



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

(21) **PI0619602-0 A2**

(22) Data de Depósito: 11/12/2006
(43) Data da Publicação: 11/10/2011
(RPI 2127)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 241/22
A61K 31/4965
A61P 11/00
A61P 11/06

(54) **Título:** N-(FLÚOR-PIRAZINIL)-
FENILSULFONAMIDAS COMO MODULADORES DE
RECEPTORES CCR4 DE QUIMIOCINA

(30) **Prioridade Unionista:** 12/12/2005 SE 0502733-9

(73) **Titular(es):** AstraZeneca AB

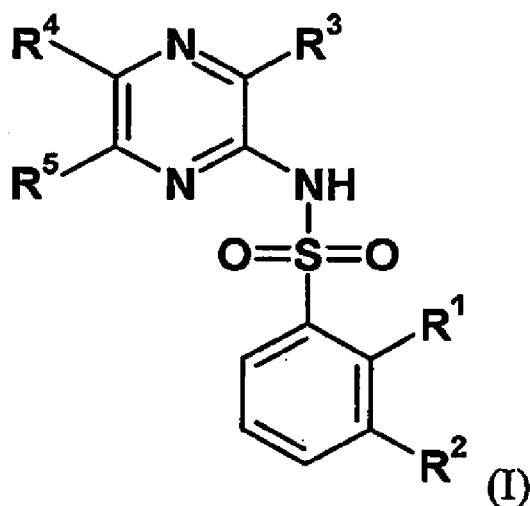
(72) **Inventor(es):** Antonio Mete , Bryan Roberts, David Cheshire,
Nicholas Kindon

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT SE2006001409 de
11/12/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/069978de
21/06/2007

(57) **Resumo:** N-(FLÚOR-PIRAZINIL)-FENILSULFONAMIDAS
COMO MODULADORES DE RECEPTORES CCR4 DE QUIMIOCINA.
A presente invenção refere-se a N-(flúor-pirazinil)-fenilsulfonamidas de
Fórmula (I) em que R¹-R⁵ são como definidos no relatório descritivo;
processos e intermediários usados em sua preparação, composições
farmacêuticas contendo-os e seu uso em terapia.





Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "N-(FLÚOR-PIRAZINIL)-FENILSULFONAMIDAS COMO MODULADORES DE RECEPTORES CCR4 DE QUIMIOCINA".

A presente invenção refere-se a N-(flúor-pirazinil)-fenilsulfonamidas, processos e intermediários usados em sua preparação, composições farmacêuticas contendo-as e seu uso em terapia.

As quimiocinas desempenham um importante papel em respostas em várias doenças e distúrbios, incluindo asma e doenças alérgicas, bem como patologias auto-imunes tais como artrite e aterosclerose. Estas pequenas moléculas secretadas são uma superfamília de cultivo de proteínas 8-14 kDa caracterizada por um motivo de quatro cisteínas conservado. No presente momento, a superfamília quimiocina compreende três grupos exibindo motivos estruturais característicos, as famílias Cys-X-Cys (C-X-C), Cys-Cys (C-C) e Cys-X₃-Cys (C-X₃-C). As famílias C-X-C e C-C têm seqüência semelhante e são distintas uma da outra na base de uma inserção de aminoácido simples entre o par proximal de NH de resíduos de cisteína. A família C-X₃-C é distinta das outras duas famílias com base de ter uma inserção tripla de aminoácido entre o par proximal de NH de resíduos de cisteína.

As quimiocinas C-X-C incluem diversos quimioatrativos potentes e ativadores de neutrófilos tais como interleucina-8 (IL-8) e peptídeo 2 de ativação de neutrófilo (NAP-2).

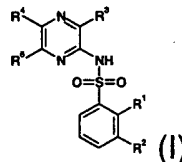
As quimiocinas C-C incluem quimioatrativos potentes de monócitos e linfócitos, porém não neutrófilos. Exemplos incluem proteínas quimiotáticas de monócito 1-3 (MCP-1, MCP-2 e MCP-3), RANTES (Regulados em Ativação, Normal T Expresso e Secretado), eotaxina e as proteínas inflamatórias de macrófagos 1 α e 1 β (MIP-1 α e MIP-1 β), Timo e Quimiocina Regulados por Ativação (TARC, CCL17) e Quimiocina Derivada de Macrófago (MDC, CCL22). A quimiocina C-X₃-C (também conhecida como fractalquina) é um potente quimioatrativo e ativador de microglia no sistema nervoso central (CNS) bem como de monócitos, células T, células NK e mastócitos.

Estudos demonstraram que as ações de quimiocinas são mediadas por subfamílias de receptores acoplados à proteína G, entre as quais

estão os receptores designados CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 e CCR11 (para a família C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 e CXCR5 (para a família C-X-C) e CX₃CR1 para a família C-X₃-C. Estes receptores representam bons alvos para desenvolvimento de fármaco desde que os agentes que modulam estes receptores sejam úteis no tratamento de distúrbios e doenças tais como aquelas mencionadas acima. Agentes eficazes em modular os receptores CCR4 são de particular interesse para uso no tratamento de doenças inflamatórias.

WO 03/051870 e WO 03/059893 descrevem uma série de compostos de sulfonamida referida a ser útil para o tratamento de várias doenças. Foi surpreendentemente descoberto que uma classe estrita de compostos geralmente descrita no WO 03/059893 exhibe propriedades farmacêuticas vantajosas. Por exemplo, além disso, os compostos de alta potência da presente invenção também exibem baixa ligação de proteína de plasma ao plasma humano, que aumenta a eficácia *in vivo*.

A presente invenção fornece um composto de Fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável deste:



onde

R¹ é selecionado de metila, cloro e flúor;
 R² é selecionado de metila, cloro e flúor;
 R³ é metóxi;
 um de R⁴ e R⁵ é flúor e o outro de R⁴ e R⁵ é selecionado de hidrogênio e hidroximetila.

Sais farmacêuticamente aceitáveis adequados de Fórmula (I) incluem sais de metal, tal como um sal de metal de álcali (por exemplo, um sal de sódio ou potássio) ou um sal de metal alcalino-terroso (por exemplo, magnésio ou cálcio), ou um sal de amina orgânico, por exemplo, amônia, trietilamina, piperidina, piperazina ou dibenzilamina.

Será entendido que certos compostos da presente invenção e

sais farmacologicamente aceitáveis destes podem existir em forma solvatadas, por exemplo, hidratadas, bem como não solvatadas. Deve-se entender que a presente invenção abrange todas as tais formas solvatadas. A presente invenção também abrange quaisquer tautômeros de compostos de Fórmula (I), ou misturas destes.

Em uma modalidade da invenção, R¹ é selecionado de cloro e flúor, e

R² é selecionado de cloro e flúor.

Em uma modalidade da invenção, R¹ é cloro e R² é cloro.

Em uma modalidade da invenção, R⁴ é flúor e R⁵ é selecionado de hidrogênio e hidroximetila.

Em uma modalidade da invenção, R⁵ é flúor e R⁴ é selecionado de hidrogênio e hidroximetila.

Em uma modalidade da invenção, um de R⁴ e R⁵ é flúor e o outro de R⁴ e R⁵ é hidrogênio.

Em uma modalidade da invenção, um de R⁴ e R⁵ é flúor e o outro de R⁴ e R⁵ é hidroximetila.

Em uma modalidade da invenção, R⁴ é hidrogênio e R⁵ é flúor.

Em uma modalidade da invenção, R⁴ é hidroximetila e R⁵ é flúor.

Em uma modalidade da invenção, R⁴ é flúor e R⁵ é hidrogênio.

Em uma modalidade da invenção, R⁴ é flúor e R⁵ é hidroximetila.

Em uma modalidade da presente invenção o composto de Fórmula (I) é selecionado:

2-cloro-3-flúor-*N*-(5-flúor-3-metoxipirazin-2-il)-

benzenossulfonamida,

2,3-dicloro-*N*-(5-flúor-3-metoxipirazin-2-il)-benzenossulfonamida,

2,3-dicloro-*N*-(6-flúor-3-metoxipirazin-2-il)-benzenossulfonamida,

2,3-dicloro-*N*-[6-flúor-5-(hidroximetil)-3-metoxipirazin-2-il]-

benzenossulfonamida,

3-cloro-2-flúor-*N*-(5-flúor-3-metoxipirazin-2-il)-

benzenossulfonamida,

2,3-dicloro-*N*-[5-flúor-6-(hidroximetil)-3-metoxipirazin-2-il]-

benzenossulfonamida,

3-cloro-*N*-(5-flúor-3-metoxipirazin-2-il)-2-metil-

benzenossulfonamida,

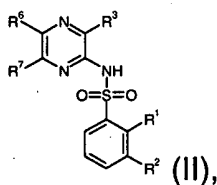
ou um sal farmacêuticamente aceitável deste.

- 5 Compostos farmacêuticos podem ser metabolizados para formar outros compostos *in vivo*. Para de sulfonamidas de *N*-pirazinil-fenila, um tipo de metabolito que pode ser formado *in vivo* é um derivado de aminopirazina. Alguns derivados de aminopirazina exibem mutagenicidade, isto é, eles são AMES +ve de acordo com o procedimento teste de Maron e Ames descrito em Mutation Res. 1983; 113:173-215. É uma outra vantagem dos compos-
- 10 tos da presente invenção o fato de que seus derivados de aminopirazina não são mutagênicos.

De acordo com a presente invenção é fornecido também um processo para a preparação de um composto de Fórmula (I) ou um sal far-

15 maceuticamente aceitável deste, que compreende

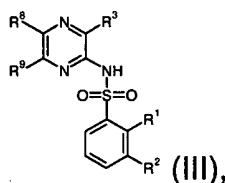
(a) reagir um composto de Fórmula (II), onde R¹, R² e R³ são como definidos na Fórmula (I) e um de R⁶ e R⁷ é hidrogênio e o outro de R⁶ e R⁷ é NH₂, como um sal de nitrila na presença de um agente de fluoração,



ou

(b) reagir um composto de Fórmula (III), onde R¹, R² e R³ são como definidos na Fórmula (I) e um de R⁸ e R⁹ é flúor e o outro de R⁸ e R⁹ é bromo, com hidrogênio na presença de um catalisador de paládio,

25

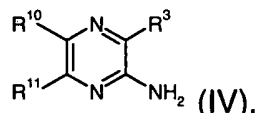


ou

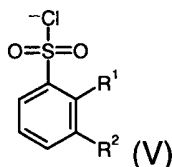
(c) onde um de R⁴ e R⁵ é hidroximetila, reagir um composto de Fórmula (III) como descrito em (b), com monóxido de carbono na presença

de um catalisador de paládio, e subseqüentemente tratar o ácido resultante (ou éster de C₁₋₄ alquila deste) com um agente de redução adequado, ou

(d) onde um de R⁴ e R⁵ é flúor e o outro de R⁴ e R⁵ é hidrogênio, reagir um composto de Fórmula (IV), onde R³ é como definido na Fórmula (I) e onde um de R¹⁰ e R¹¹ é flúor e o outro de R¹⁰ e R¹¹ é hidrogênio,



com um composto de Fórmula (V), onde R¹ e R² são como definidos na Fórmula (I)



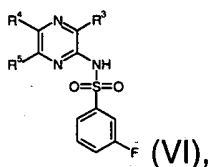
10

ou

(e) onde R² é flúor e R¹ é cloro, reagir um composto de Fórmula (VI) onde

R³, R⁴ e R⁵ são como definidos na Fórmula (I), com hexacloroetano na presença de uma base de amida de lítio ou lítio de alquila,

15



e opcionalmente após (a), (b), (c), (d) ou (e) realizar um ou mais dos seguintes:

- 20
- converter o composto em um outro composto da invenção ou
 - formar um sal farmaceuticamente aceitável do composto.

Será entendido por aqueles versados na técnica que em compostos de Fórmula (II) o átomo de hidrogênio que está localizado em R⁶ ou R⁷ não será submetido à transformação no processo (a) e será o átomo de hidrogênio em R⁴ ou R⁵ no composto resultante de Fórmula (I). Similarmen-

25

te, em compostos de Fórmula (III) o átomo de flúor que está localizado em R⁸ ou R⁹ não será submetido à transformação no processo (b) e será o átomo de flúor em R⁴ ou R⁵ no composto resultante de Fórmula (I). Em compos-

tos de Fórmula (IV), os substituintes em R¹⁰ e R¹¹ não serão submetidos à transformação no processo (d) e eles correspondem diretamente com os substituintes em R⁴ ou R⁵ no composto resultante de Fórmula (I).

