvente A) e 5% de acetonitrila contendo 0,1 % de ácido fórmico (solvente B) no primeiro minuto seguido por um gradiente até 5% de solvente A e 95% de solvente B pelos próximos 14 minutos. O sistema solvente final foi mantido constante por mais 2 minutos.

Método B: Foram realizados experimentos em um espectrômetro Micromass Platform LC com electrospray de íon positivo e negativo e detecção de fileira ELS/Diodo usando uma coluna Phenomenex Luna C18(2) 30 x 4,6 mm e uma taxa de fluxo de 2 mL/minuto. O sistema de solvente era de 95% de solvente A e 5% de solvente B pelo primeiro meio minuto seguido por um gradiente de até 5% de solvente A e 95% de solvente B pelos próximos 4 minutos. O sistema de solvente final foi mantido constante por mais meio minuto. Experimentos de micro-ondas foram realizados usando um sintetizador Personal Chemistry Smith™, que emprega um ressonador de modo simples e sintonização de campo dinâmico, ambos fornecendo capacidade de reprodução e controle. Temperaturas de 40-250 °C podem ser obtidas e pressões de até 2.000 kPa (20 bar) podem ser alcançadas. Dois tipos de frasco estão disponíveis para este processador, 0,5-2,0 mL e 2,0-5,0 mL.

Purificações de HPLC de preparação de fase inversa foram realizadas usando fase estacionária de sílica ligada em Genesis 7 micra C18 em colunas de 10 cm de comprimento e 2 cm de diâmetro interno. A fase móvel usada era constituída de misturas de acetonitrila e água (ambas tamponadas com ácido trifluoroacético 0,1% v/v) com uma taxa de fluxo de 10 mL por minuto e gradientes típicos de 40 a 90% de modificador orgânico elevados por 30 a 40 minutos. As frações contendo o produto necessário (identificado por análise LC-MS) foram agregadas, a fração orgânica removida por evaporação e a fração aquosa restante liofilizada para fornecer o produto final.

Exemplo 1: Ácido [3-(2,4-diclorofenilsulfanil)-6-fluoro-2-metilindolizin-1-il]acético



Preparação 1a: Éster etílico do ácido 3-(5-fluoropiridina-2-il)propiônico

Uma solução de brometo de 3-etóxi-3-oxopropil zinco em tetrahidrofurano (0,5 M, 630 mL) foi adicionada gota a gota a uma mistura de 2-bromo-5-fluoropiridina (50 g), tetracis(trifenilfosfina)paládio(0), (5,5 g) e tolueno (350 mL) a temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente por 24 horas e então concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com acetato de etila, filtrado através de "hyflo" e o filtrado lavado com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e seco sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica, eluindo com uma mistura de pentano e acetato de etila (9:1 em volume) para fornecer o composto título como um óleo amarelo, 35 g.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 2,75 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 3,10 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 4,10 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 7,20 (dd, $J = 4,4, 8,4$ Hz, 1H), 7,30 (dt, $J = 3,0, 8,4$ Hz, 1H), 8,35 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H).

Preparação 1b: Éster etílico do ácido (6-fluoro-2-metilindolizin-1-il)acético

Uma mistura de éster etílico do ácido 3-(5-fluoropiridina-2-il)propiônico (12 g) e acetonitrila (90 mL) a temperatura ambiente foi tratada com uma solução de 1-bromopropan-2-ona (16 g) em acetonitrila (30 mL) e a

mistura resultante aquecida a refluxo por 24 horas e então deixada repousar a temperatura ambiente por 60 horas. A mistura foi tratada com piridina (35 mL) e a mistura resultante foi aquecida a refluxo por quatro horas, 5 resfriada para temperatura ambiente e então concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com acetato de etila, lavado com água e solução saturada aquosa de cloreto de sódio hidrogenado e seco sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo 10 purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica, eluindo com uma mistura de pentano e acetato de etila (19:1 em volume) para fornecer o composto título como um óleo amarelo, 3,7 g.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 2,25 (s, 3H), 15 3,65 (s, 2H), 4,11 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 6,55 (m, 1H), 7,10 (br s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,70 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H).

Preparação 1c: Éster etílico do ácido [3-(2,4-diclorofenilsulfanil)-6-fluoro-2-metilindolizin-1-il] acético

20 Uma mistura de éster etílico do ácido (6-fluoro-2-metilindolizin-1-il)acético (0,10 g) e tolueno (20 mL) foi tratada com cloreto de 2,4-diclorobenzenossulfonila (0,16 g) e cloreto de alumínio (0,010 g) e a mistura resultante foi aquecida a refluxo por 24 horas. A mistura 25 foi resfriada para temperatura ambiente, concentrada sob pressão reduzida e o resíduo diluído com uma mistura de acetato de etila e água. A mistura foi filtrada através de "hyflo" e o filtrado orgânico seco sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o 30 resíduo purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica, eluindo com uma mistura de pentano e acetato de etila (19:1 em volume) para fornecer o composto título como um óleo marrom claro, 0,052 g.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 4,15 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H) 6,00 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,90 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 5,2, 9,7$ Hz, 1H), 8,00 (dd, $J = 2,1, 5,2$ Hz, 1H).

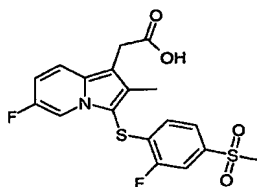
Preparação 1d: Ácido [3-(2,4-diclorofenil sulfanil)-6-fluoro-2-metilindolizin-1-il]acético

Uma mistura de éster etílico do ácido [3-(2,4-diclorofenilsulfanil)-6-fluoro-2-metilindolizin-1-il] acético (0,052 g) e metanol (2,0 mL) foi tratada com solução aquosa de hidróxido de lítio 1,0 M e a mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, diluída com água e acidificada por adição de ácido clorídrico aquoso 1,0 M. A mistura foi extraída com diclorometano e os extratos combinados secos sobre sulfato de magnésio e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC de fase inversa de preparação usando um gradiente por 30 minutos de acetonitrila em água (70% a 95% do modificador orgânico) para fornecer o composto título como um sólido branco, 0,032 g.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,35 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 6,00 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,90 (dd, $J = 2,1, 8,5$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,40 (m, 1H), 8,00 (dd, $J = 1,9, 5,0$ Hz, 1H).

EM: ESI (+ve) (Método A): 384 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, Tempo de retenção: 14,0 minutos.

Exemplo 2: Ácido [6-fluoro-3-(2-fluoro-4-metanossulfonil fenilsulfanil)-2-metilindolizin-1-il]acético



Preparação 2a: 1,2-difluoro-4-metanossulfonil
5 benzeno

Ácido 3-cloroperoxibenzóico (19 g) foi adicionado em porções a uma solução de 1,2-difluoro-4-metilsulfanilbenzeno (5,4 g) em diclorometano (100 mL) a temperatura ambiente e a mistura resultante foi agitada a
10 temperatura ambiente por toda noite. A mistura foi lavada com solução aquosa saturada de tiosulfato de sódio e solução aquosa saturada de carbonato de sódio hidrogenado e então seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer o composto
15 título como um sólido branco, 5,5 g.

^1H NMR (CDCl_3): δ 3,05 (s, 3H), 7,40 (m, 1H), 7,75-7,85 (m, 2H).

