

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

(21) **PI0710240-2 A2**

(22) Data de Depósito: 18/04/2007
(43) Data da Publicação: 09/08/2011
(RPI 2118)



(51) **Int.Cl.:**
C07D 231/56 2006.01
A61K 31/4409 2006.01
A61P 5/44 2006.01
C07D 403/10 2006.01

(54) Título: **COMPOSTO, USO DE UM COMPOSTO, MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UM PACIENTE HUMANO OU ANIMAL COM UMA CONDIÇÃO OU DOENÇA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, COMBINAÇÃO, E, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO**

(57) Resumo: COMPOSTO, USO DE UM COMPOSTO, MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UM PACIENTE HUMANO OU ANIMAL COM UMA CONDIÇÃO OU DOENÇA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, COMBINAÇÃO, E, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO A presente invenção provê compostos da fórmula (1): composições farmacêuticas que compreendem os compostos, e o uso dos compostos para a manufatura de um medicamento, em particular para o tratamento de inflamação e/ ou de condições alérgicas.

(30) Prioridade Unionista: 20/04/2006 GB 0607840.6, 13/10/2006 GB 0620382.2, 03/04/2007 GB 0706515.4, 03/04/2007 GB 0706516.2, 20/04/2006 GB 0607840.6, 13/10/2006 GB 0620382.2, 13/10/2006 GB 0620382.2, 03/04/2007 GB 0706515.4, 20/04/2006 GB 0607840.6, 03/04/2007 GB 0706515.4, 03/04/2007 GB 0706516.2

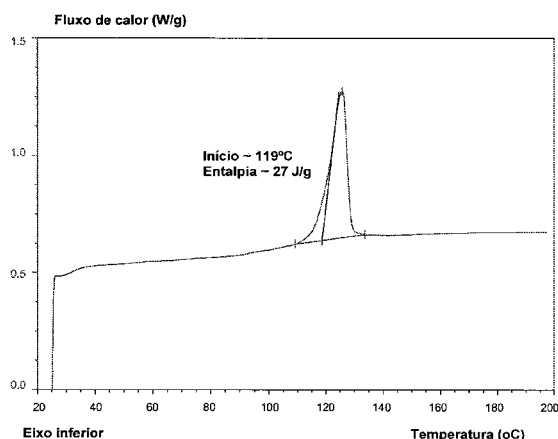
(73) Titular(es): Glaxo Group Limited

(72) Inventor(es): Anthony William James Cooper, David House, Grahame Robert Woollam, Iain Mcfarlane Mclay, Keith Biggadike

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007053795 de 18/04/2007

(87) Publicação Internacional: WO WO2007/122165de 01/11/2007



“COMPOSTO, USO DE UM COMPOSTO, MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UM PACIENTE HUMANO OU ANIMAL COM UMA CONDIÇÃO OU DOENÇA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, COMBINAÇÃO, E, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM
5 COMPOSTO”

A presente invenção refere-se a novos compostos não-esteroidais, a composições farmacêuticas que compreendem os compostos e ao uso dos compostos para a manufatura de um medicamento, em particular para o tratamento de inflamação e/ ou de condições alérgicas.

10 Os receptores nucleares são uma classe de proteínas estruturalmente relacionadas, envolvidas na regulação da expressão do gene. Os receptores do hormônio esteróide são um subconjunto desta família, cujos ligantes naturais compreendem, de um modo típico, esteróides endógenos, tais que o estradiol (receptor de estrogênio), progesterona (receptor de
15 progesterona) e cortisol (receptor de glicocorticóide). Os ligantes deste receptores produzidos pelo homem desempenham uma função importante na saúde humana, em particular no uso de agonistas de glicocorticóide, de modo a tratar uma ampla faixa de condições inflamatórias.

Os glicocorticóides exercem as suas ações no receptor de
20 glicocorticóide (GR) através de pelo menos dois mecanismos intracelulares, transativação e transrepressão (vide: Schacke, H., Docke, W-D & Asadullah, K. (2002) Pharmacol. and Therapeutics 96: 23-43; Rau, A, Siegel, M. D., Prefontaine, K. E. & Ray, P. (1995) Chest 107: 139 S; e Konig, H., Ponta, H. Rahmsdorf, H. J. & Herrlich, P. (1992) EMBO J. 22: 2241- 2246). A
25 transativação envolve a ligação direta do receptor de glicocorticóide a elementos de resposta a glicocorticóide (GREs) do ácido desoxirribonucleico distinto (DNA) no interior dos promotores de gene, usualmente, mas nem sempre, aumentando a transcrição do produto do gene a jusante. Recentemente, foi demonstrado que o GR também regula a expressão do gene

através de uma via adicional (transrepressão), na qual o GR não é diretamente ligado ao DNA. Este mecanismo envolve a interação do GR com outros fatores de transcrição, em particular o NFkB e o AP1, conduzindo à inibição de sua atividade pro- transcricional (Schacke, H., Docke, W-D & Asadullah, K. (2002) *Pharmacol. And Therapeutics* 96: 23- 43; e Ray, A., Siegel, M. D., Prefontaine, K. E. & Ray, P. (1995) *Chest* 107: 139S). Muitos dos genes envolvidos na resposta inflamatória são ativados transcricionalmente através das vias de NFkB e AP1 e, portanto, a inibição desta via pelos glicocorticóides pode explicar o seu efeito antiinflamatório (vide: Barnes, P. J. & Adcock, I. (1993) *Trend Pharmacol. Sci* 14: 436- 441; e Cato, A. C. & Wade, E. (1996) *Bioessays* 18: 371- 378).

A despeito da eficácia de glicocorticóides no tratamento de uma ampla faixa de condições, um número de efeitos colaterais estão associados com doenças patológicas no cortisol endógeno ou no uso de exógenos, e de modo particular glicocorticóides sistemicamente administrados. Eles induzem a redução na densidade mineral óssea (Wong, C. A., Walsh, L. J. Smith, C. J. P. et al. (2000) *Lancet* 355: 1399 -1403), retardo do crescimento (Allen, D. B. (2000) *Allergy* 55: supl. 62, 15- 18), contusão da pele (Pauwels, R. A., Lofdahl, C- G., Latinen, L. A. et al. (1999), *Engl. J. Med.* 340: 1948-1953), desenvolvimento de cataratas (Cummming, R. G. Mitchell, P & Leeder, S. R. (1997) *N. Engl. J. Med* 337: 8- 14) e desregulação do metabolismos de lipídeos e de glicose (Faul, J. L., Tormey, W. Tormey, V & Burke, C. (1998) *BMJ* 317: 1491 ; e Andrews, R. C. & Walker, B. R. (1999) *Clin. Sci* 96: 513 – 523). Os efeitos colaterais são suficientemente sérios, muitas vezes limitando a dose de glicocorticóide, que pode ser usada para tratar a patologia subjacente, conduzindo a uma eficácia de tratamento reduzida.