No processo (a) a reação pode ser realizada em um solvente tal como acetonitrila, em uma temperatura na faixa de -10°C a 50°C. O sal de nitrita pode ser nitrito de sódio (na forma de uma solução aquosa ou sólida) e o agente de fluoração pode, por exemplo, ser ácido tetrafluorobórico ou hidrogênio-fluoreto em piridina.

No processo (b) a reação pode ser realizada em um solvente adequado tal como acetato de etila em uma pressão de hidrogênio de, por exemplo, 10,1 Mpa (1 bar), na presença de uma base adequada tal como trietilamina e um catalisador de paládio tal como 5% Paládio sobre carvão vegetal, em uma temperatura na faixa de 0 a 50°C.

No processo (c) a reação inicial pode ser realizada em um solvente adequado tal como metanol, etanol em uma pressão de monóxido de carbono de, por exemplo, 0,3-0,7 MPa (3-7 bar), na presença de uma amina terciária adequada tal como trietilamina ou diisopropiletilamina e a catalisador de paládio adequado tal como aduzido de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II), e em uma temperatura na faixa de 70 a 100°C. Quando realizado na presença de um solvente de álcool, o ácido resultante será convertido no éster de alquila correspondente, por exemplo, o éster de metila será formado quando o metanol for o solvente. A reação pode também ser realizada em um solvente tal como dimetilformamida, em cujo caso o ácido será obtido. Redução subsequente do éster de alquila no álcool pode ser realizada em um solvente adequado tal como tetraidrofurano usando um agente de redução adequado tal como trietilboroidreto de lítio em uma temperatura na faixa de 0 a 30°C. A redução do ácido no álcool pode ser obtida usando química convencional.

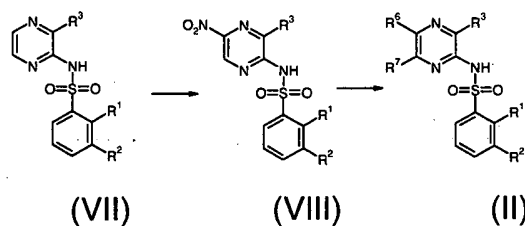
No processo (d) a reação pode ser realizada em um solvente adequado tal como 1,2-dimetoxietano ou tetraidrofurano, em uma temperatura na faixa de 0 a 50 °C, sob a influência de uma base tal como NaH ou terc-butóxido de potássio.

No processo (e) a reação pode ser realizada em solvente adequado tal como tetraidrofurano ou hexano ou misturas destes, por tratamento com uma base adequada tal como diisopropilamida de lítio, seguido pela adição de hexacloroetano, em uma temperatura na faixa de -78 a 0°C.

5 Os compostos de Fórmulas (II), (III) ou (V) são comercialmente disponíveis, são conhecidos na literatura ou podem ser preparados usando técnicas conhecidas. Exemplos de métodos de preparação para alguns destes compostos são fornecidos a seguir nos Exemplos. Outros exemplos podem ser preparados por métodos análogos.

10 Por exemplo, compostos de Fórmula (II) onde R⁶ é NH₂ e R⁷ é hidrogênio podem ser preparados de acordo com o Esquema 1, onde R¹, R² e R³ são como definidos na Fórmula (I).

Esquema 1



15 De acordo com o Esquema 1, compostos de Fórmula (VII) são convertidos nos compostos de Fórmula (VIII) reagindo-se (VII) com ácido nítrico fumegante em um solvente adequado tal como ácido acético em uma temperatura a partir de 50 a 100°C, ou alternativamente reagir (VII) com tetrafluoroborato de nitrônio em um solvente adequado tal como acetonitrila ou sulfolano em

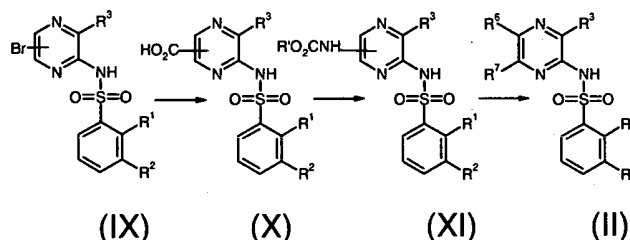
20 uma temperatura a partir de 0 a 50 °C. Subseqüentemente, (VIII) é convertido em um composto de Fórmula (II) onde R⁶ é NH₂ e R⁷ é hidrogênio, por hidrogenação 0,1 – 0,3 Mpa (1-3 bar) em um solvente adequado tal como ácido acético ou misturas de ácido acético/acetato de etila com um catalisador de hidrogenação

25 adequado tal como 5-10% paládio sobre carvão vegetal em uma temperatura a partir de 20 a 70°C, ou alternativamente reagindo-se (VIII) com um metal tal como pó de ferro em um solvente adequado tal como acetato de etila contendo ácido clorídrico concentrado aquecido em uma temperatura a partir de 50 a 100°C. Compostos de Fórmula (VII) podem ser preparados por métodos de

30 acordo ou análogos àqueles descritos no WO03/059893.

Alternativamente, compostos de Fórmula (II) podem ser preparados de acordo com o Esquema 2, onde R^1 , R^2 e R^3 são como definidos na Fórmula (I).

Esquema 2



5

10^h

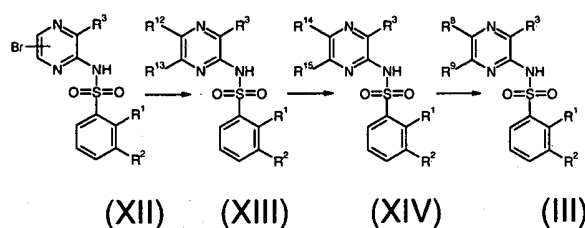
15

20

De acordo com o Esquema 2, (IX) é convertido em (X) reagindo-se (IX) com monóxido de carbono 0,3 – 0,7 Mpa (3-7 bar) em um solvente adequado tal como metanol na presença de uma de amina terciária adequada tal como trietilamina ou diisopropiltilamina e catalisador de paládio adequado tal como diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) em uma temperatura a partir de 60 a 100 °C, seguido por hidrólise do éster de metila para produzir (X). (X) É convertido em carbamato (XI) reagindo-se (X) com azida de difenilfosforila e para álcool metoxibenzílico ou butanol terciário, na presença de uma base de amina adequada tal como trietilamina em um solvente adequado tal como tetraidrofurano aquecido para refluxo. Carbamato (XI) é convertido em (II) por tratamento com um ácido adequado tal como HCl (por exemplo, a 4M) em dioxano. Compostos de Fórmula (IX) podem ser preparados por métodos de acordo ou análogos àqueles descritos no WO03/059893.

Compostos de Fórmula (III) podem, por exemplo, ser preparados por como descrito no Esquema 3, onde R^1 , R^2 e R^3 são como definidos na Fórmula (I).

Esquema 3



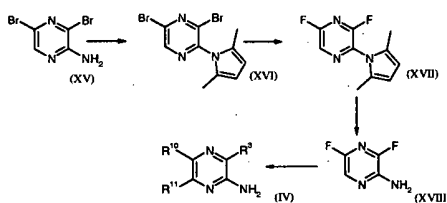
25

De acordo com o Esquema 3, os compostos de Fórmula (XII) são convertidos nos compostos de Fórmula (XIII), onde um de R^{12} e R^{13} é NO_2 e o

outro de R¹² e R¹³ é bromo, reagindo-se (XII) com ácido nítrico fumegante em um solvente adequado tal como ácido acético em uma temperatura a partir de 50 a 100°C, ou alternativamente reagir (XII) com tetrafluoroborato de nitrônio em um solvente adequado tal como acetonitrila ou sulfolano em uma temperatura a partir de 0 a 50 °C. Subseqüentemente, (XIII) é convertido em (XIV), onde um de R¹⁴ e R¹⁵ é NH₂ e o outro de R¹⁴ e R¹⁵ é bromo, por hidrogenação 0,1 – 0,3 MPa (1-3 bar) em um solvente adequado tal como ácido acético ou misturas de ácido acético/acetato de etila com um catalisador de hidrogenação adequado tal como 5-10% paládio sobre carvão vegetal em uma temperatura a partir de 20 a 70°C, ou alternativamente tratando-se (XIII) com um metal tal como pó de ferro em um solvente adequado tal como acetato de etila contendo ácido clorídrico concentrado aquecido em uma temperatura a partir de 50 a 100°C. (XIV) pode ser em seguida convertido em (III) reagindo-se (XIV) como um sal de nitrito na presença de agente de fluoração em um método análogo àquele descrito no processo (a) aqui acima. Compostos de Fórmula (XII) podem ser peraparados por métodos de acordo ou análogos àqueles descritos no WO03/059893.

Compostos de Fórmula (IV) onde R¹⁰ é flúor e R¹¹ é hidrogênio podem ser preparados como descrito no Esquema 4.

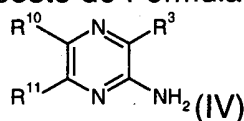
20 Esquema 4



De acordo com o Esquema 4, o composto (XV) é convertido em (XVI) reagindo-se (XV) com acetnilacetona na presença de ácido *para*-toluenossulfônico em um solvente adequado tal como tolueno em uma temperatura a partir de 80 a 110°C. (XVI) é em seguida convertido em (XVII) por reação por (XVI) com fluoreto de potássio na presença de 18-coroa-6 em um solvente adequado tal como éter de 2-metoxietila em uma temperatura a partir de 100 a 130°C. O tratamento de (XVII) com ácido clorídrico em água e um solvente adequado tal como dioxano em uma temperatura a partir de 40 a 60°C produziu (XVIII), que é convertido em um composto de Fórmula

(IV), onde R¹⁰ é flúor e R¹¹ é hidrogênio, reagindo-se (XVIII) com metóxido de sódio em metanol em uma temperatura a partir de 0 a 30 °C. Compostos de Fórmula (IV) onde R¹¹ é flúor e R¹⁰ é hidrogênio podem ser preparados por química análoga.

5 Compostos intermediários de Fórmula (IV) não foram previamente preparados. Conseqüentemente, em um outro aspecto a presente invenção também fornece um composto de Fórmula (IV),



onde R³ é metóxi; um de R¹⁰ e R¹¹ é flúor e o outro de R¹⁰ e R¹¹ é hidrogênio.

10 Em uma modalidade da invenção R¹⁰ é flúor e R¹¹ é hidrogênio. Em outra modalidade da invenção de R¹¹ é flúor e R¹⁰ é hidrogênio.

Compostos de Fórmula (V) são conhecidos na literatura ou podem ser preparados por métodos conhecidos.

15 Compostos de Fórmula (VI) podem, por exemplo, ser preparados por métodos análogos àqueles descritos aqui acima para a formação de compostos de Fórmula (I).

20 Será apreciado por aqueles versados na técnica que nos processos da presente invenção, certos grupos funcionais tais como grupos hidroxila, carboxila ou amino nos reagentes de partida ou compostos intermediários podem necessitar ser protegidos por grupos de proteção. Desse modo, a preparação dos compostos de Fórmula (I) pode envolver em um certo estágio a adição/remoção de um ou mais grupos de proteção. A proteção e desproteção de grupos funcionais são descritas em 'Protective Groups in Organic Synthesis', 2ª edição, T.W. Greene e P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991) e 'Protecting Groups', P.J. Kocienski, Georg Thieme Verlag (1994).