Preparação 2b: Bis(2-fluoro-4-metanossulfonil benzeno)dissulfeto

20 Uma mistura de 1,2-difluoro-4-metanossulfonilbenzeno (2,8 g), sulfeto de sódio hidrogenado (11 g) e 1-metilpirrolidin-2-ona (30 mL) foi agitada a 80 °C por 90 minutos e então a temperatura ambiente por toda noite. A mistura foi diluída com água
25 (40 mL), acidificada por adição de ácido clorídrico concentrado e então extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi

cristalizado de tolueno para fornecer o composto título como cristais creme, 1,4 g.

EM: ESI (+ve) (Método B): 411 (M+H)⁺, Tempo de retenção 3,1 minutos.

5 *Preparação 2c: Éster etílico do ácido [6-fluoro-3-(2-fluoro-4-metanossulfonilfenilsulfanil)-2-metilindolizin-1-il]acético*

Cloreto de sulfurila (0,066 mL) foi adicionado a uma mistura de bis(2-fluoro-4-metanossulfonilbenzeno) 10 disulfeto (0,39 g) e dicloroetano (5,0 mL) a 0 °C e a mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente por 30 minutos. Uma solução de éster etílico do ácido (6-fluoro-2-metilindolizin-1-il)acético (0,15 g) em dicloroetano (5,0 mL) foi adicionada e a mistura resultante 15 agitada a temperatura ambiente por toda noite. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica, eluindo com mistura de tolueno, diclorometano e acetato de etila (1:4:0 para 0:1:0 para 0:9:1 em volume) para fornecer o 20 composto título como um sólido amarelo, 0,25 g.

EM: ESI (+ve) (Método B): 440 (M+H)⁺, Tempo de retenção 4,1 minutos.

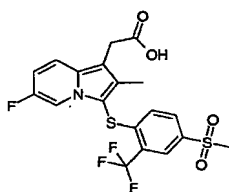
25 *Preparação 2d: Ácido 6-fluoro-3-(2-fluoro-4-metanossulfonilfenilsulfanil)-2-metilindolizin-1-il]acético*

Uma mistura de éster etílico do ácido [6-fluoro-3-(2-fluoro-4-metanossulfonilfenilsulfanil)-2-metilindolizin-1-il]acético (0,25 g), tetrahidrofurano (3,0 mL) e solução aquosa de hidróxido de lítio 1,0 M (3,0 mL) foi agitada a temperatura ambiente por 3 horas. O 30 tetrahidrofurano foi removido sob pressão reduzida e o pH do resíduo ajustado para 4 por adição de fosfato de sódio dihidrogenado. O precipitado resultante foi coletado por filtração para fornecer o composto título, 0,22 g.

^1H NMR (DMSO- d_6): 2,25 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 6,40 (dd, $J = 7,5, 8,1$ Hz, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,55 (dd, $J = 1,8, 8,3$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 5,5, 9,8$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 1,8, 7,5$ Hz, 1H), 8,35 (dd, $J = 2,1, 5,5$ Hz, 1H).

5 EM: ESI (+ve) (Método A): 412 (M+H) $^+$, Tempo de retenção 10,2 minutos.

Exemplo 3: Ácido [6-fluoro-3-(4-metanossulfonil-2-trifluorometilfenilsulfanil)-2-metilindolizin-1-il]acético



10 *Preparação 3a: 1-fluoro-4-metilsulfanil-2-trifluorometilbenzeno*

Uma mistura de dissulfeto de dimetila (2,0 mL), 4-fluoro-3-trifluorometilfenilamina (2,0 g) e acetonitrila (50 mL) a temperatura ambiente foi tratada gota a gota com
15 nitrito de isopentila (2,0 mL) e a mistura resultante foi agitada a 60 °C por 16 horas. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente, diluída com água e extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio e o solvente foi removido sob pressão
20 reduzida para fornecer o composto título, 0,67 g.

^1H NMR (CDCl $_3$): δ 2,50 (s, 3H), 7,15 (m, 1H), 7,40-7,50 (m, 2H).

Preparação 3b: 1-fluoro-4-metanossulfonil-2-trifluorometilbenzeno

25 Ácido 3-cloroperoxibenzóico (2,4 g) foi adicionado em porções a uma solução de 1-fluoro-4-metilsulfanil-2-trifluormetilbenzeno (1,3 g) em diclorometano (50 mL) a temperatura ambiente e a mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente por 3 horas.
30 A mistura foi filtrada e o filtrado lavado com solução

aquosa saturada de tiosulfato de sódio e solução aquosa saturada de cloreto de sódio e então seco sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer o composto título, 1,5 g.

5 ^1H NMR (CDCl_3): δ 3,1 (s, 3H), 7,45 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,25 (m, 1H).

Preparação 3c: bis(2-trifluorometil-4-metano sulfonilbenzeno)disulfeto

Uma mistura de 1-fluoro-4-metanossulfonil-2-
10 trifluorometilbenzeno (1,4 g), sulfeto de sódio hidrogenado (4,6 g) e 1-metilpirrolidin-2-ona (6,0 mL) foi agitada a 80 °C por 2 horas e então a temperatura ambiente por toda noite. A mistura foi diluída com água, lavada com acetato de etila e a fase aquosa acidificada por adição de ácido
15 clorídrico concentrado. A mistura foi extraída com acetato de etila e os extratos combinados secos sobre sulfato de magnésio e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi triturado com acetato de etila para fornecer o composto título, 0,94 g.

20 *Preparação 3d: Éster etílico do ácido [6-fluoro-3-(2-trifluorometil-4-metanossulfonilfenilsulfanil)-2-metilindolizin-1-il]acético*

Cloreto de sulfurila (0,060 mL) foi adicionado a uma mistura de bis(2-trifluorometil-4-metanossulfonil
25 benzeno)disulfeto (0,45 g) e dicloroetano (10 mL) a 0 °C e a mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente por 30 minutos e então a 60 °C por 4 horas. Uma solução de éster etílico do ácido (6-fluoro-2-metilindolizin-1-il)acético (0,15 g) em dicloroetano (5,0 mL) foi adicionada
30 e a mistura resultante agitada a 60 °C por toda noite. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica, eluindo com mistura de ciclohexano, diclorometano e acetato

de etila (1:4:0 to 0:19:1 em volume). Purificação adicional por HPLC de fase inversa de preparação usando um gradiente por 20 minutos de acetonitrila em água (50% a 98% do modificador orgânico) forneceu o composto título como um sólido amarelo, 0,030 g.

EM: ESI (+ve) (Método B): 490 (M+H)⁺, Tempo de retenção 4,3 minutos.

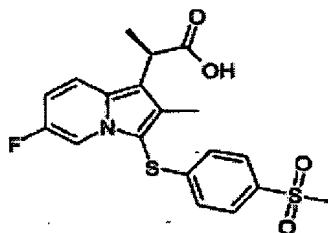
Preparação 3e: Ácido [6-fluoro-3-(4-metanossulfonilfenil)-2-metilindolizin-1-il]acético

O composto título foi preparado pelo Método de Preparação 2d empregando éster etílico do ácido [6-fluoro-3-(2-fluoro-4-metanossulfonilfenilsulfanil)-2-metilindolizin-1-il]acético.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2,25 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 6,50 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,70 (dd, J = 5,5, 9,8 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 1,9, 8,4 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,20 (m, 1H), 12,20 (br s, 1H).