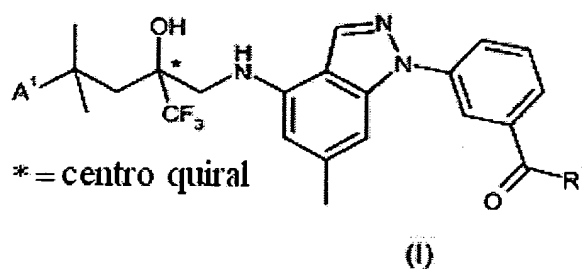
Os glicocorticóides comprovaram ser úteis no tratamento de inflamação, rejeição de tecido, autoimunidade, várias malignidades, tais que

leucemias e linfomas, síndrome de Cushing, febre reumática, poliarterite nodosa, poliarterite granulomatosa, inibição de linhagens celulares mielóides, proliferação/ apoptose imune, supressão e regulação do eixo de HPA, hipercortisolemia, modulação do balanço de Th1/ Th2 citocina, doença renal crônica, derrame e injúria da medula espinhal, hipercalcemia, hiperglicemia, insuficiência adrenal aguda, insuficiência adrenal primária crônica, insuficiência adrenal secundária, hiperplasia adrenal congênita, edema cerebral, trombocitopenia e síndrome de Little.

Os glicocorticóides são especialmente úteis em estados de doença, que envolvem a inflamação sistêmica, tais que a doença intestinal inflamatória, eritomatose do lúpus sistêmico, poliarterite nodosa, granulomatose de Wegener, arterite da célula gigante, artrite reumatóide, osteoartrite, rinite sazonal, rinite alérgica, rinite vasomotora, urticária, edema angioneurótico, doença pulmonar obstrutiva ulcerativa, hepatite ativa crônica autoimune, transplante de órgão, hepatite e cirrose. Os glicocorticóides têm sido também usados como imunoestimulantes e repressores e como agentes de reparo de tecido de cura de feridas.

Os glicocorticóides também encontram uso no tratamento de doenças, tais que a alopecia de calvície inflamatória, paniculite, psoríase, eritematose do lúpus discóide, cistos inflamados, dermatite atópica, pioderma gangrenosum, pemfigus vulgaris, penfigóide buloso, eritematose do lúpus sistêmico, dermatomiosite, herpes gestationis, fasciitis eosinofílica, policondrite relapsa, vasculite inflamatória, sarcoidose, doença de Sweet, leprosia reativa tipo 1, hemangiomas capilares, dermatite de contato, dermatite atópica, lichen planus, dermatite esfoliativa, eritema nodosum, acne, hirsutismo, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme e linfoma da célula T cutâneo.

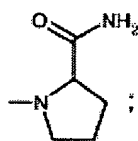
Em uma modalidade, a presente invenção provê compostos da fórmula (I):



em que:

A¹ representa 5-fluoro-2-metóxi- fenila ou 5-fluoro-2-hidróxi-
fenila;

R¹ representa -N(R²)C(R³)(R⁴)CONHR⁵ ou



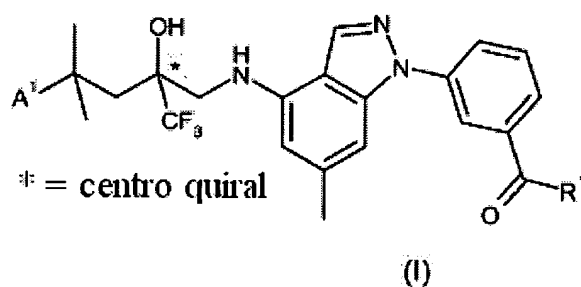
5 R² representa hidrogênio ou metila;

R³ representa hidrogênio e R⁴ representa hidrogênio, metila ou
hidroximetila, ou R³ e R⁴ representam, cada qual, metila; e

R⁵ representa hidrogênio ou metila;

10 e derivados fisiologicamente funcionais dos mesmos (a seguir
denominados “compostos da invenção”).

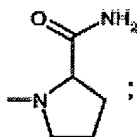
Em uma outra modalidade, a presente invenção provê os
compostos da fórmula (I):



em que:

15 A¹ representa 5-fluoro-2-metóxi-fenila ou 5-fluoro-2-hidróxi-
fenila;

R¹ representa -N(R²)C(R³)(R⁴)CONHR⁵ ou



R^2 representa hidrogênio ou metila;

R^3 representa hidrogênio e R^4 representa, cada qual, metila ; e

R^5 representa hidrogênio ou metila;

e derivados fisiologicamente funcionais dos mesmos;

5 em que o composto não é 1- {[3- (4- {[(2 R)- 4- [5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2- (trifluorometil) pentil]amino}-6-metil-1H-indazol-1-il) fenil]carbonil}-D-prolinamida ou um derivado fisiologicamente funcional do mesmo.

10 Os compostos da fórmula (I) contêm um ou dois centros quirais. Deste modo, existem até quatro possíveis enantiômeros de cada composto da fórmula (I). Além disso, pelo menos um dos possíveis enantiômeros de cada composto da fórmula (I) modula o receptor de glicocorticóide.

15 O termo “modulador” é aqui suado para fazer referência a um composto que pode, por exemplo, ser um agonista, um agonista parcial ou um antagonista do receptor de glicocorticóide. Em uma modalidade, um modulador do receptor de glicocorticóide pode ser um agonista do receptor de glicocorticóide.

20 Os compostos da invenção podem prover o agonismo do receptor de glicocorticóide.

Os compostos da invenção podem apresentar solubilidade aquosa adequada, de modo a permitir a formulação sob a forma de uma solução aquosa, por exemplo como uma solução aquosa para a administração intranasal.

25 Será apreciado por aqueles versados na arte que pelo menos um isômero (por exemplo, um enantiômero de um racemato) possui a atividade descrita. Os outros isômeros podem apresentar atividade similar,

menos atividade, ou nenhuma atividade ou podem possuir alguma atividade antagonista em um ensaio funcional.