25 Os compostos da invenção, ou sais farmacêuticamente aceitáveis destes, têm atividade como farmacêuticos, em particular como moduladores de atividade de receptor de quimiocina (especialmente CCR4). Doenças e condições que podem ser tratadas com os compostos incluem:

30 1. *trato respiratório*: doenças obstrutivas das vias aéreas incluindo: asma, incluindo asma brônquica, alérgica, intrínseca, extrínseca, induzida por

exercício, induzida por fármaco (incluindo induzida por aspirina e NSAID) e induzida por poeira, tanto intermitente quanto persistente e de todas as gravidades, e outras causas de hipersensibilidade das vias aéreas; doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD); bronquite, incluindo bronquite infecciosa e eosinófila; enfisema; bronquiectasia; fibrose cística; sarcoidose; pulmão de fazendeiro e doenças relacionadas; pneumonite por hipersensibilidade; fibrose pulmonar, incluindo alveolite fibrosante críptica, pneumonias intersticiais idiopáticas, terapia antineoplásica de complicação de fibrose e infecção crônica, incluindo tuberculose e aspergilose e outras infecções fúngicas; complicações de transplante de pulmão; distúrbios vasculíticos e trombóticos da vasculatura pulmonar, e hipertensão pulmonar; atividade antitussígena incluindo tratamento de tosse crônica associada com condições inflamatórias e secretórias das vias aéreas, e tosse iatrogênica; rinite aguda e crônica incluindo rinite medicamentosa, e rinite vasomotora; rinite alérgica perene e sazonal incluindo rinite nervosa (febre do feno); polipose nasal; infecção viral aguda incluindo o resfriado comum, e infecção devido ao vírus sincicial respiratório, influenza, coronavírus (incluindo SARS) e adenovírus;

2. *osso e articulações*: artrítes associadas com ou incluindo osteoartrite/osteoartrite, tanto primária quanto secundária à, por exemplo, displasia do quadril congênita; espondilite cervical e lombar, e dor do dorso inferior e pescoço; artrite reumatóide e doença de Still; espondiloartropatia soropositivas incluindo espondilite ancilósante, artrite psoriática, artrite reativa e espondiloartropatia não diferenciada; artrite séptica e outras artropatias relacionadas com infecção e distúrbios ósseos tal como tuberculose, incluindo doença de Potts e síndrome de Poncet; sinovite induzida por cristal agudo e crônico incluindo gota de urato, doença de deposição de pirofosfato de cálcio, e tendão relacionado com apatia de cálcio, inflamação bursal e sinovial; doença de Behcet; síndrome de Sjogren primária e secundária; esclerose sistêmica e escleroderma limitada; lúpus eritematoso sistêmico, doença de tecido conectivo misto, e doença de tecido conectivo não diferenciado; miopatias inflamatórias incluindo dermatomiosite e polimiosite; polimalgia reumática; artrite juvenil incluindo artrítes inflamatórias idiopáticas seja qual

for a distribuição de articulação e síndromes associadas, e febre reumática e suas complicações sistêmicas; vasculites incluindo arterite celular gigante, arterite de Takayasu, síndrome Churg-Strauss, poliarterite nodosa, poliarterite microscópica, e vasculitite associada com infecção viral, reações de hipersensibilidade, crioglobulinas, e paraproteínas; dor do dorso inferior; febre Mediterrânea familiar, síndrome Muckle-Wells, e Febre Hiberniana Familiar, doença Kikuchi; artalgias induzidas por fármaco, tendonite, e miopatias;

3. *dor e remodelagem de tecido conectivo de distúrbios musculosqueléticos devido à lesão [por exemplo, lesão de esportes] ou doença:* artrites (por exemplo, artrite reumatóide, osteoartrite, atropagia de gota ou cristal), outras doenças de articulação (tal como degeneração de disco intervertebral ou degeneração de articulação temporomandibular), doença de remodelagem óssea (tal como osteoporose, doença de Paget ou osteonecrose), policondritite, escleroderma, distúrbio de tecido conectivo misto, espondilartropatias ou doença periodontal (tal como periodontite);

4. *pele:* psoríase, dermatite atópica, dermatite de contato ou outras dermatoses eczematosas, e reações de hipersensibilidade do tipo retardada; fito- e fotodermatite; dermatite seborréica, dermatite herpetiforme, líquen plano, líquen escleroso e atrófico, pioderma gangrenoso, sarcóide de pele, lúpus eritematoso discóide, pênfigo, penfigóide, epidermólise bulhosa, urticária, angioedema, vasculitides, eritemas tóxicas, eosinofilia cutânea, alopecia em áreas, calvície-padrão masculina, síndrome de Sweet, síndrome Weber-Christian, eritema multiforme; celulite, tanto infecciosa quanto não infecciosa; paniculite; linfomas cutâneos, câncer de pele de não melanona e outras lesões displásicas; distúrbios induzidos por fármaco incluindo erupções de fármaco fixas;

5. *olhos:* blefarite; conjuntivite, incluindo conjuntivite alérgica perene e vernal; irite; uveíte anterior e posterior; coroidite; auto-imune; distúrbios degenerativos ou inflamatórios afetando a retina; oftalmite incluindo oftalmite simpática; sarcoidose; infecções incluindo virais, fúngicas, e bacterianas;

6. *trato gastrointestinal:* glossite, gengivite, periodontite; esofagite, incluindo refluxo; gastro-enterite eosinofílico, mastocitose, doença de Crohn,

colite incluindo colite ulcerativa, proctite, prurido anal; doença celíaca, síndrome do intestino irritável, e alergias relacionadas a alimentos que podem ter efeitos remotos a partir do intestino (por exemplo, hemicrânia, rinite ou eczema);

5 7. *abdominal*: hepatite, incluindo auto-imune, alcóolica e viral; fibrose e cirrose do fígado; colecistite; pancreatite, tanto aguda quanto crônica;

8. *genitourinária*: nefrite incluindo intersticial e glomerulonefrite; síndrome nefrótica; cistite incluindo cistite aguda e crônica (intersticial) e úlcera de Hunner; uretrite aguda e crônica, prostatite, epididimite, ooforite e salpingite; vulvo-vaginite; doença de Peyronie; disfunção erétil (tanto de
10 homem quanto de mulher);

9. *rejeição a aloenxerto*: aguda e crônica seguindo, por exemplo, transplante de rim, coração, fígado, pulmão, medula óssea, pele ou córnea ou seguindo transfusão de sangue; ou doença do enxerto crônica *versus* hospedeiro;

15 10. *CNS*: doença de Alzheimer e outros distúrbios de demência incluindo CJD e nvCJD; amiloidose; esclerose múltipla e outras síndromes desmielinizantes; aterosclerose cerebral e vasculite; arterite temporal; miastenia grave; dor aguda e crônica (aguda, intermitente ou persistente se de origem central ou periférica) incluindo dor visceral, cefaléia, hemicrânia, neuralgia trigeminal, dor facial atípica, dor óssea e de articulação, dor originando-se a partir do câncer e invasão de tumor, síndromes de dores neuropáticas incluindo diabéticas, pós-herpéticas, e neuropatias associadas com HIV; neurosarcoidose; complicações de sistema nervoso central e periférico de processos malignos, infecciosos ou auto-ímmunes;

20

25 11. outros distúrbios auto-ímmunes e alérgicos incluindo tireoidite de Hashimoto, doença de Graves, doença de Addison, diabetes melito, púrpura trombocitopênica idiopática, fasciíte eosinofílica, síndrome hiper-IgE, síndrome antifosfolípideo;

30 12. Outros distúrbios com um componente inflamatório ou imunológico; incluindo síndrome da deficiência imuno adquirida (AIDS), lepra, síndrome Sezary, e síndromes paraneoplásicas;

13. *cardiovascular*: aterosclerose, afetando a circulação corona-

riana e periférica; pericardite; miocardite, cardiomiopatias inflamatórias e auto-
imunes incluindo sarcóide miocárdica; lesões de reperfusão isquêmica; endo-
cardite, valvulite, e aortite incluindo infecciosa (por exemplo, sífilítica); vasculi-
tides; distúrbios das veias proximais e periféricas incluindo flebite e trombose,
5 incluindo trombose de via profunda e complicações de veias varicosas;

14. *oncologia*: tratamento de cânceres comuns incluindo tumores
de próstata, mama, pulmão, ovário, pancreas, intestino e cólon, estômago,
pele e cérebro malignidades que afetam a medula óssea (incluindo as leu-
cemias) e sistemas linfoproliferativos, tais como linfoma de Hodgkin e não
10 Hodgkin; incluindo a prevenção e tratamento de doença metástica e recor-
rências de tumores, e síndromes paraneoplásicas; e

15. *trato gastrointestinal*: doença celíaca, proctite, gastro-enterite
eosinopílica, mastocitose, doença de Crohn, colite ulcerativa, colite microscópi-
ca, colite indeterminada, distúrbio do intestino irritável, síndrome do intestino
15 irritável, diarréia não inflamatória, alergias relacionadas com alimento que têm
efeitos remotos a partir do intestino, por exemplo, hemicrânia, rinite e eczema.

Conseqüentemente, a presente invenção também fornece um
composto de Fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável deste, co-
mo anteriormente definido para uso em terapia.

20 Os compostos da presente invenção podem ser tratados para
tratar doenças modulando-se a atividade de uma subfamília de receptor de
quimiocina CC, em particular, modulando-se atividade do receptor de CCR4.
Condições particulares que podem ser tratadas com o composto da inven-
ção são asma, rinite e distúrbios inflamatórios de pele, doenças em que exis-
25 tem níveis de TARC, MDC ou CCR4 aumentados.

Em um outro aspecto, a presente invenção fornece o uso de um
composto de Fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável deste, como
anteriormente definido na fabricação de um medicamento para uso em terapia.

30 Ainda em um outro aspecto, a presente invenção fornece o uso de
um composto de Fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável deste,
como anteriormente definido na fabricação de um medicamento para o trata-
mento de doenças ou condições humanas em que modulação de atividade de

receptor de quimiocina, particularmente atividade de CCR4, é benéfica.

Ainda em um outro aspecto, a presente invenção fornece o uso de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável deste, como anteriormente definido na fabricação de um medicamento para o tratamento de doenças ou condições humanas em que modulação do receptor de CCR4 é benéfica.

Ainda em um outro aspecto, a presente invenção fornece o uso de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável deste, como anteriormente definido na fabricação de um medicamento para o tratamento de asma.

Ainda em um outro aspecto, a presente invenção fornece o uso de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável deste, como anteriormente definido na fabricação de um medicamento para o tratamento de doença pulmonar obstrutiva crônica.

No contexto do presente relatório descritivo, o termo "terapia" também inclui "profilaxia" a menos que existam indicações específicas ao contrário. Os termos "terapêutico" e "terapeuticamente" devem ser consequentemente construídos.

A invenção, todavia também fornece um método de tratamento de uma doença mediada por quimiocina onde a quimiocina liga-se a um receptor de quimiocina (especialmente CCR4), que compreende administrar a um paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável deste, como anteriormente definido.

A invenção, todavia também fornece método de tratamento de uma doença mediada pelo receptor de CCR4, que compreende administrar a um paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável deste, como anteriormente definido.

A invenção também fornece um método de tratamento de uma doença respiratória, tal como asma e rinite, especialmente asma, em um paciente sofrendo de, ou um risco de, referida doença, que compreende ad-

ministrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável deste, como anteriormente definido.

5 Para os usos terapêuticos acima mencionados a dosagem administrada, evidentemente, variará com o composto empregado, o modo de administração, o tratamento desejado e o distúrbio indicado.

O composto de Fórmula (I) e sais farmacologicamente aceitáveis deste podem ser usados sozinhos, porém, geralmente serão administrados na forma de uma composição farmacêutica em que o composto/sal de Fórmula (I) (ingrediente ativo) está em associação com um adjuvante, diluente ou veículo farmacologicamente aceitável. Dependendo do modo de administração, a composição farmacêutica preferivelmente compreenderá de 0,05 a 99% em peso (por cento em peso), mais preferivelmente de 0,05 a 80% em peso, ainda mais preferivelmente de 0,10 a 70% em peso, e ainda mais preferivelmente de 0,10 a 50% em peso, de ingrediente ativo, todas as porcentagens em peso sendo baseadas em uma composição total.

A presente invenção também fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável deste, como anteriormente definido, em associação com um adjuvante, diluente ou veículo farmacologicamente aceitável.

A invenção também fornece um processo para a preparação de uma composição farmacêutica da invenção que compreende misturar um composto de Fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável deste, como anteriormente definido, com um adjuvante, diluente ou veículo farmacologicamente aceitável.

As composições farmacêuticas podem ser administradas topicamente (por exemplo, ao pulmão e/ou vias aéreas ou à pele) na forma de soluções, suspensões, aerossóis de heptafluoroalcano e formulações de pó seco; ou sistemicamente, por exemplo, por administração oral na forma de comprimidos, cápsulas, xaropes ou grânulos, ou por administração parenteral na forma de soluções ou suspensões, ou por administração subcutânea ou por administração retal na forma de supositórios ou transdermicamente.

Convenientemente o composto da invenção é administrado oralmente.