EM: ESI (+ve) (Método A): 462 (M+H)⁺, Tempo de retenção 11,1 minutos.

Exemplo 4: Ácido (R)-2-[6-fluoro-3-(4-metanossulfonilfenil)sulfanil]-2-metilindolizin-1-il]propiónico



Preparação 4a: Éster metílico do ácido (R)-3-(5-fluoropiridina-2-il)-2-metilpropiónico

Uma solução de brometo de (S)-3-metóxi-2-metil-3-oxopropil zinco em tetrahidrofurano (0,5 M, 20 mL) foi adicionada gota a gota a uma mistura de 2-bromo-5-

fluoropiridina (1,0 g), tetrakis(trifenilfosfina) paládio(0) (0,14 g) e tolueno (20 mL) a temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente por 6 horas e então deixada repousar a temperatura ambiente por toda noite. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo diluído com uma mistura de acetato de etila e água. A mistura foi filtrada através de "hyflo" e o filtrado orgânico lavado com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio e então seco sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica, eluindo com uma mistura de pentano e acetato de etila (9:1 em volume) para fornecer o composto título, 0,87 g.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,20 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 2,85 (dd, J = 6,6, 13,7 Hz, 1H), 3,00 (m, 1H), 3,20 (dd, J = 7,6, 13,7 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 7,15 (dd, J = 4,4, 8,5 Hz, 1H), 7,30 (dt, J = 2,9, 8,5 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 2,9 Hz, 1H).

Preparação 4b: Éster metílico do ácido(R)-2-(6-fluoro-2-metilindolizin-1-il)propionico

O composto título foi preparado pelo Método de Preparação 1b empregando éster metílico do ácido (R)-3-(5-fluoropiridina-2-il)-2-metilpropionico.

EM: ESI (+ve) (Método B): 236 (M+H)⁺, Tempo de retenção 3,7 minutos.

Preparação 4c: bis[4-(metilsulfonil)fenil] dissulfeto

Uma mistura de 1-fluoro-4-metanossulfonilbenzeno (32 g), sulfeto de sódio hidrogenado (64 g) e 1-metilpirrolidin-2-ona (100 mL) foi agitado a 80 °C por 60 minutos e então a temperatura ambiente por 60 minutos. A mistura foi diluída com água, filtrada e o filtrado acidificado por adição de ácido clorídrico concentrado. O

precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com água e seco para fornecer o composto título como um sólido branco, 15 g.

EM: ESI (+ve) (Método B): 375 (M+H)⁺, Tempo de retenção 3,3 minutos.

Preparação 4d: Éster metílico do ácido (R)-2-[6-fluoro-3-(4-metanossulfonilfenilsulfanil)-2-metilindolizin-1-il]propiónico

O composto título foi preparado pelo Método de Preparação 2c empregando éster metílico do ácido (R)-3-(5-fluoropiridina-2-il)-2-metilpropiónico e bis[4-(metil sulfonil)fenil]disulfeto.

EM: ESI (+ve) (Método B): 422 (M+H)⁺, Tempo de retenção 4,0 minutos.

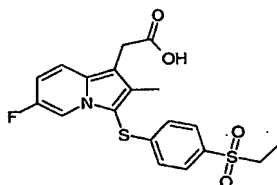
Preparação 4e: Ácido (R)-2-[6-fluoro-3-(4-metanossulfonilfenilsulfanil)-2-metilindolizin-1-il]propiónico

O composto título foi preparado pelo Método de Preparação 1d empregando éster metílico do ácido (R)-2-[6-fluoro-3-(4-metanossulfonilfenilsulfanil)-2-metilindolizin-1-il]propiónico

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,60 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 4,10 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,90 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,50 (dd, J = 5,3, 9,7 Hz; 1H), 7,70 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,00 (m, 1H).

EM: ESI (+ve) (Método A): 408 (M+H)⁺, Tempo de retenção 10,4 minutos.

Exemplo 5: Ácido [3-(4-etanossulfonilfenilsulfanil)-6-fluoro-2-metilindolizin-1-il]acético



Preparação 5a: 1-etilsulfanil-4-fluorobenzeno

Uma mistura de dissulfeto de dietila (11 mL), 4-fluorofenilamina (5,0 g) e diclorometano (50 mL) a temperatura ambiente foi tratada gota a gota com nitrito de t-butila (7,7 mL) e a mistura resultante agitada a 50 °C por 5 minutos e então a temperatura ambiente por 3 horas. A mistura foi lavada com água e ácido clorídrico aquoso 1,0 M e então seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica, eluindo com ciclohexano para fornecer o composto título, 3,5 g.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,25 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 2,90 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,00 (m, 2H), 7,35 (m, 2H).

Preparação 5b: 1-etanossulfonil-4-fluorobenzeno

Uma solução de 1-etilsulfanil-4-fluorobenzeno (3,5 g) em diclorometano (20 mL) a temperatura ambiente foi tratada com ácido 3-cloroperoxibenzóico (6,0 g) e a mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente por toda noite. A mistura foi lavada com solução aquosa saturada de carbonato de sódio hidrogenado, seca sobre sulfato de magnésio e o solvente removido sob pressão reduzida para fornecer o composto título, 4,3 g.

^1H NMR (DMSO-d_6): δ 1,10 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 3,30 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,50 (m, 2H), 8,00 (m, 2H).

Preparação 5c: bis(4-etanossulfonilbenzeno) dissulfeto

Uma mistura de 1-etanossulfonil-4-fluorobenzeno (1,0 g), sulfeto de sódio hidrogenado (4,4 g) e 1-metilpirrolidin-2-ona (4,0 mL) foi agitada a 80 °C por 2 horas e então a temperatura ambiente por toda noite. A mistura foi diluída com água, lavada com acetato de etila e a fase aquosa acidificada por adição de ácido clorídrico aquoso 1,0 M. A mistura foi extraída com acetato de etila e

os extratos combinados secos sobre sulfato de magnésio e o solvente removido sob pressão reduzida para fornecer o composto título, 0,80 g.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,10 (t, J = 7,4 Hz, 6H), 3,30 (q, J = 7,4 Hz, 4H), 7,80-7,90 (m, 8H).

Preparação 5d: Éster etílico do ácido [3-(4-etanossulfonilfenilsulfanil)-6-fluoro-2-metilindolizina-1-il]acético

O composto título foi preparado pelo Método de Preparação 2c empregando éster etílico do ácido (6-fluoro-2-metilindolizina-1-il)acético e bis(4-etanossulfonilbenzeno)disulfeto.

EM: ESI(+ve) (Método B): 436 (M+H)⁺, Tempo de retenção, 4,1 minutos.

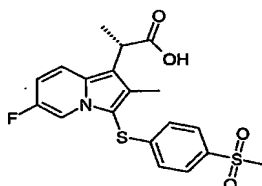
Preparação 5e: Ácido [3-(4-etanossulfonilfenilsulfanil)-6-fluoro-2-metilindolizina-1-il]acético

Uma solução de éster etílico do ácido [3-(4-etanossulfonilfenilsulfanil)-6-fluoro-2-metilindolizina-1-il]acético (0,14 g) em tetrahidrofurano (6,0 mL) foi tratada com uma solução de hidróxido de lítio (0,040 g) em água (6,0 mL) e a mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi acidificada por adição de ácido clorídrico aquoso 1,0 M, extraída com acetato de etila e os extratos combinados concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC de fase inversa de preparação usando um gradiente de acetonitrila em água para fornecer o composto título como um sólido verde, 0,020 g.