Os termos enantiômero A e enantiômero B são aqui usados para fazer referência a enantiômeros de um composto da fórmula (I), com base na ordem de sua eluição, usando a metodologia de cromatografia quiral aqui descrita. O enantiômero A refere-se ao primeiro enantiômero a ser eluído, e o enantiômero B refere-se ao segundo enantiômero a ser eluído.

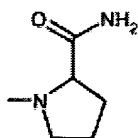
De um modo similar, os termos diastereômero A e diastereômero B são aqui usados de modo a fazer referência a diastereômeros de um composto da fórmula (I), com base em sua ordem de eluição, usando a metodologia cromatográfica quiral aqui descrita. O diastereômero A refere-se ao primeiro diastereômero a ser eluído, e o diastereômero B refere-se ao segundo diastereômero a ser eluído.

Será apreciado por aqueles versados na arte que, embora o período de tempo de retenção absoluta na cromatografia possa ser variável, a ordem de eluição permanece a mesma quando são empregadas as mesmas condições e a mesma coluna. No entanto, o uso de uma coluna de cromatografia e de condições diferentes pode alterar a ordem de eluição.

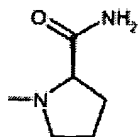
Um enantiômero ou diastereômero único ou mistura de isômeros (por exemplo, mistura racêmica) podem ser preferidos. Deste modo, em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula (I) é o enantiômero A. Em uma modalidade adicional da invenção, o composto da fórmula (I) é diastereômero A.

Em uma modalidade, a invenção provê os compostos da fórmula (I), em que A¹ representa 5- fluoro-2-metóxi-fenila. Em uma outra modalidade, a invenção provê os compostos da fórmula (I), em que A¹ representa 5-fluoro-2-hidróxi-fenila.

Em uma modalidade, R¹ representa



Em uma outra modalidade, R¹ representa



Deve ser entendido que a presente invenção abrange todas as combinações dos grupos substituintes acima descritos.

Em uma modalidade, o composto da fórmula (I) é:

5 N- (2-amino-2-oxoetil)-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il) benzamida;

10 N-(2-amino-2-oxoetil)-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il) benzamida (enantiômero A);

N-(2-amino-2-oxoetil)-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2- hidróxi-4- metil-2-(trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il) benzamida (enantiômero B);

15 N- (2-amino-2-oxoetil)-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il)-N-metilbenzamida;

N-(2-amino-2-oxoetil)-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2- (trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il)-N-metilbenzamida (enantiômero A);

20 N-(2-amino-2-oxoetil)-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il)-N-metilbenzamida (enantiômero B);

N-[(1 R)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-3- (4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2- hidróxi-4- metil-2- (trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-

1H- indazol-1-il) benzamida;

N-[(1R)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2- (trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H- indazol-1-il) benzamida (diastereômero A);

5 N-[(1R)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-3-(4- {[4- [5- fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2- hidróxi-4-metil-2- (trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H- indazol-1-il) benzamida (diastereômero B):

N-[(1S)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2- (trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-10 1H-indazol-1-il) benzamida;

N- (2-amino-1,1- dimetil-2-oxoetil) -3- (4- {[4- [5- fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2- (trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H- indazol-1-il) benzamida;

N-(2-amino-1,1-dimetil-2-oxoetil)-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-15 1H-indazol-1-il) benzamida (enanciômero A);

N- (2- amino-1,1- dimetil-2-oxoetil) -3- (4- [5- fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2- (trifluorometil)pentil] amino}-6-metil-1H- indazol-1-il) benzamida (enanciômero B);

20 1-{[3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino} -6- metil-1H- indazol-1-il) fenil]carbonil}-L-prolinamida;

1-{[3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H- indazol-1-il)fenil] carbonil}-D-25 prolinamida;

1-{[3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H- indazol-1-il) fenil]carbonil}-D-prolinamida (diastereômero A);

1-{[3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2- hidróxi-4-metil-2-

(trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il) fenil]carbonil}-D-prolinamida (diastereômero B);

5 N-[(1S)-2-amino-1-(hidroximetil)-2-oxoetil]-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il) benzamida;

N-(2-amino-2-oxoetil)-3-(4-{[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino} -6- metil-1H-indazol-1-il)-N-metilbenzamida;

10 N- (2- amino-2-oxoetil)-3-(4-{[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2- (trifluorometil) pentil] amino} -6-metil-1H-indazol-1-il)benzamida;

N-[(1R)-2-amino-1-metil-1-oxoetil]-3-(4-{[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2- (trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il) benzamida;

15 1-{[3- (4-{[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino} ---6-metil-1H-indazol-1-il) fenil] carbonil}-D-prolinamida;

20 3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi)fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino} -6- metil-1H-indazol-1-il)-N- [2-metilamino)-2-oxoetil] benzamida;

N-[(1S)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2- (trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il)-N-metilbenzamida;

25 N-[(1R)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi)fenil]-2-hidróxi-4-metil-2- (trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1H-indazol-1-il)-N-metilbenzamida;

N-[(1R)-2-amino-1-(hidroximetil)-2-oxoetil]-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2- (trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il) benzamida;

1-{{3-(4- {[2R]-4- (5- fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H- indazol-1-il) fenil] carbonil}-D-prolinamida;

ou um derivado fisiologicamente funcional dos mesmos.

5 Em uma outra modalidade, o composto da fórmula (I) é:

N-(2-amino-2-oxoetil)-3-(4-{[4- [5-fluoro-2- (metilóxi) fenil]-2- hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il) benzamida;

10 N-(2-amino-2-oxoetil)-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil]= amino}-6-metil-1H-indazol-1-il)-N-metilbenzamida;

N-[(1R)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil]amino}-6-metil-1H-indazol-1-il) benzamida;

15 N-[(1S)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-3- (4-{[4- [5-fluoro-2-(metilóxi)fenil]-2-hidróxi-4-metil-2- (trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1H- indazol-1-il)benzamida;

20 N-(2-amino-1,1-dimetil-2-oxoetil)-3-(4-{[4- [5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2- hidróxi-4- metil-2- (trifluorometil) pentil]amino}-6- metil-1H-indazol-1-il) benzamida;

1-{{3- (4-{[4- [5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil]amino} -6-metil-1H- indazol-1-il) fenil] carbonil}-L-prolinamida;

25 1-{{3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino} -6- metil-1H- indazol-1-il)fenil]carbonil}-D-prolinamida;