A invenção também refere-se à terapias de combinação onde um composto da invenção, ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, ou uma composição farmacêutica ou formulação compreendendo um composto da invenção, é administrado concorrente ou seqüencialmente ou como preparação combinada com outro agente ou agentes terapêuticos, para o tratamento de uma ou mais das condições listadas.

Em particular, para o tratamento das doenças inflamatórias tais como (porém, não restritas à) artrite reumatóide, osteoartrite, asma, rinite alérgica, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), psoríase, e doença do intestino inflamatória, os compostos da invenção podem ser combinados com agentes listados abaixo.

Agentes antiinflamatórios não esteroidais (a seguir NSAIDs) incluindo inibidores de ciclooxigenase não seletiva COX-1/COX-2 se aplicados topicamente ou sistematicamente (tal como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiônicos tais como naproxen, flurbiprofen, fenoprofen, cetoprofen e ibuprofen, fenamatos tais como ácido mefenâmico, indometacina, sulindac, azapropazona, pirazolonas tais como fenilbutazona, salicilatos tal como aspirina); inibidores de COX-2 seletivos (tais como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib e etoricoxib); doadores de óxido nítrico inibidores de ciclooxigenase (CINODs); glicocorticosteróides (se administrados por rotinas tópicas, orais, intramusculares, intravenosas, ou intraarticulares); metotrexato; leflunomida; hidroxicloroquina; d-penicillamina; auranofina ou outras preparações parenterais ou ouro oral; analgésicos; diacereína; terapias intraarticulares tais como derivados de ácido hialurônico; e suplementos nutricionais tais como glicosamina.

A presente invenção, todavia também refere-se à combinação de um composto da invenção, ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, juntamente com uma citocina ou agonista ou antagonista de função de citocina, (incluindo agentes que atuam nas séries de reação de sinalização de citocina tal como moduladores do sistema SOCS) incluindo alfa-, beta-, e gama-interferons; fator de crescimento semelhante à insulina tipo (IGF-1);

interleucinas (IL) incluindo IL1 a 17, e inibidores ou antagonistas de interleucina tal como anacinra; inibidores de fator alfa de necrose de tumor (TNF- α) tais como anticorpos monoclonais anti-TNF (por exemplo infliximab; adalimumab, e CDP-870) e antagonistas de receptor de TNF incluindo moléculas de imunoglobulina (tal como etanercept) e agentes de baixo peso molecular tal como pentoxifilina.

Além disso, a invenção refere-se a uma combinação de um composto da invenção, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, com um anticorpo monoclonal alvejando B-Linfócitos (tal como CD20 (rituximab), MRA-aLI6R e T-Linfócitos, CTLA4-Ig, HuMax II-15).

A presente invenção, todavia também refere-se à combinação de um composto da invenção, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, com um modulador de função de receptor de quimiocina tal como um antagonista de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 e CCR11 (para a família C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 e CXCR5 (para a família C-X-C) e CX₃CR1 para a família C-X₃-C.

A presente invenção também refere-se à combinação de um composto da invenção, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, com um inibidor de metaloprotease matriz (MMPs), isto é, as estromelisinases, as colagenases, e as gelatinases, bem como agrecanase; especialmente colagenase-1 (MMP-1), colagenase-2 (MMP-8), colagenase-3 (MMP-13), estromelisina-1 (MMP-3), estromelisina-2 (MMP-10), e estromelisina-3 (MMP-11) e MMP-9 e MMP-12, incluindo agentes tal como doxiciclina.

A presente invenção, todavia também refere-se à combinação de um composto da invenção, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, e um inibidor de biossíntese de leucotrieno, inibidor de 5-lipoxigenase (5-LO) ou antagonista de proteína de ativação de 5-lipoxigenase (FLAP) tal como; zileuton; ABT-761; fenleuton; tepoxalin; Abbott-79175; Abbott-85761; uma N-(5-substituída-tiofeno-2-alkilsulfonamida; 2,6-di-terc-butilfenolhidrazonas; um metoxitetraidropirano tal como Zeneca ZD-2138; o composto SB-210661; um composto de 2-cianonaftaleno substituído por a piridinila tal como L-739,010; um composto de 2-cianoquinolina tal como L-746,530; ou um com-

posto de indol ou quinolina tal como MK-591, MK-886, e BAY x 1005.

5 A presente invenção também refere-se à combinação de um composto da invenção, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, e um antagonista de receptor para leucotrienos (LT) B₄, LTC₄, LTD₄, e LTE₄ selecionado do grupo consistindo em fenoltiazin-3-1s tal como L-651,392; compostos de amidino tais como CGS-25019c; benzoxalaminas tais como ontazolast; benzenocarboximidamidas tais como BIIL 284/260; e compostos tais como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A), e BAY x 7195.

10 A presente invenção, todavia também refere-se à combinação de um composto da invenção, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, e um inibidor de fosfodiesterase (PDE) tal como uma metilxantina incluindo teofilina e aminofilina; um inibidor de isoenzima de PDE seletivo incluindo um inibidor de PDE4 um inibidor da isoforma PDE4D, ou um inibidor de PDE5.

15 A presente invenção também refere-se à combinação de um composto da invenção, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, e um antagonista de receptor de histamina tipo 1 tal como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina, ou mizolastina; aplicada oral, tópica ou parenteralmente.

20 A presente invenção, todavia também refere-se à combinação de um composto da invenção, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, e um inibidor de bomba de próton (tal como omeprazol) ou um antagonista de receptor de histamina tipo 2 gastroprotetora.

25 A presente invenção também refere-se à combinação de um composto da invenção, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, e um antagonista do receptor de histamina tipo 4.

30 A presente invenção, todavia também refere-se à combinação de um composto da invenção, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, e agente simpatomimético vasoconstritor agonista de adrenoceptor alfa-1/alfa-2, tal como propilexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, cloridrato de nafazolina, cloridrato de oximetazolina, clori-

drato de tetraidrozolina, cloridrato de xilometazolina, cloridrato de tramazolina ou cloridrato de etilnorepinefrina.

A presente invenção também refere-se à combinação de um composto da invenção, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, e agentes anticolinérgicos incluindo antagonistas de receptor muscarínico (M1, M2, e M3) tal como atropina, hioscina, glicopirrolato, brometo de ipratrópio, brometo de tiotrópio, brometo de oxitrópio, pirenzepina ou telenzepina.

A presente invenção, todavia também refere-se à combinação de um composto da invenção, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, e agonista de beta-adrenoceptor (incluindo beta receptor subtipos 1-4) tal como isoprenalina, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, ou pirbuterol, ou um enantiômero quiral destes.

A presente invenção também refere-se à combinação de um composto da invenção, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, e uma cromona, tal como cromoglicato de sódio ou sódio de nedocromila.

A presente invenção, todavia também refere-se à combinação de um composto da invenção, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, com a glicocorticóide, tal como flunisolida, acetona de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida ou furoato de mometasona.

A presente invenção também refere-se à combinação de um composto da invenção, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, com um agente que modula um receptor de hormônio nuclear tal como PPARs.

A presente invenção, todavia também refere-se à combinação de um composto da invenção, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, juntamente com uma imunoglobulina (Ig) ou preparação de Ig ou um agonista ou anticorpo modulando a função de Ig tal como anti-IgE (por exemplo omalizumab).

A presente invenção também refere-se à combinação de um composto da invenção, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, e outro agente antiinflamatório aplicado sistêmico ou topicalmente, tal como talidomida ou um derivado deste, um retinóide, ditranol ou calcipotriol.

A presente invenção, todavia também refere-se à combinação de um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e combinações de aminossalicilatos e sulfapiridina tal como sulfasalazina, mesalazina, balsalazida, e olsalazina; e agentes imunomodulatórios tais como as tiopurinas, e corticosteróides tais como budesonida.

A presente invenção também refere-se à combinação de um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, juntamente com um agente antibacteriano tal como um derivado de penicilia, uma tetraciclina, um macrolídeo, um beta-lactama, uma fluoroquinolona, metronidazol, um aminoglicosídeo inalado; um agente agente antiviral incluindo aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir, amantadina, rimantadina, ribavirin, zanamavir e oseltamavir; um inibidor de protease tal como indinavir, nelfinavir, ritonavir, e saquinavir; um inibidor de transcriptase reversa de nucleotídeo tal como didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina ou zidovudina; ou um inibidor de transcriptase reversa de não nucleotídeo tal como nevirapina ou efavirenz.

A presente invenção, todavia também refere-se à combinação de um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e um agente cardiovascular tal como um bloqueador de canal de cálcio, um bloqueador de beta-adrenoceptor, um inibidor de enzima conversora de angiotensina (ACE), um antagonista de receptor de angiotensina-2; um agente de diminuição de lipídeo tal como uma estatina ou um fibrato; um modulador de morfologia de célula sangüínea tal como pentoxifilina; trombolítica, ou um anticoagulante tal como um inibidor de agregação de plaquetas.

A presente invenção também refere-se à combinação de um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e um agente de CNS tal como um antidepressivo (tal como sertralina), um fármaco anti-Parkinsoniano (tal como deprenil, L-dopa, ropinirol, pramipexol, um inibidor de MAOB tal como selegina e rasagilina, um inibidor de comP tal como tasmar, um inibidor de A-2, um inibidor de recaptção dopamina, um antagonista de NMDA, um agonista de nicotina, um agonista de dopamina ou um inibidor de sintase de óxido nítrico), ou um fármaco de anti-Alzheimer

tal como donepezil, rivastigmina, tacrina, um inibidor de COX-2, propentofillina ou metrifonato.

5 A presente invenção, todavia também refere-se à combinação de um composto da invenção, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, e um agente para o tratamento de dor aguda ou crônica, tal como um analgésico agindo central ou periféricamente (por exemplo, um opióide ou derivado deste), carbamazepina, fenitoína, valproato de sódio, amitriptilina ou outros agentes antidepressivos, paracetamol, ou um agente antiinflamatórios não esteroidais.

10 A presente invenção também refere-se à combinação de um composto da invenção, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, juntamente com um agente analgésico local aplicado parenteral ou topicamente (incluindo inalado) tal como lignocaína ou um derivado deste.

15 Um composto da presente invenção, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, pode ser usado em combinação com um agente antiosteoporose incluindo um agente hormonal tal como raloxifeno, ou a bifosfonato tal como alendronato.

20 A presente invenção, todavia também refere-se à combinação de um composto da invenção, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, juntamente com um: (i) inibidor de triptase; (ii) antagonista de fator de ativação de plaquetas (PAF); (iii) inibidor de enzima conversora de interleucina (ICE); (iv) inibição de IMPDH; (v) inibidores de molécula de adesão incluindo antagonista de VLA-4; (vi) catepsina; (vii) inibidor de cinase tal como um inibidor de tirosina cinase (tal como Btk, Itk, Jak3 ou MAP, por exemplo Gefitinib ou Imatinib mesilato), uma serina/treonina cinase (tal como um inibidor de uma MAP cinase tal como p38, JNK, proteína cinase A, B ou C, ou IKK),
25 ou uma cinase envolvida em regulação de ciclo celular (tal como uma cinase dependente de ciclina); (viii) inibidor de desidrogenase de fostato de glicose-6; (ix) antagonista de receptor de cinina-B1. - ou B2. -; (x) agente antigota, por exemplo, colcicina; (xi) inibidor de xantina oxidase, por exemplo, alopurinol; (xii) agente uricossúrico, por exemplo, probenecida, sulfipirazona ou benzbromarona; (xiii) secretagogo de hormônio de desenvolvimento; (xiv)
30

fator de desenvolvimento de transformação (TGF β); (xv) fator de desenvolvimento derivado de plaqueta (PDGF); (xvi) fator de desenvolvimento de fibroblasto, por exemplo, fator de desenvolvimento de fibroblasto básico (bFGF); (xvii) fator de estimulação de colônia de granulócito-macrófago (GM-CSF); (xviii) creme de capsaicina; (xix) antagonista de receptor de taquicina NK1 ou NK3 tal como NKP-608C, SB-233412 (talnetant) ou D-4418; (xx) inibidor de elastase tal como UT-77 ou ZD-0892; (xxi) inibidor de enzima conversora de TNF-alfa (TACE); (xxii) inibidor de sintase de óxido nítrico induzido (iNOS); (xxiii) moléculas homólogas de receptor quimioatraente expressa em células TH2, (tal como um antagonista de CRTH2); (xxiv) inibidor de P38; (xxv) agente modulando a função de receptores semelhantes a dobre de sino (TLR), (xxvi) agente modulando a atividade de receptores purinérgicos tal como P2X7; ou (xxvii) inibidor de ativação de fator de transcrição tal como NF κ B, API, ou STATS.