¹H NMR (CD₃OD): δ 1,15 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,10 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 6,85 (m, 1H), 7,00 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,70 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,10 (dd, J = 2,1, 5,4 Hz, 1H).

EM: ESI (+ve) (Método A): 435 (M+H)⁺, Tempo de retenção 10,2 minutos.

Exemplo 6: Ácido (S)-2-[6-fluoro-3-(4-metanossulfonilfenil sulfanil)-2-metilindolizin-1-il]propiónico



5

Preparação 6a: Éster metílico do ácido (S)-3-(5-fluoropiridina-2-il)-2-metilpropiónico

O composto título foi preparado pelo Método de Preparação 4a empregando brometo de (R)-3-metóxi-2-metil-3-oxopropil zinco e 2-bromo-5-fluoropiridina.

10

EM: ESI (+ve) (Método B): 198 (M+H)⁺, Tempo de retenção 2,6 minutos.

Preparação 6b: Éster metílico do ácido (S)-2-(6-fluoro-2-metilindolizin-1-il)propiónico

15

O composto título foi preparado pelo Método de Preparação 1b empregando éster metílico do ácido (S)-3-(5-fluoropiridina-2-il)-2-metilpropiónico.

EM: ESI (+ve) (Método B): 236 (M+H)⁺, Tempo de retenção 3,7 minutos.

20

Preparação 6c: Éster metílico do ácido (S)-2-[6-fluoro-3-(4-metanossulfonilfenilsulfanil)-2-metilindolizin-1-il]propiónico

O composto título foi preparado pelo Método de Preparação 2c empregando éster metílico do ácido (S)-2-(6-fluoro-2-metilindolizin-1-il)propiónico e bis[4-(metil sulfonil)fenil]disulfeto.

25

EM: ESI (+ve) (Método B): 422 (M+H)⁺, Tempo de retenção 4,0 minutos.

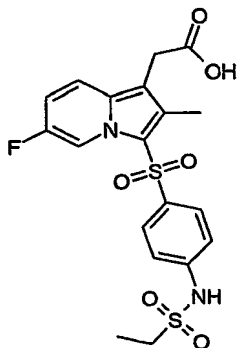
Preparação 6d: Éster metílico do ácido (S)-2-[6-fluoro-3-(4-metanossulfonilfenilsulfanil)-2-metilindolizin-1-il]propiónico

Uma mistura de éster metílico do ácido (S)-2-[6-fluoro-3-(4-metanossulfonilfenilsulfanil)-2-metilindolizin-1-il]propiónico (0,25 g), metanol (10 mL) e solução aquosa de hidróxido de lítio 1,0 M (3,0 mL) foi agitada a 65 °C por 8 horas. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, diluída com água e lavada com diclorometano. A fase aquosa foi acidificada por adição de ácido acético glacial, extraída com diclorometano e os extratos combinados secos sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por HPLC de fase inversa de preparação usando um gradiente por 30 minutos de acetonitrila em água (50% a 98% do modificador orgânico) para fornecer o composto título como um sólido verde pálido, 0,17 g.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,60 (d, $J = 7,4$ Hz, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 4,05 (q, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,90 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,50 (dd, $J = 5,3, 9,7$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 8,80 (dd, $J = 2,0, 4,5$ Hz, 1H).

EM: ESI (+ve) (Método A): 408 $(\text{M}+\text{H})^+$, Tempo de retenção 10,6 minutos.

Exemplo 7: Ácido etanossulfonilaminobenzenossulfonil)-6-fluoro-2-metilindolizin-1-il]acético



Preparação 7a: [4-(4-etanossulfonilaminofenil disulfanil)fenil]amida do ácido etanossulfônico

Uma solução de cloreto de etanossulfonila (1,9 mL) em diclorometano (5,0 mL) foi adicionada gota a gota a uma solução de dissulfeto de 4-aminofenila (2,0 g) e trietilamina (4,5 mL) em diclorometano (20 mL) a -40 °C e a mistura resultante foi aquecida a temperatura ambiente por um período de 4 horas. A mistura foi lavada com solução aquosa de hidróxido de sódio 1,0 M e a fase aquosa acidificada por adição de ácido clorídrico aquoso 1,0 M e então extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio e o solvente removido sob pressão reduzida para fornecer o composto título como um sólido branco, 2,0 g.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,15 (t, J = 7,4 Hz, 6H), 3,10 (q, J = 7,4 Hz, 4H), 7,20 (m, 4H), 7,45 (m, 4H), 9,85 (br s, 2H).

Preparação 7b: Éster etílico do ácido [3-(4-etanossulfonilaminofenilsulfanil)-6-fluoro-2-metil indolizin-1-il]acético

O composto título foi preparado pelo Método de Preparação 2c empregando éster etílico do ácido (6-fluoro-2-metilindolizin-1-il)acético e [4-(4-etanossulfonil amino fenildissulfanil)fenil]amida do ácido etanossulfônico.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,05 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 4,15 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 6,25 (s, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,80 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,40 (dd, J = 5,1, 9,8 Hz, 1H), 8,1 (dd, J = 2,1, 5,1 Hz, 1H).

Preparação 7c: Éster metílico do ácido [3-(4-etanossulfonilaminobenzenossulfonil)-6-fluoro-2-metil indolizina-1-il]acético

Uma mistura de éster etílico do ácido [3-(4-etanossulfonilaminofenilsulfanil)-6-fluoro-2-metil indolizina-1-il]acético (0,030 g), ácido 3-cloroperoxibenzóico (0,090 g), carbonato de potássio (0,092 g) e metanol foi agitada a temperatura ambiente por 3 horas. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, diluída com água e extraída com diclorometano. Os extratos combinados foram lavados com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secos sobre sulfato de magnésio e o solvente removido sob pressão reduzida para fornecer o composto título.

EM: ESI (+ve) (Método B): 469 (M+H)⁺, Tempo de retenção 3,3 minutos.

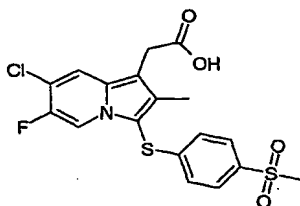
Preparação 7d: Ácido etanossulfonil aminobenzeno sulfonil)-6-fluoro-2-metilindolizina-1-il]acético

O composto título foi preparado pelo Método de Preparação 1d empregando éster etílico do ácido [3-(4-etanossulfonilaminobenzenossulfonil)-6-fluoro-2-metil indolizina-1-il]acético.

EM: ESI (+ve) (Método A): 455 (M+H)⁺, Tempo de retenção 9,1 minutos.

EM: ESI (+ve) (Método B): 455 (M+H)⁺, Tempo de retenção 3,1 minutos.