N-[(1S)-2-amino-1-(hidroximetil)-2-oxoetil]-3-(4-{[4- (5-fluoro-2-hidroxifenil)-2- hidróxi-4-metil-2- (trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il) benzamida;

N-(2-amino-2-oxoetil)-3-(4-{[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino} -6-metil-1H-indazol-1-il)-N-metilbenzamida;

5 N-(2-amino-2-oxoetil)-3-(4-{[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino} -6-metil-1H-indazol-1-il) benzamida;

N-[(1R)-2-amino-1-metil-2-oxetil]-3-(4-{[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il) benzamida;

10 1-{[3-(4-{[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino} -6-metil-1H-indazol-1-il) fenil] carbonil}-D-prolinamida;

15 3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino} -6-metil-1H-indazol-1-il)-N-[2-(metilamino)-2-oxoetil] benzamida;

N-[(1S)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il)-N-metilbenzamida;

20 N-[(1R)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il)-N-metilbenzamida;

N-(1R)-2-amino-1-(hidroximetil)-2-oxoetil]-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il) benzamida;

25 ou um derivado fisiologicamente aceitável dos mesmos.

Em uma outra modalidade, o composto da fórmula (I) é:

N-(2-amino-2-oxoetil)-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il) benzamida;

N-(2-amino-2-oxoetil)-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il)-N-metilbenzamida;

5 N-[(1R)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il) benzamida;

N-[(1S)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il) benzamida;

10 N-(2-amino-1,1-dimetil-2-oxoetil)-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi)fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il)benzamida;

15 1-{[3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il)fenil]carbonil}-L-prolinamida;

1-{[3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil]amino}-6-metil-1H-indazol-il)fenil]carbonil}-D-prolinamida;

20 N-[(1S)-2-amino-1-(hidroximetil)-2-oxoetil]-3-(4-{[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il)benzamida;

N-(2-amino-2-oxoetil)-3-(4-{[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il)-N-metilbenzamida;

25 N-(2-amino-2-oxoetil)-3-(4-{[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil]amino}-6-metil-1H-indazol-1-il) benzamida;

N-[(1R)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-3-(4-{[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H-

indazol-1-il)benzamida;

1-{[3-(4-{[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino} -6- metil-1H- indazol-1-il) fenil] carbonil}-D-prolinamida;

5 3- (4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2- hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil]amino} -6- metil-1H- indazol-1-il)-N-[2-(metilamino)-2-oxoetil] benzamida ; ou

um derivado fisiologicamente funcional dos mesmos.

Em uma outra modalidade, o composto da fórmula (I) é:

10 1-{[3-(4-{[(2 R)-4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino} -6- metil-1H-indazol-1-il) fenil] carbonil}-D-prolinamida;

ou um derivado fisiologicamente funcional dos mesmos.

Em uma outra modalidade, o composto da fórmula (I) é:

15 1-{[3-(4-{[(2R)-4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2- hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino}-6- metil-1H-indazol-1-il)fenil] carbonil}-D- prolinamida.

A invenção inclui derivados fisiologicamente funcionais do composto da fórmula (I). Pelo termo “derivado fisiologicamente funcional” é
20 compreendido um derivado químico de um composto da fórmula (I), tendo a mesma função fisiológica que um composto livre da fórmula (I), por exemplo, sendo conversível no corpo ao mesmo e inclui quaisquer ésteres, carbonatos, carbamatos, sais e solvatos de compostos da fórmula (I) farmacologicamente aceitáveis, e solvatos de quaisquer ésteres, carbonatos, carbamatos ou sais de
25 compostos da fórmula (I) fisiologicamente aceitáveis, que, mediante administração ao receptor, sejam capazes de prover (direta ou indiretamente) os compostos da fórmula (I) ou um metabólito ou resíduo ativo do mesmo. Deste modo, uma modalidade da invenção abrange os compostos da fórmula (I) e os sais e solvatos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos. Uma outra

modalidade da invenção abrange os compostos da fórmula (I) e os sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos. Uma outra modalidade da invenção abrange compostos da fórmula (I).

5 Os sais e solvatos dos compostos da fórmula (I) e os derivados fisiologicamente funcionais dos mesmos, que são adequados para o uso em medicina, são aqueles, em que o contra- íon ou o solvente associado é farmacologicamente aceitável. No entanto, os sais e solvatos tendo contra- íons ou solventes associados não- farmacologicamente aceitáveis estão dentro do escopo da presente invenção, por exemplo, para o uso como intermediários na
10 preparação de outros compostos de fórmula (I) e seus sais, solvatos e derivados fisiologicamente funcionais farmacologicamente aceitáveis. Deste modo, uma modalidade da invenção abrange os compostos da fórmula (I) e os sais e solvatos dos mesmos. Uma outra modalidade da invenção abrange os compostos da fórmula (I) e os sais dos mesmos.

15 Sais adequados de acordo com a invenção incluem aqueles formados tanto com bases, como com ácidos orgânicos ou inorgânicos. Por exemplo, os sais adequados de acordo com a invenção são aqueles formados com bases. Sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis podem incluir aqueles formados a partir de ácidos fortes, por exemplo os ácidos
20 clorídrico, bromídrico e sulfúrico, e ácidos sulfônicos fortes, tais que os ácidos tósico, canforsulfônico e metano sulfônico. Sais de base farmacologicamente aceitáveis incluem os sais de metal alcalino, tais que aqueles de sódio e de potássio.

Exemplos de solvatos incluem hidratos.

25 Os compostos da invenção possuem a capacidade de ser cristalizados em mais do que uma forma. Esta é uma característica conhecida como polimorfismo, e é entendido que tais formas polimórficas (“polimorfos”) estão dentro do escopo da presente invenção. O polimorfismo ocorre, de um modo geral, como uma resposta a alterações na temperatura ou

pressão, ou a ambos, e pode também resultar a partir de variações no processo de cristalização. Os polimorfos podem ser distinguidos por várias características físicas, conhecidas na arte, tais que por padrões de difração de raio X, solubilidade e ponto de fusão.

5 Em uma modalidade, a presente invenção provê 1- {[3- (4- {[[(2 R)-4- [5- fluoro-2- (metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2- (trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1H-indazol-1-il)fenil] carbonil}-D-prolinamida, ou um derivado fisiologicamente funcional do mesmo, em forma cristalina.

10 Em uma outra modalidade, a presente invenção provê 1- {[3- (4- {[[(2R)-4-[5- fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il) fenil] carbonil} – D- prolinamida, em forma cristalina.