15 Um composto da invenção, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, pode também ser usado em combinação com um agente terapêutico existente para o tratamento de câncer, por exemplo, agentes adequados incluem:

(i) um fármaco antiproliferativo/antineoplásico ou uma combinação
 20 destes, como usado em oncologia médica, tal como um agente de alquilação (por exemplo, cis-platina, carboplatina, ciclofosfamida, mostarda de nitrogênio, melfalan, clorambucil, busulfan ou uma nitrossouréia); um antimetabolito (por exemplo, um antifolato tal como a 5-fluorouracila semelhante à fluoropirimidina ou tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinosídeo, hidroxiuréia, gencitabina ou paclitaxel); um antibiótico antitumor (por exemplo, uma antraciclina
 25 tal como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicin-C, dactinomicina ou mitramicina); um agente antimitótico (por exemplo, um alcalóide vinca tal como vincristina, vinblastina, vindesina ou vinorelbina, ou um taxóide tal como taxol ou taxotero); ou um inibidor de
 30 topoisomerase (por exemplo, uma epipodofilotoxina tal como etoposídeo, teniposídeo, ansacrina, topotecana ou a camptotecina);

(ii) um agente citostático tal como um antioestrogênio (por exem-

- plo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno ou idoxifeno), um sub-regulador de receptor de estrogênio (por exemplo, fulvestrant), um antiandrogênio (por exemplo, acetato de ciproterona, bicalutamida, flutamida, ou nilutamida), um antagonista de LHRH ou agonista de LHRH (por exemplo, goserelina, leuprorelina ou buserelina), um progestogênio (por exemplo, acetato de megestrol), um inibidor de aromatase (por exemplo, como anastrozol, letrozol, vorazol ou exemestane) ou um inibidor de 5 α -reductase tal como finasterida;
- 5 (iii) um agente que inibe a invasão celular de câncer (por exemplo, um inibidor de loproproteinase de metal como marimastat ou um inibidor de função de receptor ativador de plasminogênio de urocina-
10 se);
- (iv) um inibidor de função de fator de desenvolvimento, por exemplo: um anticorpo de fator de desenvolvimento (por exemplo, o anticorpo anti-erbb2 trastuzumab, ou o anticorpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), um inibidor de farnesila transferase, um inibidor de tirosina cinase ou um inibidor de serina/treonina cinase, um inibidor da família de fator de desenvolvimento epidermico (por exemplo, um inibidor de tirosina cinase de família EGFR tal como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metóxi-6-(3-morfolinopropóxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietóxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) ou 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropóxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), um inibidor da família de fator de desenvolvimento derivado de plaqueta, ou um inibidor da família de fator de desenvolvimento de hepatócito;
- 15 (v) um agente antiangiogênico tal como aquele que inibe os efeitos de fator de desenvolvimento endotelial vascular (por exemplo, o anticorpo de fator de desenvolvimento celular endotelial antivascolar bevacizumab, um composto descrito no WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 ou WO 98/13354), ou um composto que trabalha por outro mecanismo (por exemplo, linomida, um inibidor de função de $\alpha v\beta 3$ ou uma angiostatina);
- 20 (vi) um agente de lesão vascular tal como combretastatin A4, ou um composto descrito no WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 ou WO 02/08213;
- 25 (vii) um agente usado na terapia anti-sentido, por exemplo, a-
- 30

quele direcionado a um dos alvos acima listados, tal como ISIS 2503, um anti-sentido anti-ras;

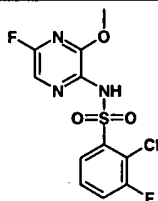
(viii) um agente usado em um método de terapia de gene, por exemplo, métodos para substituir genes aberrantes tais como p53 aberrante ou BRCA1 ou BRCA2, GDEPT aberrante (terapia de pró-fármaco direcionada ao gene) métodos tais como aqueles que empregam a citosina, timidina cinase ou uma enzima de nitroreductase bacteriana e métodos para aumentar a tolerância do paciente à quimioterapia ou radioterapia tal como terapia de gene resistente à múltiplos fármacos; ou

(ix) um agente usado em um método imunoterapêutico, por exemplo, métodos *ex-vivo* e *in-vivo* para aumentar a imunogenicidade de células de tumor de paciente, tal como transfecção com citocinas tal como interleucina 2, interleucina 4 ou fator de estimulação de colônia granulócito-macrófago, métodos para diminuir a energia de célula T, métodos que empregam as células imunes transfectadas tais como células dendríticas transfectadas por citocina, métodos que empregam linhagem de células de tumor transfectadas por citocina e métodos que empregam anticorpos antiidiotípicos.

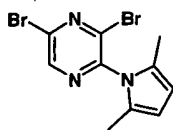
A presente invenção será agora explicada por referência aos seguintes exemplos ilustrativos. Nos exemplos, os espectros de RMN foram avaliados em um espectrômetro Varian Unity em uma frequência de próton de 300 ou 400 MHz. Os espectros de MS foram avaliados em um espectrômetro Agilent 1100 MSD G1946D ou um espectrômetro Hewlett Packard HP1100 MSD G1946A. Separações por HPLC preparativa foram realizadas usando uma coluna Waters Symmetry® ou Xterra® usando 0,1% de ácido trifluoroacético aquoso: acetonitrila, 0,1% de amônia aquosa: acetonitrila ou 0,1% de acetato de amônia: acetonitrila como o eluente.

Exemplo 1

2-cloro-3-flúor-N-(5-flúor-3-metoxipirazin-2-il)-benzenossulfonamida

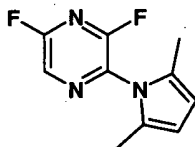


a) 3,5-dibromo-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-pirazina



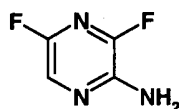
- 3,5-Dibromo-2-pirazinamina (Synthesis, 1990, p659-660) (6,33g),
 5 acetilacetona (4,42g) e ácido p-toluenossulfônico (0,4g) em tolueno (100 ml) foi
 aquecido sob refluxo usando uma armadilha Dean e Stark. Após 2 horas, a mis-
 tura reacional foi deixada resfriar, evaporada sob pressão reduzida para apro-
 ximadamente 15 ml. A solução foi diluída com diclorometano e passada através
 de uma coluna de sílica-gel eluindo com diclorometano. Após evaporação do
 10 solvente, o produto cristalizado em repouso. Rendimento 8,00g.
 m/e 330/332/334 (M+1)

b) 2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-3,5-diflúor-pirazina



- 15 3,5-Dibromo-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-pirazina (produto de
 etapa a) (7,3g), fluoreto de potássio anidroso (4,2g) e 18-coroa-6 (0,2g) em
 2-metoxietil éter anidroso (30 ml), sob nitrogênio foram aquecidos a 120°C
 durante 16 horas. Após resfriar, a mistura foi dividida entre água e dicloro-
 metano. A solução de diclorometano foi lavada com água e em seguida pas-
 sada através de uma grande almofada de sílica-gel eluindo com diclorome-
 20 tano. O solvente foi evaporado para produzir o produto. Rendimento 4,5g.
 1H RMN (D6-DMSO) δ 8,37 (1H, dd), 5,96 (2H, s), 2,07 (6H, s).

c) 3,5-diflúor-2-pirazinamina



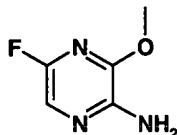
- 25 2-(2,5-Dimetil-1H-pirrol-1-il)-3,5-diflúor-pirazina (produto de eta-
 pa b) (0,4g) em água (6 ml) e HCl em dioxano (20 ml de uma solução a 4M)
 foram aquecidos a 50°C durante 16 horas. A solução foi em seguida concen-
 trada para cerca de 8 ml e dividida entre água e acetato de etila. A camada
 de acetato de etila foi secada (MgSO₄) e evaporada. A purificação foi feita

por cromatografia de sílica-gel eluindo com acetato de etila:iso-hexanos 1:3.

O solvente foi evaporado para produzir o produto. Rendimento 0,09g.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 7.77 (1H, dd), 4,70 (2H, br s).

d) 5-flúor-3-metóxi-2-pirazinamina



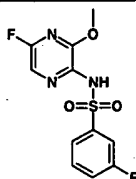
5

3,5-diflúor-2-pirazinamina (produto de etapa c) (0,09g) e metóxido de sódio (0,3 ml de uma solução a 25% em metanol) em metanol (2 ml) foram agitados em temperatura ambiente. Após 0,5 hora, a solução foi dividida entre acetato de etila e cloreto de amônio aquoso saturado. A camada de acetato de etila foi secada (MgSO_4) e evaporada para fornecer o produto. Rendimento 0,06 g.

10

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 7.37 (1H, d), 4.65 (2H, br s), 4.00 (3H, s).

e) 3-flúor-N-(5-flúor-3-metoxipirazin-2-il)-benzenossulfonamida



15

Terc-butóxido de potássio (4 ml de solução a 1M em tetraidrofurano) foi adicionado gota a gota a uma solução agitada de 5-flúor-3-metóxi-2-pirazinamina (produto de etapa d) (0,25g) e cloreto de 3-fluorobenzenossulfonila (0,43g) em tetraidrofurano seco (5 ml) resfriado em um banho de gelo. Após 0,5 hora, a mistura reacional foi saciada com de ácido clorídrico aquoso a 2M (50 ml). A mistura foi extraída com acetato de etila. A camada de acetato de etila foi secada (MgSO_4) e evaporada. A purificação foi feita por cromatografia de sílica-gel eluindo com acetato de etila:iso-hexanos 1:3. O solvente foi evaporado para produzir o produto. Rendimento 0,42g.

20

$^1\text{H RMN}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 11,27 (1H, br s), 7,73-7,90 (3H, m), 7,67-

25

7,73 (1H, m), 7,50-7,60 (1H, m), 3,92 (3H, s).

f) 2-cloro-3-flúor-N-(5-flúor-3-metoxipirazin-2-il)-benzenossulfonamida

3-flúor-N-(5-flúor-3-metoxipirazin-2-il)-benzenossulfonamida

(produto de etapa e) (0,19g) em tetraidrofurano seco (3 ml) foi adicionado

gota a gota a uma solução agitada de LDA (feita adicionando-se 0,56 ml de BuLi a 2,5M em hexanos para diisopropilamina (0,18g)) em tetraidrofurano seco (7 ml) a -78°C . Após 15 minutos, hexacloroetano (0,6g) em tetraidrofurano seco (3 ml) foi adicionado gota a gota. Após 1 hora, o banho de resfriamento foi removido e a solução deixada aquecer para temperatura ambiente. A mistura reacional foi dividida entre acetato de etila e de ácido clorídrico aquoso a 2M. A camada orgânica foi evaporada. A purificação foi feita por cromatografia de sílica-gel eluindo com acetato de etila:iso-hexanos 1:3. O solvente foi evaporado para produzir o produto. Rendimento 0,13g.

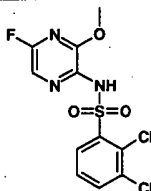
10 m/e 336/338 (M+1)

1H RMN (D6-DMSO) δ 11,54 (1H, br s), 7,91 (1H, dd), 7,7-7,8 (2H, m), 7,61 (1H, dt), 3,90 (3H, s),

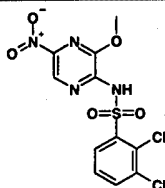
13C RMN (D6-DMSO) δ 157,9 (d, J 249 Hz), 154,7 (d, J 248 Hz), 149,4 (d, J 8,8 Hz), 140,4, 134,1 (d, J 3,6 Hz), 128,7 (d, J 8,2 Hz), 126,7 (d, J 3,2 Hz), 121,0 (d, J 21,8 Hz), 118,1 (d, J 38,3), 117,8 (d, 20,4 Hz), 54,7.