Exemplo 8: Ácido [7-cloro-6-fluoro-3-(4-metanossulfonil fenilsulfanil)-2-metilindolizina-1-il]acético



Preparação 8a: Éster etílico do ácido [7-cloro-6-fluoro-3-(4-metanossulfonilfenilsulfanil)-2-metilindolizin-1-il]acético

Cloreto de sulfurila (0,40 mL) foi adicionado a
5 uma mistura de bis[4-(metilsulfonil)fenil]dissulfeto
(1,6 g) e diclorometano (40 mL) a 0 °C e a mistura
resultante foi agitada a 0 °C por 10 minutos e então a
temperatura ambiente por 90 minutos. Uma solução de éster
etílico do ácido (6-fluoro-2-metilindolizin-1-il)acético
10 (1,0 g) em dicloroetano (5,0 mL) foi adicionada e a mistura
resultante agitada a temperatura ambiente por toda noite. A
mistura foi diluída com diclorometano e solução aquosa
saturada de carbonato de sódio hidrogenado e a fase
orgânica foi lavada com água e solução aquosa saturada de
15 cloreto de sódio e então seca sobre sulfato de magnésio. O
solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo
purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica,
eluindo com uma mistura de ciclohexano e acetato de etila
(9:1 para 85:15 em volume) para fornecer o composto título.
20 EM: ESI (+ve) (Método B): 456 (M+H)⁺, Tempo de retenção 4,3
minutos.

Preparação 8b: Ácido [7-cloro-6-fluoro-3-(4-metanossulfonilfenilsulfanil)-2-metilindolizin-1-il]acético

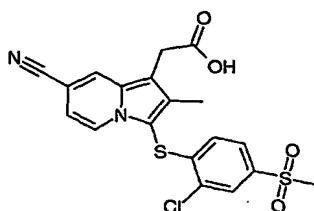
O composto título foi preparado pelo Método de
25 Preparação 1d empregando éster etílico do ácido[7-cloro-6-
fluoro-3-(4-metanossulfonilfenilsulfanil)-2-metilindolizin-
1-il]acético.

¹H NMR (CDCl₃): δ 2,30 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,75 (s, 2H),
6,90 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,70
30 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,05 (d, J = 4,8 Hz, 1H).

EM: ESI (+ve) (Método A): 428 (M+H)⁺, Tempo de retenção
11,8 minutos.

EM: ESI (+ve) (Método B): 428 (M+H)⁺, Tempo de retenção 3,6 minutos.

Exemplo 9: Ácido [3-(2-cloro-4-metanossulfonilfenil sulfanil)-7-ciano-2-metilindolizina-1-il]acético



5

Preparação 9a: 2-cloro-1-fluoro-4-metanossulfonilbenzeno

Uma solução de nitrito de sódio (5,7 g) em água (15 mL) foi adicionada gota a gota por um período de 15 minutos a uma mistura de 2-fluoro-5-metanossulfonilfenilamina (15 g), ácido clorídrico concentrado (30 mL) e água (90 mL) a 0-10 °C. A solução foi adicionada a uma mistura de cloreto de cobre(I) (11,8 g) e ácido clorídrico concentrado (30 mL) a 0 °C e a mistura resultante aquecida a 40 °C por 10 minutos. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente, filtrada e o filtrado extraído com diclorometano. Os extratos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio e o solvente removido sob pressão reduzida. Purificação do resíduo por cromatografia de coluna sobre gel de sílica, eluindo com uma mistura de tolueno, diclorometano e acetato de etila (2:1:0 para 0:1:0 para 0:50:1 em volume) forneceu o composto título como um sólido branco, 3,7 g.

¹H NMR (CDCl₃): δ 3,05 (s, 3H), 7,35 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (m, 1H), 8,05 (dd, J = 2,2, 6,6 Hz, 1H).

25

Preparação 9b: bis(2-cloro-4-metanossulfonilbenzeno)disulfeto

Uma mistura de 2-cloro-1-fluoro-4-metanossulfonilbenzeno (1,0 g), sulfeto de sódio

hidrogenado (3,6 g) e 1-metilpirrolidin-2-ona (5,0 mL) foi agitada a 80 °C por 90 minutos e então a temperatura ambiente por 4 horas. A mistura foi diluída com água (40 mL) e acidificada por adição de ácido clorídrico
 5 concentrado. O precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com água e etanol e então cristalizado a partir de tolueno para fornecer o composto título como um sólido branco, 0,61 g.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3,30 (s, 6H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 2H),
 10 7,90 (dd, J = 1,5, 8,3 Hz, 2H), 8,10 (br s, 2H).

EM: ESI (+ve) (Método B): 443 (M+H)⁺, Tempo de retenção 3,8 minutos.

*Preparação 9c: Éster etílico do ácido [3-(2-cloro-4-metanossulfonilfenilsulfanil)-7-ciano-2-metil
 15 indolizina-1-il]acético*

O composto título foi preparado pelo Método de Preparação 2c empregando éster etílico do ácido (7-ciano-2-metilindolizina-1-il)acético e bis(2-cloro-4-metanossulfonilbenzeno)dissulfeto.

20 EM: ESI (+ve) (Método B): 463 (M+H)⁺, Tempo de retenção 3,7 minutos.

Preparação 9d: Ácido [3-(2-cloro-4-metanossulfonilfenilsulfanil)-7-ciano-2-metilindolizina-1-il]acético

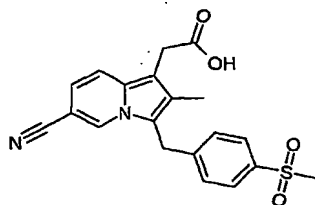
25 Uma mistura de éster etílico do ácido [3-(2-cloro-4-metanossulfonilfenilsulfanil)-7-ciano-2-metilindolizina-1-il]acético (0,027 g), solução aquosa de hidróxido de lítio 5,0 M (0,25 mL), água (0,5 mL) e etanol (5,0 mL) foi agitada a temperatura ambiente por 1 hora. A
 30 mistura foi acidificada por adição de ácido acético glacial, concentrada sob pressão reduzida e o resíduo dividido entre água (5,0 mL) e acetato de etila (10 mL). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio,

concentrada sob pressão reduzida e o resíduo purificado por HPLC de fase inversa de preparação usando um gradiente por 30 minutos de acetonitrila em água (45% a 95% do modificador orgânico) para fornecer o composto título,
 5 0,019 g.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2,20 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 6,15 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 1,6, 7,1 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 1,9, 8,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 0,9, 7,1 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 0,9,
 10 1,6 Hz, 1H).

EM: ESI (+ve) (Método A): 435 ($M+H$) $^+$, Tempo de retenção 10,7 minutos.

Exemplo 10: Ácido [6-ciano-3-(4-metanossulfonilbenzil)-2-metilindolizin-1-il]acético



15 *Preparação 10a: Éster etílico do ácido 3-(5-cianopiridina-2-il)propionico*

Uma solução de brometo de 3-etóxi-3-oxopropil zinco em tetrahydrofurano (0,5 M, 60 mL) foi adicionada gota a gota por um período de 45 minutos a uma mistura de
 20 6-bromonicotinonitrila (5,0 g), tetrakis(trifenilfosfina) paládio(0), (0,69 g) e tetrahydrofurano (20 mL) a temperatura ambiente e a mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente por 6 horas. A mistura foi diluída com água (150 mL), basificada por adição de solução aquosa
 25 saturada de carbonato de sódio hidrogenado e extraída com éter *t*-butil metílico. Os extratos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio e o solvente removido sob pressão reduzida. Purificação do resíduo por cromatografia de

coluna sobre gel de sílica, eluindo com uma mistura de pentano, diclorometano e acetato de etila (2:1:0, 0:1:0 e 0:5:1 em volume) forneceu o composto título como um óleo amarelo pálido, 4,1 g.