15 Em uma outra modalidade, a presente invenção provê 1- {[3- (4- {[[(2 R)-4-[5-fluoro-2- (metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil]amino}-6-metil-1H-indazol-1-il)fenil] carbonil} – D- prolinamida, caracterizado pelo fato de que ele provê:

20 (i) um termograma de DSC (calorimetria de varredura diferencial) tendo uma endoterma com uma temperatura inicial de cerca de 112°C a cerca de 121°C, e/ ou

 (ii) um padrão de XRPD (difração de pó por raio X) tendo picos ($^{\circ}2\theta$) a cerca de 5,7, a cerca de 7,1, a cerca de 8,2, a cerca de 10,0 e a cerca de 10, 7.

25 Em uma outra modalidade, a presente invenção provê 1- {[3- (4- {[[(2 R)-4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil]amino}-6-metil-1H- indazol-1-il) fenil] carbonil}-D- prolinamida cristalino, caracterizado pelo fato de que ele provê um termograma de DSC substancialmente de acordo com a Figura 1.

 Em uma outra modalidade, a presente invenção provê 1- {[3-

(4-{{(2 R)-4-[5- fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il) fenil] carbonil } – D – prolinamida cristalino, caracterizado pelo fato de que ele provê um padrão de XRPD, que compreende picos substancialmente como expostos na Tabela 2.

5 Em uma outra modalidade, a presente invenção provê 1-{{[3-(4-{{(2 R)-4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1 H-indazol-1-il) fenil] carbonil }- D-prolinamida cristalino, caracterizado pelo fato de que ele provê um padrão de XRPD substancialmente de acordo com a Figura 2.

10 Quando é aqui indicado, que existe uma temperatura inicial em um determinado valor, compreendido, de um modo típico, que a temperatura está dentro de $\pm 1,5^{\circ}\text{C}$ do valor cotado.

 Quando é aqui indicado que existe um pico em um padrão de XRPD em um determinado valor, é compreendido, de um modo típico, que o
15 pico está dentro de $\pm 0,2$ do valor cotado.

 Os compostos da invenção são moduladores do receptor de glicocorticóide e podem ser úteis no tratamento de doenças associadas com a atividade do receptor de glicocorticóide. Exemplos de doenças associadas com a atividade do receptor de glicocorticóide incluem inflamação, rejeição
20 de tecido, autoimunidade, várias malignidades (tais que leucemias e linfomas), síndrome de Cushing, febre reumática, poliarterite nodosa, poliarterite granulomatosa, inibição de linhagens de célula mielóide, proliferação imune /apoptose, regulação e supressão de eixo de HPA, hipercortisolemia, modulação do equilíbrio de citocina de Th1/ Th2, doença
25 renal crônica, derrame e injúria da medula espinhal, hipercalcemia, hiperglicemia, insuficiência adrenal aguda, insuficiência adrenal primária crônica, insuficiência adrenal secundária, hiperplasia adrenal congênita, edema cerebral, trombocitopenia, síndrome de Little, alopecia de calvície inflamatória, paniculite, psoríase, lupus discóide eritematoso, penfigóide

buloso, lupus sistêmico eritematoso, dermatomiosite, herpes gestacionais, fascite eosinofílica, policondrite relapsa, vasculite inflamatória, sarcoidose, doença de Sweet, leprosia reativa tipo 1, hemangiomas capilares, dermatite de contato, dermatite atópica, lichen planus, dermatite esfoliativa, eritema nodosum, acne, hirsutismo, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme e linfoma de célula T cutâneo. Os estados de doença, que envolvem a inflamação sistêmica, incluem doença intestinal inflamatória, lupus eritematoso sistêmico, poliarterite nodosa, granulomatose de Wegener, arterite de célula gigante, artrite reumatóide, osteoartrite, rinite sazonal, rinite alérgica, rinite vasomotora, urticária, edema angioneurótico, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, tendinite, bursite, mal de Crohn, colite ulcerativa, hepatite ativa crônica autoimune, transplante de órgão, hepatite e cirrose. Os moduladores do receptor de glicocorticóide podem ser também usados como imunoestimulantes e repressores e como agentes de reparo do tecido e de cura de feridas.

É esperado que os compostos da invenção possuam atividade antiinflamatória e/ ou efeitos antialérgicos potencialmente benéficos, em particular quando da administração tópica, demonstrados por, por exemplo, a sua capacidade para se ligar ao receptor de glicocorticóide e de modo a produzir uma resposta através de um tal receptor. Portanto, os compostos da invenção podem ser de uso no tratamento de distúrbios inflamatórios e/ ou alérgicos.

Exemplos de estados de doença inflamatórios e/ ou alérgicos, nos quais é esperado que os compostos da invenção possuam utilidade, incluem as doenças de pele, tais que eczema, psoríase, dermatite alérgica, neurodermatite, prurite, e reações de hipersensibilidade; condições inflamatórias do nariz, garganta ou pulmões, tais que asma (incluindo reações asmáticas induzidas por alérgeno), rinite (incluindo febre do feno), pólipos nasais, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença pulmonar intersticial, e

fibrose ; condições intestinais inflamatórias, tais que colite ulcerativa e mal de Crohn; e doenças autoimunes, tais que a artrite reumatóide.

5 O termo “rinite” é aqui usado para fazer referência a todos os tipos de rinite, incluindo a rinite alérgica, tal que a rinite sazonal (por exemplo, febre do feno) ou a rinite perene, e a rinite não- alérgica ou a rinite vasomotora.

Será apreciado por aqueles versados na arte, que a referência neste a tratamento estende-se à profilaxia, assim como ao tratamento de condições estabelecidas.

10 Como acima mencionado, é esperado que os compostos da invenção sejam de uso em medicina humana e veterinária, em particular como agentes antiinflamatórios e/ ou antialérgicos.

15 Deste modo, é assim provido como um aspecto adicional da invenção um composto da invenção para o uso em medicina humana ou veterinária, em particular no tratamento de pacientes com condições inflamatórias e/ ou alérgicas, tais que artrite reumatóide, asma, COPD, alergia e/ ou rinite. Em uma modalidade, a presente invenção provê um composto da invenção para o uso no tratamento de rinite, por exemplo de rinite alérgica.

20 É ainda provido um composto da invenção para o uso no tratamento de pacientes com doenças de pele, tais que eczema, psoríase, dermatite alérgica, neurodermatite, prurite e/ ou reações de hipersensibilidade.