Exemplo 2

2,3-dicloro-N-(5-flúor-3-metoxipirazin-2-il)-benzenossulfonamida



a) 2,3-dicloro-N-(3-metóxi-5-nitropirazin-2-il)-benzenossulfonamida



20

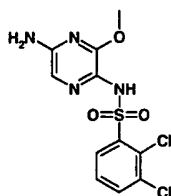
Ácido nítrico fumegante (1,26g) foi adicionado gota a gota a uma suspensão agitada de 2,3-dicloro-N-(3-metoxipirazin-2-il)-benzenossulfonamida (WO2003059893, exemplo 30) (4,5g) em ácido acético (45 ml) em temperatura ambiente. A reação foi cuidadosamente aquecida para 75°C . Após 1 hora, a mistura reacional foi deixada resfriar e o produto cristalino branco foi coletado por filtração. Rendimento 3,94g.

25

1H RMN (D6-DMSO) δ 8,53 (1H, s), 8,16 (1H, d), 7,95 (1H, d),

7,61 (1H, t) 4,02 (3H, s).

b) *N*-(5-amino-3-metoxipirazin-2-il)-2,3-dicloro-benzenossulfonamida



5 2,3-dicloro-*N*-(3-metóxi-5-nitropirazin-2-il)-benzenossulfonamida
 (produto de etapa 2a) (4g) e paládio sobre carvão vegetal a 5% (pasta Johnson Matthey tipo 440) (0,8g) em ácido acético (40 ml) foram aquecidos a 60°C sob uma atmosfera de hidrogênio (0,1 Mpa) (1 bar) até que a captação de hidrogênio cessar (16 horas). Após resfriar para temperatura ambiente o
 10 produto precipitado e catalisador de paládio foi coletado por filtragem e lavado com um pouco de ácido acético. O sólido foi suspenso em tetraidrofurano (500 ml) e agitado durante 1 hora. O catalisador de paládio foi removido por filtragem através de celita. A solução de tetraidrofurano foi evaporada até
 15 secura e tolueno adicionado ao sólido e evaporado sob pressão reduzida para fornecer um sólido marrom-claro. Rendimento: 2,6g

1H RMN (D6-DMSO) δ 10,04 (1H, s), 7,91-7,88 (2H, m), 7,50 (1H, t), 7,08 (1H, s), 6,43 (2H, br s), 3,59 (3H, s).

c) 2,3-dicloro-*N*-(5-flúor-3-metoxipirazin-2-il)-benzenossulfonamida

20 Nitrito de sódio (0,44g) foi adicionado em porções a uma solução agitada de

N-(5-amino-3-metoxipirazin-2-il)-2,3-dicloro-benzenossulfonamida (produto de etapa 2b) (2g) em acetonitrilo (10 ml) e 48% de HBF₄ aquoso (25 ml) resfriado em um banho de gelo. Após 1 hora, a mistura reacional foi despejada em água (250 ml) e extraída com acetato de etila. A solução de
 25 acetato de etila foi evaporada até a secura e o produto purificado por cromatografia de sílica-gel eluindo com acetato de etila:iso-hexanos 1:4. O solvente foi evaporado para produzir o produto. Rendimento 0,4g.

m/e 350/352/354 (M-1)

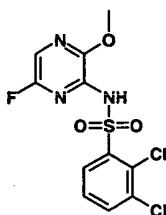
30 1H RMN (D6-DMSO) δ 8,05 (1H, dd), 7,95 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,59 (1H, t), 3,90 (3H, s)

¹³C RMN (D6-DMSO) δ 154,2 (d, J 256 Hz), 149,0 (d, J 7,9 Hz), 140,3, 134,1, 133,6, 133,2, 129,4, 128,1, 127,9, 117,5 (d, J 37,5 Hz), 54,2.

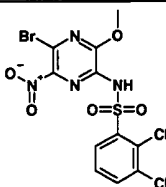
Exemplo 3

2,3-dicloro-N-(6-flúor-3-metoxipirazin-2-il)-benzenossulfonamida

5



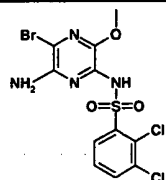
a) N-(5-Bromo-3-metóxi-6-nitropirazin-2-il)-2,3-dicloro-benzenossulfonamida



Tetrafluoroborato de nitrônio (7,5g) foi adicionado em porções durante cerca de 15 minutos a uma suspensão agitada de *N*-(5-bromo-3-metoxipirazin-2-il)-2,3-dicloro-benzenossulfonamida (WO2003059893, exemplo 8) (10,0g) em acetonitrila (100 ml). Após 2 horas, mais tetrafluoroborato de nitrônio (0,75g) foi adicionado. Após mais 1 hora, a mistura reacional foi despejada em gelo/água e extraída com diclorometano. Os extratos foram secados (MgSO₄) e evaporados. A purificação foi feita por cromatografia de sílica-gel eluindo com acetato de etila:iso-hexanos 1:1. O solvente foi evaporado para produzir o produto. Rendimento 8,4g.

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,36 (1H, m), 7,74 (1H, m), 7,49 (1H, t), 4,18 (3H, s).

b) N-(6-Amino-5-bromo-3-metoxipirazin-2-il)-2,3-dicloro-benzenossulfonamida



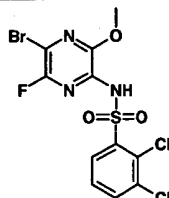
N-(5-Bromo-3-metóxi-6-nitropirazin-2-il)-2,3-dicloro-benzenossulfonamida (produto de etapa 3a) (7,4g) em acetato de etila (100 ml) e ácido acético (50 ml) contendo paládio sobre carvão vegetal a 5% (pasta Johnson Matthey tipo 39) (3,2g) foram colocados sob hidrogênio 0,1 mpa (1 bar)

25

com agitação vigorosa. Após 3 horas, a mistura reacional foi filtrada através de uma almofada de celita e evaporada. Rendimento 6,5g.

m/e 427/429 (M+1)

c) *N*-(5-Bromo-6-flúor-3-metoxipirazin-2-il)-2,3-dicloro-benzenossulfonamida



5

Nitrito de sódio (2,4g) foi adicionado em porções durante cerca de 20 minutos a uma solução agitada de *N*-(6-Amino-5-bromo-3-metoxipirazin-2-il)-2,3-dicloro-benzenossulfonamida (produto de etapa 3b) (7,4g) em fluoreto de hidrogênio-piridina (poli(hidrogênio fluoreto de piridínio)) (30 ml) resfriado para -10°C . Após 0,5 hora, água foi adicionada e a solução extraída com diclorometano (x2). Os extratos combinados foram lavados com água e em seguida passada através de uma almofada de sílica-gel eluindo com 1,25% de metanol em diclorometano. A purificação foi feita por cromatografia de sílica-gel eluindo com metanol:diclorometano 1:100. O solvente foi evaporado para produzir o produto. Rendimento 4,1g.

15

m/e 430/432 (M+1)

d) 2,3-dicloro-*N*-(6-flúor-3-metoxipirazin-2-il)-benzenossulfonamida

N-(5-Bromo-6-flúor-3-metoxipirazin-2-il)-2,3-dicloro-benzenossulfonamida (produto de etapa 3c) (0,2 g) em acetato de etila (10 ml) e trietilamina (1 ml) contendo paládio sobre carvão vegetal a 5% (pasta Johnson Matthey tipo 39) (0,4g) foram colocados sob hidrogênio 0,1 mpa (1 bar) com agitação vigorosa. Após 0,5 hora, a mistura reacional foi filtrada através de uma almofada de celita e evaporada. A purificação foi feita por cromatografia de sílica-gel eluindo com acetato de etila:iso-hexanos 1:4. O solvente foi evaporado para produzir o produto. Rendimento 0,06g.

25

m/e 352/354/356 (M+1)

$^1\text{H RMN}$ (D6-DMSO) δ 8,13 (1H, dd), 7,95 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,62 (1H, t), 3,91 (3H, s)

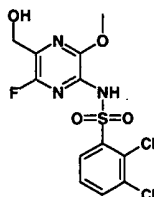
$^{13}\text{C RMN}$ (D6-DMSO) δ 152,7 (d, J 240,4 Hz), 147,7 (d, J 147,7

Hz), 140,0, 134,9, 134,1 (d, J 10,3Hz), 133,8, 130,6, 128,8, 128,4, 118,9 (d 39 Hz), 54,5.

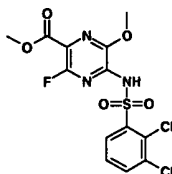
Exemplo 4

2,3-dicloro-N-[6-flúor-5-(hidroximetil)-3-metoxipirazin-2-il]-benzenossulfona-

5 mida



a 5-[[2,3-diclorofenil]sulfonil]amino}-3-flúor-6-metoxipirazina-2-carboxilato de metila



10 *N*-(5-Bromo-6-flúor-3-metoxipiraz-2-inil)-2,3-dicloro-benzenossulfonamida (produto de exemplo 3c) (0,4g) e aduzido de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferreceno] paládio(II) (0,06g) em metanol (15 ml) e trietilamina (5 ml) foram aquecidos a 90-100°C sob uma atmosfera de monóxido de carbono 0,6 Mpa (6 bar). Após 3 horas, a reação foi deixada resfriar e a solução evaporada. O resíduo foi dividido entre acetato de etila e ácido clorídrico aquoso a 2M. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila e os extratos combinados secados (MgSO₄) e evaporados. A purificação foi feita por cromatografia de sílica-gel eluindo com acetato de etila. O solvente foi evaporado para produzir o produto. Rendimento 0,25 g.

20 m/e 410/412 (M+1)

b) 2,3-dicloro-N-[6-flúor-5-(hidroximetil)-3-metoxipirazin-2-il]-benzenossulfonamida

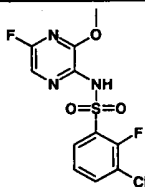
25 Trietilboroidreto de lítio (Superhidreto, 2 ml de solução de tetraidrofurano a 1M) foi adicionado durante 1 minuto a uma solução agitada de 5-[[2,3-diclorofenil]sulfonil]amino}-3-flúor-6-metoxipirazina-2-carboxilato de metila (produto de etapa 4a) (0,17g) em tetraidrofurano seco (5 ml) resfriado em um banho de gelo. Após 20 minutos, a mistura reacional foi dividida entre acetato de etila

e ácido cítrico aquoso saturado. O extrato de acetato de etila combinado foi lavado com água, secado (MgSO_4) e evaporado. A purificação foi feita por cromatografia de sílica-gel eluindo com acetato de etila:iso-hexanos 1:1. O solvente foi evaporado para produzir o produto. Rendimento: 0,035g.

- 5 m/e 382/384/386 (M+1).
 1H RMN (D6-DMSO) 8,11 (1H, dd), 7,95 (1H, dd), 7,61 (1H, t),
 4,37 (2H, s) 3,91 (3H, s)
 13C RMN (D6-DMSO) δ 150,1 (d, J 241,1 Hz), 147,1 (d, J 2 Hz),
 140,0, 134,9, 133,8, 132,8 (d, J 10,1 Hz), 130,9 (d, J 30,4 Hz), 130,6, 128,7,
 10 128,4, 58,2, 54,5

Exemplo 5

3-cloro-2-flúor-N-(5-flúor-3-metoxipirazin-2-il)-benzenossulfonamida



a) 3-cloro-2-flúor-N-(3-metoxipirazin-2-il)-benzenossulfonamida

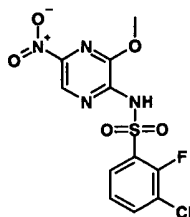


15

Preparado pelo método do exemplo 1 etapa e usando cloreto de 3-cloro-2-fluorobenzenossulfonila (2,5g) e 3-metóxi-2-pirazinamina (1,25g). Após preparação os extratos de acetato de etila combinados foram secados (MgSO_4) e evaporados para fornecer um sólido marrom-claro. Rendimento: 3,3 g.

20 m/e 318/320 (M+1)

b) 3-cloro-2-flúor-N-(3-metóxi-5-nitropirazin-2-il)-benzenossulfonamida



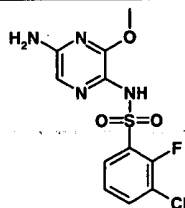
3-cloro-2-flúor-N-(3-metoxipirazin-2-il)-benzenossulfonamida

(produto de etapa 5a) (2,5g) foi adicionado a tetrafluoroborato de nitrônio em

sulfolano (50 ml de solução a 0,5M) e a mistura aquecida a 50°C. Após 6 horas, mais tetrafluoroborato de nitrônio em sulfolano e (20 ml) foi adicionado. Após mais 3 horas, a mistura foi resfriada e despejada em gelo/água. O óleo resultante foi dissolvido em acetato de etila e separado. Os extratos de acetato de etila combinados foram secados (MgSO₄) e evaporados até a secura para fornecer um óleo laranja. A purificação foi feita por cromatografia de sílica-gel eluindo com diclorometano para remover o sulfolano em seguida acetato de etila para coletar o produto. O produto foi dissolvido em diclorometano e lavado com água para remover o sulfolano residual. A solução orgânica foi secada (MgSO₄) e evaporada. Rendimento: 1,2g.