5 ^1H NMR (CDCl_3): δ 1,25 (m, 3H), 2,85 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,2 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,15 (m, 2H), 7,35 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,85 (m, 1H), 8,80 (s, 1H).

EM: ESI (+ve) (Método B): 205 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, Tempo de retenção 2,7 minutos.

10 *Preparação 10b: Éster etílico do ácido (6-ciano-2-metilindolizin-1-il)acético*

Uma mistura de éster etílico do ácido 3-(5-cianopiridina-2-il)propiónico (3,2 g), 1-bromopropan-2-ona (5,3 g mL), carbonato de sódio hidrogenado (3,9 g) e
15 acetonitrila (40 mL) foi aquecida ao refluxo por 41 horas. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente, diluída com água e extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio e o solvente removido sob pressão reduzida. Purificação do
20 resíduo por cromatografia de coluna sobre gel de sílica, eluindo com uma mistura de diclorometano e pentano (1:4 para 1:1 em volume) forneceu o composto título como um sólido amarelo, 0,51 g.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 2,30 (s, 3H),
25 3,65 (s, 2H), 4,10 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 6,65 (dd, $J = 1,4$, 9,3 Hz, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,35 (dd, $J = 0,9$, 9,3 Hz, 1H), 8,20 (m, 1H).

EM: ESI (+ve) (Método B): 443 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, Tempo de retenção 3,5 minutos.

30 *Preparação 10c: Éster etílico do ácido [6-ciano-3-(4-metanossulfonilbenzil)-2-metilindolizin-1-il]acético*

Uma mistura de éster etílico do ácido (6-ciano-2-metilindolizin-1-il)acético (0,50 g), 4-metanossulfonil

benzaldeído (0,38 g) e 1,2-dicloroetano (10 mL) a 0 °C foi tratada gota a gota com trietilssilano (1,6 mL) seguido por ácido trifluoracético (0,46 mL) e a mistura resultante foi agitada a 0 °C por 10 minutos e então a temperatura ambiente por toda noite. A mistura foi diluída com 1,2-dicloroetano (10 mL), lavada com solução aquosa saturada de carbonato de sódio hidrogenado e seco sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica, eluindo com uma mistura de ciclohexano e acetato de etila (1:0 para 0:1 em volume) para fornecer o composto título como um sólido bege, 0,43 g.

EM: ESI (+ve) (Método B): 411 (M+H)⁺, Tempo de retenção 3,3 minutos.

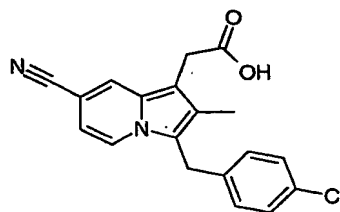
15 *Preparação 10d: Ácido [6-ciano-3-(4-metanosulfonilbenzil)-2-metilindolizin-1-il]acético*

O composto título foi preparado pelo Método de Preparação 1d empregando éster etílico do ácido [6-ciano-3-(4-metanossulfonilbenzil)-2-metilindolizin-1-il]acético.

20 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2,30 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 6,70 (dd, J = 1,0, 9,3 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,35 (dd, J = 1,0, 9,3 Hz, 1H), 7,85 (m, 3H).

EM: ESI (+ve) (Método A): 383 (M+H)⁺, Tempo de retenção 8,8 minutos.

25 **Exemplo 11: Ácido [3-(4-clorobenzil)-7-ciano-2-metilindolizin-1-il]acético**



Preparação 11a: Éster etílico do ácido 3-(4-cianopiridina-2-il)propiónico

Uma solução de brometo de 3-etóxi-3-oxopropil zinco em tetrahidrofurano (0,5 M, 8,0 mL) foi adicionada
5 gota a gota a uma mistura de 2-cloroisonicotinonitrila (0,50 g), tetracis(trifenilfosfina) paládio(0) (0,21 g) e tolueno (8,0 mL) a temperatura ambiente e a mistura resultante foi agitada a 100 °C por 18 horas. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente, diluída com solução
10 aquosa saturada de carbonato de sódio hidrogenado e extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram secos sobre sulfato de sódio e o solvente removido sob pressão reduzida. Purificação do resíduo por cromatografia de coluna sobre gel de sílica, eluindo com uma mistura de
15 ciclohexano e acetato de etila (9:1 em volume) forneceu o composto título, 0,44 g.
EM: ESI (+ve) (Método B): 205 (M+H)⁺, Tempo de retenção 2,8 minutos.

Preparação 14b: Éster etílico do ácido (7-ciano-20 2-metilindolizin-1-il)acético

Uma mistura de éster etílico do ácido 3-(4-cianopiridina-2-il)propiónico (0,78 g), 1-bromopropan-2-ona (1,3 g), carbonato de sódio hidrogenado (0,96 g) e acetonitrila (6,0 mL) foi vedada em um frasco e aquecida a
25 110 °C por 18 horas. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente e o solvente removido sob pressão reduzida. Purificação do resíduo por cromatografia de coluna sobre gel de sílica, eluindo com uma mistura de ciclohexano e acetato de etila (19:1 em volume) forneceu o
30 composto título, 0,29 g.
EM: ESI (+ve) (Método B): 243 (M+H)⁺, Tempo de retenção 3,6 minutos.

Preparação 11c: Éster etílico do ácido [3-(4-clorobenzil)-7-ciano-2-metilindolizin-1-il]acético

O composto título foi preparado pelo Método de Preparação 10c empregando éster etílico do ácido (7-ciano-2-metilindolizin-1-il)acético e 4-clorobenzaldeído.

EM: ESI (+ve) (Método B): 367 (M+H)⁺, Tempo de retenção 4,3 minutos.

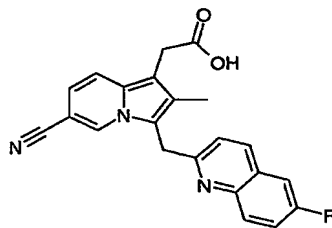
Preparação 11d: Ácido [3-(4-clorobenzil)-7-ciano-2-metilindolizin-1-il]acético

O composto título foi preparado pelo Método de Preparação 1d empregando éster etílico do ácido [3-(4-clorobenzil)-7-ciano-2-metilindolizin-1-il]acético.

¹H NMR (CDCl₃): δ 2,30 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 6,70 (dd, J = 1,3, 9,3 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,35 (dd, J = 0,8, 9,3 Hz, 1H), 7,80 (m, 3H).

EM: ESI (+ve) (Método A): 339 (M+H)⁺, Tempo de retenção 11,2 minutos.

Exemplo 12: Ácido [6-ciano-3-(6-fluorquinolin-2-il-metil)-2-metilindolizin-1-il]acético



Preparação 12a: Éster etílico do ácido [6-ciano-3-(6-fluorquinolin-2-il-metil)-2-metilindolizin-1-il]acético

O composto título foi preparado pelo Método de Preparação 10c empregando éster etílico do ácido 6-ciano-2-metilindolizin-1-il)acético e 6-fluoroquinolina-2-carbaldeído.