25 De acordo com um outro aspecto da invenção, é provido o uso de um composto de acordo com a invenção para a manufatura de um medicamento para o tratamento de pacientes com condições inflamatórias e/ ou alérgicas, tais que artrite reumatóide, asma, COPD, alergia e/ ou rinite. Em uma modalidade, a presente invenção provê o uso de um composto da invenção para a manufatura de um medicamento para o tratamento de pacientes com rinite, por exemplo rinite alérgica.

De acordo com ainda um outro aspecto da invenção, é provido

o uso de um composto da invenção para a manufatura de um medicamento para o tratamento de pacientes com doenças de pele, tais que eczema, psoríase, dermatite alérgica, neurodermatite, prurite e/ou reações de hipersensibilidade.

5 Em um outro aspecto alternativo, é provido um método para o tratamento de um paciente humano ou animal com uma condição inflamatória e/ ou alérgica, tal que artrite reumatóide, asma, COPD, alergia e/ ou rinite, cujo método compreende administrar ao referido paciente humano ou animal uma quantidade eficaz de um composto da invenção. Em uma modalidade, é
10 provido um método para o tratamento de um paciente humano ou animal com rinite, por exemplo rinite alérgica, cujo método compreende administrar ao referido paciente humano ou animal uma quantidade eficaz de um composto da invenção.

 Em ainda um outro aspecto alternativo, é provido um método
15 para o tratamento de um paciente humano ou animal com doença de pele, tal que eczema, psoríase, dermatite alérgica, neurodermatite, prurite e/ ou reações de hipersensibilidade, cujo método compreende administrar ao referido paciente humano ou animal uma quantidade eficaz de um composto da invenção.

20 Os compostos da invenção podem ser formulados para a administração em qualquer modo conveniente, e a invenção inclui, portanto também em seu escopo as composições farmacêuticas que compreendem um composto da invenção, junto com, se desejável, em mistura, um ou mais diluentes e/ ou veículos fisiologicamente aceitáveis.

25 Além disso, é provido um processo para a preparação de tais composições farmacêuticas, que compreende a mistura de ingredientes. Uma composição farmacêutica, que compreende um composto da invenção, pode ser preparada por, por exemplo, mistura em temperatura ambiente e sob pressão atmosférica.

As composições farmacêuticas, que compreendem um composto da invenção, podem ser adequadas para a administração tópica (o que inclui a administração epicutânea, inalada, intranasal ou ocular), a administração enteral (que inclui a administração oral ou retal) ou a administração parenteral (tal que através de injeção ou infusão). Os compostos da invenção podem, por exemplo, ser formulados para a administração oral, bucal, sublingual, parenteral, local ou retal ou outra administração local.

As composições farmacêuticas podem estar sob a forma de, por exemplo, soluções ou suspensões (aquosas ou não- aquosas) comprimidos, cápsulas, preparações líquidas orais, pós, grânulos, pastilhas, loções, cremes, ungüentos, géis, espumas, pós reconstituíveis ou supositórios, conforme requerido pela via de administração.

De um modo geral, as composições contendo um composto da invenção podem conter de cerca de 0,1 a cerca de 9%, tal que de cerca de 10 a cerca de 60 %, em peso, com base no peso total da composição, do composto da invenção, dependendo da via de administração. A dose do composto usado no tratamento dos distúrbios acima mencionados irá variar, de um modo usual, de acordo com a seriedade dos distúrbios, o peso do paciente, e outros fatores similares. No entanto, como uma orientação geral, a unidade adequada pode ser de cerca de 0,001 a cerca de 100 mg, por exemplo de cerca de 0,001 a cerca de 1 mg, e tais doses unitárias podem ser administradas mais do que uma vez ao dia, por exemplo duas ou três vezes ao dia. Uma tal terapia pode ser estendida durante várias semanas ou meses.

A administração local, como aqui usada, inclui a administração através de insuflação e inalação. Exemplos de vários tipos de preparações para a administração local incluem ungüentos, loções, cremes, géis, espumas, preparações para o fornecimento através de adesivos transdérmicos, pós, pulverizações, aerossóis, cápsulas ou cartuchos para o uso

em um dispositivo de inalação ou de insuflação ou gotas (por exemplo, gotas oculares ou gotas nasais), soluções/suspensões para a nebulização, supositórios, pessários, enemas de retenção e comprimidos ou pelotas mastigáveis ou sugáveis (por exemplo, para o tratamento de úlceras aftosas) ou preparações de lipossoma ou microencapsulação.

A proporção do composto ativo da invenção nas composições locais de acordo com a invenção depende do tipo preciso de composição a ser preparada, e da via de administração, mas deverá estar, de um modo geral, dentro da faixa de 0,001 a 10 %, em peso, com base no peso total da composição. De um modo geral, para a maior parte dos tipos de preparações, a proporção usada deverá estar dentro da faixa de a partir de 0,005 a 1 %, por exemplo de 0,01 a 1%, tal que de 0,01 a 0,5%, em peso, com base no peso total da composição. No entanto, em pós para a inalação ou a inalação, a proporção suada deverá estar, normalmente, dentro da faixa de a partir de 0,1 a 5%, em peso, com base no peso total da composição.

Em uma modalidade, as composições farmacêuticas, que compreendem um composto da invenção, podem ser adequadas para a administração tópica, por exemplo para a administração intranasal ou inalada. A administração inalada envolve a administração tópica ao pulmão, tal que através de aerossol ou uma composição em pó seco.

De um modo geral, as composições, adequadas para a administração intranasal ou inalada, podem ser formuladas, de um modo conveniente, sob a forma de aerossóis, soluções, suspensões, gotas, géis ou pó secos, de um modo opcional com um ou mais diluentes e/ou veículos fisiologicamente aceitáveis, tais que veículos aquosos ou não- aquosos, agentes de espessamento, agentes de ajuste de isotonicidade, antioxidantes e/ou conservantes.

No caso de composições, adequadas para a administração intranasal ou inalada, o composto da invenção pode estar em uma forma

reduzida de tamanho de partícula preparada, por exemplo, através de micronização e moagem. De um modo geral, o composto com tamanho reduzido (por exemplo, micronizado) pode ser definido por um valor D_{50} de cerca de 0,5 a cerca de 10 microns (por exemplo, conforme medido usando difração a laser).