1H RMN (D6-DMSO) δ 8,53 (1H, s), 7,95 (1H, t), 7,88 (1H, t), 7,42 (1H, t), 3,99 (3H, s)

c) *N*-(5-Amino-3-metoxipirazin-2-il)-3-cloro-2-flúor-benzenossulfonamida



3-cloro-2-flúor-*N*-(3-metóxi-5-nitropirazin-2-il)-benzenossulfonamida (produto de etapa 5b) (0,8g), pó de ferro (0,8g) e cloreto de amônio (0,8g) em etanol (40 ml) e água (40 ml) foram aquecidos sob refluxo. Após 1 hora, a reação foi deixada resfriar e filtrada através de celita, lavando-se bem com metanol. A solução foi evaporada até a secura em seguida dividida entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi secada (MgSO₄) e evaporada. A purificação foi feita por cromatografia de sílica-gel eluindo com acetato de etila. O solvente foi evaporado para produzir o produto. Rendimento 0,28g.

1H RMN (D6-DMSO) δ 7,87 (1H, t), 7,67 (1H, t), 7,35 (1H, t), 7,11 (1H, s), 6,47 (2H, s), 3,58 (3H, s).

d) 3-cloro-2-flúor-*N*-(5-flúor-3-metoxipirazin-2-il)-benzenossulfonamida

O composto do título foi preparado usando o método do Exemplo 2 etapa c usando *N*-(5-amino-3-metoxipirazin-2-il)-3-cloro-2-flúor-benzenossulfonamida (produto de etapa 5c) (0,27g). A purificação foi feita por

cromatografia de sílica-gel eluindo com acetato de etila: iso-hexanos 1:3. O solvente foi evaporado para produzir o produto. Rendimento: 0,11g.

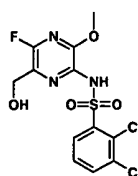
m/e 336/338 (M+1)

1H RMN (D6-DMSO) δ 7,92 (1H, t), 7,86 (1H, t), 7,76 (1H, d),
5 7,43 (1H, t), 3,90 (3H, s)

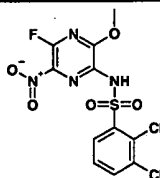
13C RMN (D6-DMSO) δ 154,8 (d, J 249 Hz), 153,5 (d, J 258 Hz),
149,7 (d, J 9,1 Hz), 135,4, 133,9 (d, J 3,9 Hz), 130,7 (d, 13,4 Hz), 129,1,
125,5 (d, J 5,0 Hz), 121,1 (d, J 17,2 Hz), 118,1 (d, J 38,3 Hz), 54,7.

Exemplo 6

10 2,3-dicloro-N-[5-flúor-6-(hidroximetil)-3-metoxipirazin-2-il]-benzenossulfonamida



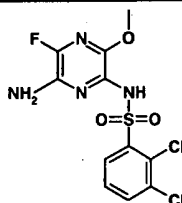
a) 2,3-dicloro-N-(5-flúor-3-metóxi-6-nitropirazin-2-il)-benzenossulfonamida



15 Tetrafluoroborato de nitrônio (0,4g) foi adicionado em porções a uma suspensão agitada de 2,3-dicloro-N-(5-flúor-3-metoxipirazin-2-il)-benzenossulfonamida (exemplo 2) (0,5g) em acetonitrila (10 ml). Após 2 horas, a reação foi dividida entre acetato de etila e água. O extrato de acetato de etila foi secado (MgSO₄) e evaporado. A purificação foi feita por cromatografia de
20 sílica-gel eluindo com acetato de etila:iso-hexanos 1:1. O solvente foi evaporado para produzir o produto. Rendimento: 0,3 g.

1H RMN (D6-DMSO) δ 8,25 (1H, dd), 7,94 (1H, dd), 7,61 (1H, t),
4,03 (3H, s)

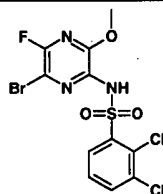
b) N-(6-Amino-5-flúor-3-metoxipirazin-2-il)-2,3-dicloro-benzenossulfonamida



2,3-dicloro-*N*-(5-flúor-3-metóxi-6-nitropirazin-2-il)-benzenossulfonamida (produto de etapa 6a) (0,95g) em acetato de etila (10 ml) e ácido acético (5 ml) contendo paládio sobre carvão vegetal a 5% (pasta Johnson Matthey tipo 39) (0,3g) foram colocados sob hidrogênio 0,1 Mpa (1 bar) com agitação vigorosa. Após 16 horas, a mistura reacional foi filtrada através de uma almofada de celita e evaporada. Rendimento: 0,75g.

m/s 367/369/371 (M+1)

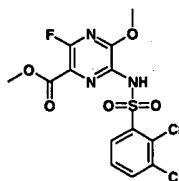
c) *N*-(6-Bromo-5-flúor-3-metoxipirazin-2-il)-2,3-dicloro-benzenossulfonamida



10 Nitrito de sódio (0,2g) foi adicionado em porções a uma solução agitada de *N*-(6-Amino-5-flúor-3-metoxipirazin-2-il)-2,3-dicloro-benzenossulfonamida (produto de etapa 6b) (0,5g) em acetonitrila (5 ml) e 48% de HBr aquoso (5 ml) resfriado para -10°C . Após 20 minutos, a mistura reacional foi dividida entre diclorometano e água. O extrato orgânico foi secado (MgSO_4) e evaporado. A purificação foi feita por cromatografia de sílica-gel eluindo com diclorometano. O solvente foi evaporado para produzir o produto. Rendimento: 0,15g. m/s 430/432 (M+1)

15

d) 6-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonil]amino]-3-flúor-5-metoxipirazina-2-carboxilato de metila



20

N-(6-Bromo-5-flúor-3-metoxipirazin-2-il)-2,3-dicloro-benzenossulfonamida (produto de exemplo 6c) (0,14g) e aduzido de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paládio(II) (0,2g) em metanol (10 ml) e trietilamina (5 ml) foram aquecidos a $90-100^{\circ}\text{C}$ sob uma atmosfera de monóxido de carbono 0,6 Mpa (6 bar). Após 16 horas, a reação foi deixada resfriar e a solução evaporada. O resíduo foi dividido entre acetato de etila e ácido clorídrico aquoso a 2M. A camada aquosa foi extraída com acetato de

25

etila e os extratos combinados secados (MgSO_4) e evaporados. A purificação foi feita por cromatografia de sílica-gel eluindo com acetato de etila:iso-hexanos 1:2. O solvente foi evaporado para produzir o produto. Rendimento: 0,1 g. m/e 410/412 (M+1).

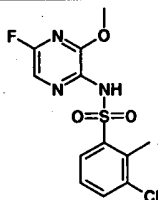
5 e) 2,3-dicloro-N-[5-flúor-6-(hidroximetil)-3-metoxipirazinil]-benzenossulfonamida

Trietilboroidreto de lítio (Superhidreto, 1,5 ml de solução a 1M em tetraidrofurano) foi adicionado durante 1 minuto a uma solução agitada de 6-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonil] amino]-3-flúor-5-metoxipirazina-2-carboxilato de metila (produto de etapa 6d) (0,1 g) em tetraidrofurano seco (2 ml) resfriado em um banho de gelo. Após 20 minutos, a mistura reacional foi dividida entre acetato de etila e HCl aquoso a 2M. O extrato de acetato de etila combinado foi lavado com água, secado (MgSO_4) e evaporado. A purificação foi feita por cromatografia de sílica-gel eluindo com acetato de etila:iso-hexanos 2:1. O solvente foi evaporado para produzir o produto. Rendimento: 0,02 g.

15 m/e 382/384/386 (M+1). $^1\text{H RMN}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 11,49 (1H, br s), 8,10 (1H, dd), 7,94 (1H, dd), 7,59 (1H, t), 4,25 (2H, s), 3,85 (3H, s).

Exemplo 7

3-cloro-N-(5-flúor-3-metoxipirazin-2-il)-2-metil-benzenossulfonamida



20 O composto do título foi preparado a partir de cloreto de 3-cloro-2-metilbenzenossulfonila (0,18g) e 5-flúor-3-metóxi-2-pirazinamina (produto de exemplo 2 etapa d) (0,1g) usando-se o método do Exemplo 1 etapa e. A purificação foi feita por cromatografia de sílica-gel eluindo com acetato de etila:iso-hexanos 1:4. O solvente foi evaporado para produzir o produto.

25 Rendimento: 0,15 g.

$^1\text{H RMN}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 11,34 (1H, br s), 7,95 (1H, d), 7,73 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,43 (1H, t), 3,92 (3H, s), 2,66 (3H, s).

Dados farmacológicos

Ensaio de ligação de célula inteira FMAT

Células

Células CHO-K1 estavelmente expressando o receptor de CCR4 recombinante humano (Euroscreen; Brussels, Bélgica) foram cultivadas em meio NUT.MIX.F_12(HAM) com glutamax-1, contendo 10% de (volume/volume) soro bovino fetal e $400 \mu\text{g ml}^{-1}$ de geneticina.

As células foram colhidas a aproximadamente 70% de confluência por tratamento com um tampão de dissociação celular, e semeadas em meio de cultura de 5×10^3 células/100 μl em placas de microtítulo de 96 cavidades de base transparente Costar preta. As placas foram incubadas durante a noite a 37°C em 5% de CO_2 e usadas no dia seguinte.

Ensaio

Antes do uso, as placas celulares foram lavadas duas vezes com 100 μl de solução de sal balanceado Hanks (HBSS). A cada cavidade foram em seguida adicionados 65 μl de HBSS, 10 μL de 10% de DMSO em HBSS \pm composto do teste e em seguida 25 μL de 2,8 nM FB-MDC (Applied Biosystems). Esta sonda fluorescente foi preparada a partir de uma matéria-prima de 10 μM em 0,08% (volume/volume) TFA/16% (volume/volume) acetonitrila, diluído em HBSS.

Após incubação de duas horas no escuro em temperatura ambiente, as placas foram analisadas em uma leitora FMAT8100 (Applied Biosystems) para avaliar a fluorescência que foi associada com ligação de FB-MDC às células. A atividade do composto foi determinada como uma pIC_{50} [-log(concentração de composto que resulta em 50% de inibição)], comparando a fluorescência em cavidades de controle e de base.

Avaliação de Ligação de Proteína de Plasma

A extensão de ligação de proteína de plasma foi determinada por meio de diálise de equilíbrio de um composto entre plasma humano e tampão aquoso a 37°C e determinação de uma concentração de composto no plasma e tampão por HPLC-MS/MS.

Método

Células de diálise (corte em peso molecular 5000) foram preparadas exangüando-se com água, em seguida por embebição no tampão

de diálise durante um mínimo de 1 hora. O tampão de diálise foi solução salina tamponada isotônica pH 7,4. Soluções de matéria-prima de composto em dimetilsulfóxido foram preparadas em uma concentração de 1 mM. Plasma humano em lago congelado foi obtido de voluntários.

5 A solução de DMSO de matéria-prima de um composto foi adicionada ao plasma em uma taxa de 10 µl de DMSO a cada ml de plasma. Isto forneceu um DMSO de 1% em solução de plasma com cada composto em uma concentração de 10 µM.

10 As células de diálise foram em seguida preparadas e uma metade da célula carregada com 750 µl de tampão de diálise e a outra metade da célula com 750 µl de solução de plasma de composto. Uma vez preparadas as células foram seladas e imersas em um banho de água a 37°C. Estas células foram em seguida centrifugadas durante um mínimo de 4 horas para equilibrar.

15 Após equilíbrio 500 µl das amostras de tampão foram removidos e adicionados a frascos de HPLC juntamente com 100 µl de plasma (amostra em plasma diluído 6 vezes), e 100 µl das amostras de plasma foram removidos e adicionados a frascos de HPLC juntamente com 500 µl de tampão de diálise (amostra em plasma diluído 6 vezes).