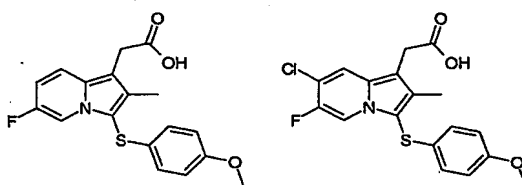
EM: ESI (+ve) (Método B): 402 (M+H)⁺, Tempo de retenção 4,0 minutos.

Preparação 12b: Ácido [6-ciano-3-(6-fluorquinolin-2-il-metil)-2-metilindolizin-1-il]acético

5 O composto título foi preparado pelo Método de Preparação 1d empregando éster etílico do ácido [6-ciano-3-(6-fluorquinolin-2-il-metil)-2-metilindolizin-1-il]acético.
¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2,25 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 6,80 (dd, J = 1,4, 9,3 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 1,0, 9,3 Hz, 1H), 7,65 (dt, J = 3,1, 8,8 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 2,9, 9,3 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 5,4, 9,3 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,05 (t, J = 1,0 Hz, 1H).

15 EM: ESI (+ve) (Método A): 374 (M+H)⁺, Tempo de retenção 10,0 minutos.

Exemplos 13 e 14: Ácido [6-fluoro-3-(4-metoxifenil sulfanil)-2-metilindolizin-1-il]acético e ácido [7-cloro-6-fluoro-3-(4-metoxifenil sulfanil)-2-metilindolizin-1-il]acético



20

Preparação 13a e 14a: Éster etílico do ácido [6-fluoro-3-(4-metoxifenil sulfanil)-2-metilindolizin-1-il]acético e éster etílico do ácido [7-cloro-6-fluoro-3-(4-metoxifenil sulfanil)-2-metilindolizin-1-il]acético

25 O composto título foi preparado pelo Método de Preparação 2c empregando éster etílico do ácido (6-fluoro-2-metilindolizin-1-il)acético e bis(4-metoxifenil)disulfeto.

EM: ESI (+ve) (Método B): Tempo de retenção 4,5 minutos.

Preparações 13b e 14b: Ácido [6-fluoro-3-(4-metoxifenilsulfanil)-2-metilindolizin-1-il]acético e ácido [7-cloro-6-fluoro-3-(4-metoxifenilsulfanil)-2-metilindolizin-1-il]acético

5 Uma mistura de éster etílico do ácido [6-fluoro-3-(4-metoxifenilsulfanil)-2-metilindolizin-1-il]acético e éster etílico do ácido [7-cloro-6-fluoro-3-(4-metoxifenilsulfanil)-2-metilindolizin-1-il]acético (0,35 g) e metanol (8,0 mL) foi tratada com solução aquosa de
10 hidróxido de sódio 1,0 M (2,5 mL) e a mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente por 3 horas. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, diluída com água e acidificada por adição de ácido acético glacial. A mistura foi extraída com diclorometano e os extratos combinados
15 foram lavados com água e secos sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por HPLC de fase inversa de preparação usando um gradiente de acetonitrila em água (55% a 80% do modificador orgânico) para fornecer ácido [6-fluoro-3-(4-metoxifenilsulfanil)-2-metilindolizin-1-il]acético como um
20 sólido verde pálido 0,20 g e ácido [7-cloro-6-fluoro-3-(4-metoxifenilsulfanil)-2-metilindolizin-1-il]acético como um sólido amarelo pálido 0,006 g.

Ácido [6-fluoro-3-(4-metoxifenilsulfanil)-2-metilindolizin-1-il]acético

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,35 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 6,70-6,75 (m, 3H), 6,85 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,30 (dd, $J = 5,2, 9,7$ Hz, 1H), 8,10 (m, 1H).

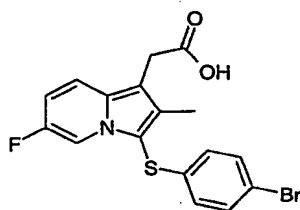
EM: ESI (+ve) (Método A): 346 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, Tempo de retenção
30 11,7 minutos.

Ácido [7-cloro-6-fluoro-3-(4-metoxifenil sulfanil)-2-metilindolizin-1-il]acético

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,35 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 6,70 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

EM: ESI (+ve) (Método A): 380 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, Tempo de retenção
5 12,5 minutos.

Exemplo 15: Ácido [3-(4-bromofenilsulfanil)-6-fluoro-2-metilindolizin-1-il]acético



Preparação 15a: Éster etílico do ácido [3-(4-bromofenilsulfanil)-6-fluoro-2-metilindolizin-1-il]acético
10

O composto título foi preparado pelo Método de Preparação 2c empregando éster etílico do ácido (6-fluoro-2-metilindolizin-1-il)acético e 4-bromobenzenotiol.

EM: ESI (+ve) (Método B): Tempo de retenção 4,9 minutos.

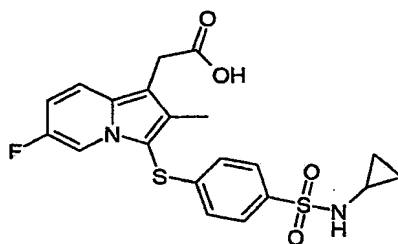
Preparação 15b: Ácido [3-(4-bromofenilsulfanil)-6-fluoro-2-metilindolizin-1-il]acético
15

O composto título foi preparado pelos Métodos de Preparação 13b e 14b empregando éster etílico do ácido [3-(4-bromofenilsulfanil)-6-fluoro-2-metilindolizin-1-il]
20 acético.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,30 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 6,65 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,75 (m, 1H), 7,25 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,35 (dd, J = 5,3, 9,7 Hz, 1H), 8,00 (m, 1H).

EM: ESI (+ve) (Método A): 395 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, Tempo de retenção
25 12,9 minutos.

Exemplo 16: Ácido [3-(4-ciclopropilsulfamoilfenilsulfanil)-6-fluoro-2-metilindolizin-1-il]acético



Preparação 16a: Sal dissódio, ácido 4,4'-
5 ditiobisbenzenossulfônico

Preparado pelo Método de Smith e outros (J. Org. Chem., 1964, 29, 1484-1488).

Preparação 16b: Cloreto de 4,4'-ditiobisbenzeno sulfonila

10 Uma mistura de sal dissódio, ácido 4,4'-ditiobisbenzenossulfônico (6,2 g), oxiclreto de fósforo (6,2 mL) e pentaclreto de fósforo (3,1 g) foi aquecida ao refluxo por 2 horas. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente, diluída com diclorometano e derramada
15 em gelo. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de carbonato de sódio hidrogenado, seca sobre sulfato de magnésio e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi triturado com ciclohexano para fornecer o composto título como um sólido marrom claro,
20 3,5 g.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,70 (m, 4H), 8,00 (m, 4H).

Preparação 16c: bis[(ciclopropil-4-sulfonil) benzeno]dissulfeto

Uma solução de cloreto de 4,4'-
25 ditiobisbenzenossulfonila (1,0 g) em diclorometano (20 mL) foi adicionada gota a gota a uma mistura de ciclopropilamina (0,4 mL), trietilamina (1,6 mL) e diclorometano (15 mL) a 0 °C e a mistura resultante foi

agitada a temperatura ambiente por 2 dias. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica, eluindo com uma mistura de diclorometano e metanol (1:0 para 99:1 em volume) para fornecer o composto título como um sólido amarelo pálido, 1,1 g.