Em uma modalidade, as composições farmacêuticas, que compreendem um composto da invenção, são adequadas para a administração intranasal. Por exemplo, os compostos da invenção podem ser formulados para o uso intranasal em seres humanos, seja como uma composição de soluções ou uma composição de suspensão, por exemplo como uma composição de solução, tal que uma composição de solução aquosa.

Um regime de dosagem adequado para uma composição intranasal pode ser aquele em que o paciente inale lentamente através do nariz, subseqüentemente a que a cavidade nasal tenha sido limpa. Durante a inalação, a composição pode ser administrada a uma narina, ao mesmo tempo em que a outra é manualmente comprimida. O procedimento pode ser então repetido para a outra narina. De um modo geral, uma ou duas pulverizações por narina podem ser administradas através do procedimento acima, até duas ou três vezes, a cada dia. Em uma modalidade, as composições intranasais, que compreendem um composto da invenção, são adequadas para a administração uma vez ao dia. De um modo típico, cada pulverização à narina pode fornecer de cerca de 25 a cerca de 100 μ l de composição intranasal. Além disso, de um modo geral, cada pulverização à narina pode fornecer de cerca de 1 a cerca de 100 μ g, por exemplo de cerca de 1 a cerca de 50 μ g, do composto da invenção.

As composições intranasais, que compreendem um composto da invenção, podem permitir com que o composto seja fornecido a todas as áreas das cavidades nasais (o tecido alvo) e além disso, podem permitir com que o composto permaneça em contato com o tecido alvo durante períodos de

tempo mais longos. As composições que compreendem um composto da invenção, adequadas para a administração intranasal, podem opcionalmente conter um ou mais agentes de suspensão, um ou mais conservantes, um ou mais agentes de umectação e/ ou um ou mais agentes de ajuste de isotonicidade, tal como desejado. As composições adequadas para a administração intranasal podem opcionalmente ainda conter outros excipientes, tais que antioxidantes (por exemplo, metabissulfito de sódio), agentes de mascaramento do sabor (por exemplo, mentol) e agentes adoçantes (por exemplo, dextrose, glicerol, sacarina e/ ou sorbitol). Excipientes, que podem ser empregados em composições intranasais incluem, por exemplo, xilitol, sorbato de potássio, EDTA, citrato de sódio, ácido cítrico, polissorbato 80 e Avicel CL 611.

O agente de suspensão, se incluído, deverá estar presente na composição intranasal, de um modo típico, em uma quantidade de entre cerca de 0,1 e 5%, tal que entre cerca de 1,5 e 2,4%, em peso, com base no peso total da composição. Exemplos de agentes de suspensão incluem Avicel, carboximetil celulose, veegum, tragacanto, bentonita, metil celulose e polietileno glicóis, por exemplo celulose microcristalina ou carbóxi metil celulose sódica. Os agentes de suspensão podem ser também incluídos em, por exemplo, composições adequadas para a administração inalada, ocular ou oral, conforme apropriado.

Para propósitos de estabilidade, as composições intranasais, que compreendem um composto da invenção, podem ser protegidas contra a contaminação microbiana ou fúngica e o crescimento através da inclusão de um conservante. Exemplos de agentes antimicrobianos ou conservantes farmacologicamente aceitáveis incluem os compostos de amônio quaternários (por exemplo, cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio, cetrimida e cloreto de cetil piridínio), agentes mercuriais (por exemplo, nitrato fenil mercúrico, acetato fenil mercúrico e timerosal), agentes alcoólicos (por

exemplo, clorobutanol, álcool feniletilico e álcool benzílico), ésteres antibacterianos (por exemplo, ésteres do ácido para- hidroxibenzóico), agentes de quelação, tais que o edetato dissódico (EDTA) e outros agentes antimicrobianos, tais que clorexidina, clorocresol, ácido sóbico e os seus sais (tais que sorbato de potássio) e polimixina. Exemplos de agentes antifúngicos farmaceuticamente aceitáveis ou conservantes podem incluir o benzoato de sódio. Em uma modalidade, é provida uma composição farmacêutica, que compreende um composto da invenção, que está isento de cloreto de benzalcônio. O conservante, se incluído, pode estar presente em uma quantidade de entre cerca de 0,001 e cerca de 1 %, tal que de cerca de 0,015%, em peso, com base no peso da composição. Podem ser incluídos na composição conservantes adequados para outras vias de administração, conforme apropriado.

As composições, que contêm um medicamento suspenso, podem incluir um agente de umectação farmaceuticamente aceitável, que funcione de modo a umectar as partículas do medicamento, de modo a facilitar a dispersão do mesmo na fase aquosa da composição. De um modo típico, a quantidade de agente de umectação usada não irá causar a formação de espuma da dispersão durante a mistura. Exemplos de agentes de umectação incluem álcoois graxos, ésteres e éteres, tais que polioxietileno (20) monooleato de sorbitano (polissorbato 80). O agente de umectação pode estar presente na composição em uma quantidade de entre cerca de 0,001 e cerca de 1%, por exemplo, de entre cerca de 0,005% e cerca de 1%, em peso, com base no peso total da composição. Os agentes de umectação podem ser incluídos em composições adequadas para outras vias de administração, por exemplo para a administração inalada ou ocular, conforme apropriado.

Um agente de ajuste de isotonicidade podem ser incluído, de modo a alcançar a isotonicidade com os fluidos corpóreos, por exemplo, os fluidos da cavidade nasal, resultando em níveis reduzidos de irritação.

Exemplos de agentes de ajuste de isotonicidade incluem cloreto de sódio, dextrose, xilitol e cloreto de cálcio. Um agente de isotonicidade pode ser incluído na composição em uma quantidade de entre cerca de 0,1 a 10%, tal que de cerca de 4,5 %, em peso, com base no peso total da composição. Os

5 agentes de ajuste de isotonicidade podem ser também incluídos em, por exemplo, composições adequadas para as formas de administração inalada, ocular, oral e parenteral, conforme apropriado.

Além disso, as composições intranasais podem ser tamponadas através da adição de agentes de tamponamento adequados, tais que citrato de

10 sódio, ácido cítrico, fosfatos, tais que fosfato dissódico (por exemplo, dodecaidrato, heptaidrato, diidrato e formas anidras) ou fosfato de sódio e misturas dos mesmos. Os agentes de tamponamento podem ser também incluídos em composições adequadas para outras vias de administração, conforme apropriado.