20 As amostras foram em seguida analisadas usando HPLC-MS/MS. Uma curva de calibração de quatro pontos foi obtida por diluições das soluções de matéria-prima com plasma diluído 6 vezes em concentrações de 0,05 µM, 0,15 µM, 0,5 µM e 2,5 µM que foram injetadas nesta ordem seguida pela amostra de tampão e em seguida a amostra de plasma.

Cálculo

25 As concentrações de composto nas amostras foram determinadas usando o *software* MassLynx versão 4.0 (produzido por Waters/Micro-mass) que automaticamente calculou a curva de calibração e a concentração de composto nas células. A ligação de proteína de plasma foi determinada a partir da curva de calibração como a porcentagem de composto ligado em plasma humano (% de ligação) usando a seguinte equação onde o
30 fator no numerador é responsável pela pequena diluição das amostras aquosa com plasma e o fator de 6 no denominador serve para corrigir a dilui-

ção de 6 vezes das amostras de plasma com tampão;

$$\% \text{ de ligação} = 100 - 100 \left(\frac{1,2 \left(\frac{\text{Concentração de tampão X volume de injeção - padrão}}{\text{Volume de injeção de tampão}} \right)}{6 \left(\frac{\text{Concentração de plasma X volume de injeção - padrão}}{\text{Volume de injeção de plasma}} \right)} \right)$$

Potência de Sangue Total

- 5 A potência de sangue total predita é uma medida dos efeitos combinados de CCR4 e ligação de proteína de plasma, e é calculada pela fórmula: Potência de Sangue Total = CCR4 pIC₅₀ + Log ((100-% de Ligação)/100).

Resultados

- 10 Tabela 1 mostra a pIC₅₀ de CCR4, ligação de proteína de plasma (% de ligação) figuras e potência de sangue total predita para os Exemplos 1-7 de acordo com a presente invenção e compostos comparativos de WO03/059893. Os compostos comparativos são compostos análogos contendo bromo e contendo cloro exemplificados no WO03/059893 (Exemplo 5, 2,3-dicloro-N-(5-cloro-3-metóxi-2-pirazinil)benzenossulfonamida; e Exemplo 8, 2,3-dicloro-N-(5-bromo-3-metóxi-2-pirazinil)benzenossulfonamida) e Exemplo 30 (2,3-dicloro-N-(3-metóxi-2-pirazinil)benzenossulfonamida).

Tabela 1

Composto de Exemplo N°.	FMAT CCR4 pIC ₅₀	% de Plasma Humano Ligado	Potência de Sangue Total
1	8,3	99,0	6,3
2	8,5	99,4	6,3
3	8,5	99,7	6,0
4	7,8	98,7	5,9
5	8,0	98,9	6,0
6	8,2	99,5	5,9
7	8,4	99,6	6,0
Exemplo 5 WO03/059893	7,9	99,8	5,2
Exemplo 8 WO03/059893	8,3	99,8	5,6
Exemplo 30 WO03/059893	7,7	98,9	5,7

A potência de sangue total dos compostos da presente inven-

ção, onde o anel pirazina é substituído com flúor nas posições 5 ou 6, é significativamente maior do que para os compostos comparativos onde a pirazina é substituída com cloro ou bromo. A combinação de potência muito alta e baixa ligação de proteína de plasma ao plasma humano torna os compostos
5 contendo flúor da presente invenção mais eficazes *in vivo*.

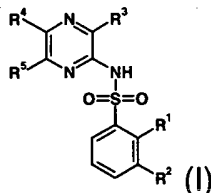
Teste de Metabolito

5-flúor-3-metóxi-2-pirazinamina e 6-flúor-3-metóxi-2-pirazinamina foram testados quanto a mutagenicidade de acordo com o procedimento teste de Maron e Ames descrito em Mutation Res. 1983; 113:173-215 usando
10 linhagens LT2 *salmonella typhimurium* TA98 e TA100. Para ativação metabólica, um homogenado de fígado de ratos tratados com Aroclor 1254 (fração pós-mitocondrial (S9) adquiridos de Molecular Toxicology Inc., Boone, Carolina do Norte, Estados unidos da América) foi adicionado às placas de ágar (sem histidina) juntamente com o composto do teste e linhagens testadoras bacterianas; o sistema de ativação completo empregado foi: tampão
15 de fosfato (0,1 mol/L, pH 7.4):100 mmol/L; cloreto de magnésio: 8 mmol/L; cloreto de potássio: 33 mmol/L; fosfato de dinucleotídeo de adenina de nicotinamida: 4 mmol/L; glicose-6-fosfato:5 mmol/L; e homogenado de fígado de rato (fração S9):10% de volume/volume. O número médio de colônias revertantes e desvio-padrão de amostra (de placas de controle) foram calculados
20 para cada grupo de teste. Um composto do teste considerado a ser mutagênico quando os seguintes critérios foram satisfeitos: i) o número de colônias revertantes em qualquer linhagem aumentada na presença de uma ou mais dose de composto do teste, com ou sem ativação metabólica ii) houve um aumento relacionado com a dose no número de colônias revertantes, e iii)
25 todo o aumento foi reproduzível.

Tanto para 5-flúor-3-metóxi-2-pirazinamina quanto 6-flúor-3-metóxi-2-pirazinamina o resultado do teste foi negativo indicando que os compostos não são mutagênicos nas condições de teste.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de Fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo:



5 onde

R¹ é selecionado de metila, cloro e flúor;

R² é selecionado de metila, cloro e flúor;

R³ é metóxi;

10 um de R⁴ e R⁵ é flúor e o outro de R⁴ e R⁵ é selecionado de hidrogênio e hidroximetila.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que R¹ é selecionado de cloro e flúor, e R² é selecionado de cloro e flúor.

15 3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que R⁴ é flúor e R⁵ é selecionado de hidrogênio e hidroximetila.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, em que R⁵ é flúor e R⁴ é selecionado de hidrogênio e hidroximetila.

20 5. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que um de R⁴ e R⁵ é flúor e o outro de R⁴ e R⁵ é hidrogênio.

25 6. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que um de R⁴ e R⁵ é flúor e o outro de R⁴ e R⁵ é hidroximetila.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1, que é selecionado de

2-cloro-3-flúor-*N*-(5-flúor-3-metoxipirazin-2-il)-benzenossulfonamida,

30 2,3-dicloro-*N*-(5-flúor-3-metoxipirazin-2-il)-benzenossulfonamida,

2,3-dicloro-*N*-(6-flúor-3-metoxipirazin-2-il)-benzenossulfonamida,
2,3-dicloro-*N*-[6-flúor-5-(hidroximetil)-3-metoxipirazin-2-il]-
benzenossulfonamida,

3-cloro-2-flúor-*N*-(5-flúor-3-metoxipirazin-2-il)-
5 benzenossulfonamida,

2,3-dicloro-*N*-[5-flúor-6-(hidroximetil)-3-metoxipirazin-2-il]-
benzenossulfonamida,

3-cloro-*N*-(5-flúor-3-metoxipirazin-2-il)-2-metil-
benzenossulfonamida

10 ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

8. Composição farmacêutica compreendendo um composto de
Fórmula (I), ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, como defini-
do em qualquer uma das reivindicações 1 a 7 em associação com um adju-
vante, diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

15 9. Composto de Fórmula (I), ou um sal farmacêuticamente acei-
tável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7 para
uso em terapia.

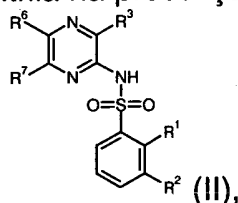
10. Uso de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceutica-
mente aceitável do mesmo, como definido em qualquer uma das reivindicações
20 1 a 7 na fabricação de um medicamento para uso no tratamento de asma.

11. Método de tratamento de uma doença mediada pelo receptor
de CCR4, que compreende administrar a um paciente uma quantidade tera-
peuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuti-
camente aceitável do mesmo, como definido em qualquer uma das reivindi-
25 cações 1 a 7.

12. Método de tratamento de asma em um paciente que está
sofrendo com, ou um risco de, a referida doença, que compreende adminis-
trar ao paciente uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto
de Fórmula (I), ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, como de-
30 finido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7.

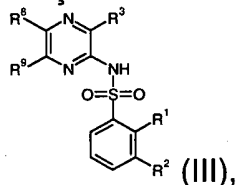
13. Processo para a preparação de um composto de Fórmula (I)
ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, que compreende

(a) reagir um composto de Fórmula (II), em que R^1 , R^2 e R^3 são como definidos na Fórmula (I) e um de R^6 e R^7 é hidrogênio e o outro de R^6 e R^7 é NH_2 , como um sal de nitrila na presença de um agente de fluoração,



5 ou

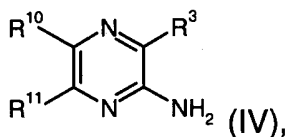
(b) reagir um composto de Fórmula (III), em que R^1 , R^2 e R^3 são como definidos na Fórmula (I) e um de R^8 e R^9 é flúor e o outro de R^8 e R^9 é bromo, com hidrogênio na presença de um catalisador de paládio,



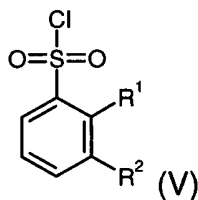
10 ou

(c) em que um de R^4 e R^5 é hidroximetila, reagir um composto de Fórmula (III) como descrito em (b), com monóxido de carbono na presença de um catalisador de paládio, e subsequentemente tratando o ácido resultante (ou C_{1-4} alquil éster deste) com um agente de redução adequado, ou

15 (d) em que um de R^4 e R^5 é flúor e o outro de R^4 e R^5 é hidrogênio, reagir um composto de Fórmula (IV), em que R^3 é como definido na Fórmula (I) e em que um de R^{10} e R^{11} é flúor e o outro de R^{10} e R^{11} é hidrogênio,



20 com um composto de Fórmula (V), em que R^1 e R^2 são como definidos na Fórmula (I)

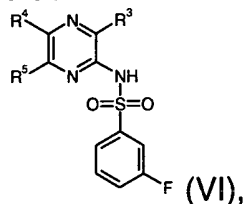


ou

(e) em que R^2 é flúor e R^1 é cloro, reagir um composto de Fó-

mula (VI) em que

R^3 , R^4 e R^5 são como definidos na Fórmula (I), com hexafluoroetano na presença de uma base de amida de lítio ou alquil lítio,

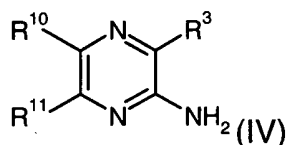


5 e opcionalmente após (a), (b), (c), (d) ou (e) realizando um ou mais dos seguintes:

- converter o composto em um outro composto da invenção ou
- formar um sal farmacologicamente aceitável do composto.

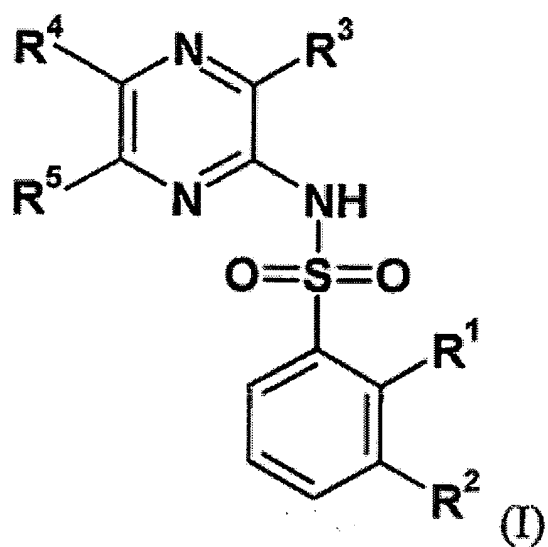
14. Composto de Fórmula (IV),

10



em que R^3 é metóxi; um de R^{10} e R^{11} é flúor e o outro de R^{10} e R^{11} é hidrogênio.

PI 0619602-0



RESUMO

Patente de Invenção: "N-(FLÚOR-PIRAZINIL)-FENILSULFONAMIDAS COMO MODULADORES DE RECEPTORES CCR4 DE QUIMIOCINA".

A presente invenção refere-se a N-(flúor-pirazinil)-fenilsulfonamidas de Fórmula (I) em que R¹-R⁵ são como definidos no relatório descritivo; processos e intermediários usados em sua preparação, composições farmacêuticas contendo-os e seu uso em terapia.