EM: ESI (+ve) (Método B): 457 (M+H)⁺, Tempo de retenção 3,7 minutos.

Preparação 16d: Éster etílico do ácido [3-(4-ciclopropilsulfamoilfenilsulfanil)-6-fluoro-2-metilindolizina-1-il]acético

O composto título foi preparado pelo Método de Preparação 2c empregando éster etílico do ácido (6-fluoro-2-metilindolizina-1-il)acético e bis[(ciclopropil-4-sulfonil)benzeno]dissulfeto.

EM: ESI (+ve) (Método B): 463 (M+H)⁺, Tempo de retenção 4,1 minutos.

Preparação 16e: Ácido [3-(4-ciclopropilsulfamoilfenilsulfanil)-6-fluoro-2-metilindolizina-1-il]acético

O composto título foi preparado pelo Método de Preparação 1d empregando éster etílico do ácido [3-(4-ciclopropilsulfamoilfenilsulfanil)-6-fluoro-2-metilindolizina-1-il]acético.

¹H NMR (CDCl₃): δ 0,55 (m, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 4,95 (br s, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,90 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,35 (dd, J = 5,1, 9,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,00 (dd, J = 1,9, 5,1 Hz, 1H).

EM: ESI (+ve) (Método A): 435 (M+H)⁺, Tempo de retenção 10,8 minutos.

30 Resultados Biológicos:

Os compostos dos Exemplos acima foram testados no ensaio de Ligação de Radioligante de CRHT2 descrito acima; os compostos apresentaram valores de K_i inferiores a 100 nM

no ensaio de ligação. Por exemplo, os compostos dos Exemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 e 16 apresentaram valores de K_i de 27, 0,2, 0,9, 29, 0,8, 57, 47, 0,4, 2,9, 1,7, 26, 7,2, 44, 23 e 0,6 nM, respectivamente. Os compostos também apresentaram, de modo geral, valores IC_{50} no ensaio funcional de fluxo de cálcio inferiores a 100 nM. Por exemplo, os compostos dos Exemplos 2, 3, 5 e 16 apresentaram valores IC_{50} de 6,6, 11, 8,9 e 22 nM, respectivamente.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto selecionado do grupo consistindo em:
ácido [3-(2,4-diclorofenilsulfanil)-6-fluoro-2-metilindolizin-1-il]acético,
- 5 ácido [6-fluoro-3-(2-fluoro-4-metanossulfonilfenilsulfanil)-2-metilindolizin-1-il]acético,
- ácido [6-fluoro-3-(4-metanossulfonil-2-trifluorometilfenilsulfanil)-2-metilindolizin-1-il]acético,
- ácido (R)-2-[6-fluoro-3-(4-metanossulfonilfenilsulfanil)-2-metilindolizin-1-il]propiónico,
- 10 ácido (S)-2-[6-fluoro-3-(4-metanossulfonilfenilsulfanil)-2-metilindolizin-1-il]propiónico,
- ácido [3-(4-etanossulfonilfenilsulfanil)-6-fluoro-2-metilindolizin-1-il]acético,
- 15 ácido (etanossulfonilaminobenzenossulfonil)-6-fluoro-2-metilindolizin-1-il]acético,
- ácido [7-cloro-6-fluoro-3-(4-metanossulfonilfenilsulfanil)-2-metilindolizin-1-il]acético,
- ácido [3-(2-cloro-4-metanossulfonilfenilsulfanil)-7-ciano-2-metilindolizin-1-il]acético,
- 20 ácido [6-ciano-3-(4-metanossulfonilbenzil)-2-metilindolizin-1-il]acético,
- ácido [3-(4-clorobenzil)-7-ciano-2-metilindolizin-1-il]acético,
- 25 ácido [6-ciano-3-(6-fluorquinolin-2-il-metil)-2-metilindolizin-1-il]acético,
- ácido [6-fluoro-3-(4-metoxifenilsulfanil)-2-metilindolizin-1-il]acético,
- ácido [7-cloro-6-fluoro-3-(4-metoxifenilsulfanil)-2-metilindolizin-1-il]acético,
- 30 ácido [3-(4-bromofenilsulfanil)-6-fluoro-2-metilindolizin-1-il]acético,

ácido [3-(4-ciclopropilsulfamoiifenilsulfanil)-6-fluoro-2-metilindolizin-1-il]acético, e

sais, N-óxidos, hidratos e solvatos dos mesmos.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1,
5 para uso em terapia.

3. Composição farmacêutica compreendendo um composto conforme a reivindicação 1 e um veículo farmacêuticamente aceitável.

4. Uso de um composto conforme a reivindicação 1
10 para a fabricação de uma composição para tratamento de asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, rinite, síndrome alérgica das vias aéreas ou rinobronquite alérgica.

5. Uso de um composto conforme a reivindicação 1, para fabricação de uma composição para o tratamento de
15 dermatite atópica ou não atópica, doença de Crohn, colite ulcerativa ou síndrome do intestino irritável.

6. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 ou 5, em que a condição é selecionada dentre psoríase, dermatite atópica ou não atópica, doença
20 de Crohn, colite ulcerativa e síndrome do intestino irritável.

RESUMO**ANTAGONISTAS DE CRTH2**

Os compostos que se seguem são antagonistas de CRTH2, úteis no tratamento de doenças respiratórias: ácido [3-(2,4-diclorofenilsulfanil)-6-fluoro-2-metilindolizin-1-il]acético, ácido [6-fluoro-3-(2-fluoro-4-metanossulfonilfenilsulfanil)-2-metilindolizin-1-il]acético, ácido [6-fluoro-3-(4-metanossulfonil-2-trifluorometilfenilsulfanil)-2-metilindolizin-1-il]acético, ácido (R)-2-[6-fluoro-3-(4-metanossulfonilfenilsulfanil)-2-metilindolizin-1-il]propiónico, ácido [3-(4-etanossulfonilfenilsulfanil)-6-fluoro-2-metilindolizin-1-il]acético, ácido (S)-2-[6-fluoro-3-(4-metanossulfonilfenilsulfanil)-2-metilindolizin-1-il]propiónico, ácido (etanossulfonilaminobenzenossulfonil)-6-fluoro-2-metilindolizin-1-il]acético, ácido [7-cloro-6-fluoro-3-(4-metanossulfonilfenilsulfanil)-2-metilindolizin-1-il]acético, ácido [3-(2-cloro-4-metanossulfonilfenilsulfanil)-7-ciano-2-metilindolizin-1-il]acético, ácido [6-ciano-3-(4-metanossulfonilbenzil)-2-metilindolizin-1-il]acético, ácido [3-(4-clorobenzil)-7-ciano-2-metilindolizin-1-il]acético, ácido [6-ciano-3-(6-fluoroquinolin-2-il-metil)-2-metilindolizin-1-il]acético, ácido [6-fluoro-3-(4-metoxifenilsulfanil)-2-metilindolizin-1-il]acético, ácido [7-cloro-6-fluoro-3-(4-metoxifenilsulfanil)-2-metilindolizin-1-il]acético, ácido [3-(4-bromofenilsulfanil)-6-fluoro-2-metilindolizin-1-il]acético, e ácido [3-(4-ciclopropil sulfamoilfenilsulfanil)-6-fluoro-2-metilindolizin-1-il]acético.