15 As composições para a administração tópica ao nariz, por exemplo, para o tratamento de rinite, incluem as composições em aerossol pressurizadas e as composições aquosas administradas ao nariz através de bomba pressurizada. Em uma modalidade, a presente invenção abrange composições, que são não- pressurizadas e adaptadas para serem

20 administradas, de um modo tópico, à cavidade nasal. As composições adequadas contêm água como o diluente ou veículo para este propósito. As composições aquosas para a administração ao pulmão ou ao nariz podem ser providas com excipientes convencionais, tais que agentes de tamponamento, agentes de modificação de tonicidade, e os similares. As composições aquosas

25 podem ser também administradas ao nariz através de nebulização.

Os compostos da invenção podem ser também formulados como uma composição fluida para o fornecimento a partir de um distribuidor de fluido, por exemplo um distribuidor de fluido tendo um bocal de distribuição ou um orifício de distribuição, através do qual uma dose medida

da composição de fluido é distribuída mediante a aplicação de força aplicada pelo usuário a um mecanismo de bomba do distribuidor de fluido. Tais distribuidores de fluido são providos, de um modo geral, com um reservatório de doses medidas múltiplas da composição de fluido, as doses podendo ser

5 distribuídas mediante atuações da bomba seqüenciais. O bocal ou orifício de distribuição pode ser configurado para a inserção nas narinas do usuário para a distribuição da pulverização do composição de fluido ao interior da cavidade nasal. Um distribuidor de fluido do tipo acima mencionado é descrito e ilustrado na WO 05/044354, cujo conteúdo total é aqui incorporado

10 a este, a título referencial. O distribuidor possui um alojamento, que abriga um dispositivo de descarga de fluido tendo uma bomba de compressão montada sobre um recipiente, de modo a conter uma composição de fluido. O alojamento possui pelo menos uma alavanca lateral operável por dedo, que pode ser movida para dentro com relação ao alojamento, para o came do

15 recipiente, para cima, no alojamento, de modo a causar com que a bomba seja comprimida e que uma dose medida da composição seja bombeada para fora de uma haste da bomba, através de um bocal nasal do alojamento. Em uma modalidade, o distribuidor de fluido de tipo genérico é ilustrado nas Figuras 30-40 da WO 05/044354.

20 As composições de pulverização podem, por exemplo, ser formuladas como soluções aquosas ou suspensões ou como aerossóis, distribuídos a partir de embalagens pressurizadas, tais que um inalador de dose medida, com o uso de um propelente liquefeito adequado. As composições em aerossol, adequadas para a inalação, podem ser ou uma

25 suspensão ou uma solução, e contêm, de um modo geral, um composto da fórmula (I) e um propelente adequado, tal que um fluorocarbono ou um clorofluorocarbono contendo hidrogênio ou misturas dos mesmos, em particular hidrofluoroalcanos, em especial 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro- n-propano, ou uma mistura dos mesmos. A

composição de aerossol pode conter, de um modo opcional, excipientes de formulação adicionais, bem conhecidos na arte, tais que tensoativos, por exemplo ácido oléico, lecitina ou um ácido oligoláctico, ou um derivado, por exemplo como descrito na WO 9421229 e na WO 98/ 34596, e cossolventes, por exemplo, etanol.

É assim provido como um aspecto adicional da invenção uma Composição farmacêutica em aerossol, que compreende um composto da invenção e um fluorocarbono ou um clorofluorocarbono contendo hidrogênio como propelente, de modo opcional em combinação com um tensoativo e/ ou um cossolvente.

De acordo com um outro aspecto da invenção, é provida uma Composição farmacêutica em aerossol, em que o propelente é selecionado a partir de 1,1,1, 2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3- heptafluoro-n- propano, e misturas dos mesmos.

As composições da invenção podem ser tamponadas através da adição de agentes de tamponamento adequados.

As composições em aerossol podem ser apresentadas em quantidades únicas ou em várias doses, em forma estéril em um recipiente vedado, que pode assumir a forma de um cartucho ou de um dispositivo de reposição, para o uso com um dispositivo ou inalador de atomização. De um modo alternativo, o recipiente vedado pode ser um dispositivo de distribuição unitário, tal que um inalador nasal de dose única ou um distribuidor de aerossol ajustado com uma válvula medidora (inalador de dose medida), que se destina ao descarte, uma vez que o conteúdo do recipiente tenha sido exaurido.

As cápsulas e os cartuchos para o uso em um inalador ou insuflador de, por exemplo, gelatina, podem ser formuladas contendo uma mistura de pó para a inalação de um composto da invenção e uma base de pó adequada, tal que lactose ou amido. Cada cápsula ou cartucho pode, de um

modo geral, conter de 20 µg a 10 mg do composto da fórmula (I). Em alternativa, o composto da invenção pode ser apresentado sem excipientes, tais que lactose.

De um modo opcional, em particular para composições inaláveis de pó seco, uma composição adequada para a administração inalada pode ser incorporada em uma pluralidade de recipientes de dose vedados (por exemplo, contendo a composição de pó seco) montados originalmente em uma tira ou fita, no interior de um dispositivo de inalação adequado. O recipiente pode ser rompido ou pode ser aberto por destacamento mediante demanda e a dose, por exemplo, da composição de pó seco pode ser administrada através de inalação, através de um dispositivo tal que o dispositivo DISKUS™, comercializado por GlaxoSmithKline. O dispositivo de inalação DISKUS™ é, por exemplo, descrito na GB 2242134^A, e em um tal dispositivo, pelo menos um recipiente para a composição em forma de pó (o recipiente ou recipientes consistindo preferivelmente de uma pluralidade de recipientes de dose vedados, montados longitudinalmente em uma tira ou fita) é definido entre dois membros fixados, de um modo destacável, um ao outro; o dispositivo compreende: um meio para definir uma estação de abertura para abrir o recipiente; e uma saída, em comunicação com o recipiente aberto, através da qual um usuário pode inalar a composição, em forma de pó, a partir do recipiente aberto.

As composições em aerossol são dispostas, de um modo preferido, de tal modo que cada dose medida ou “puff” do aerossol contenha de 20 µg a 10 mg, de modo preferido de 20 µg a 2000 µg, de um modo mais preferido de 20 µg a 500 µg de um composto da fórmula (I). A administração pode ser efetuada uma vez ao dia ou várias vezes ao dia, por exemplo 2, 3, 4 ou 8 vezes, fornecendo, por exemplo, 1, 2 ou 3 doses a cada vez. A dose diária total com um aerossol deverá estar em uma faixa de 100 µg a 10 mg, de modo preferido de 200 µg a 2000 µg. A dose diária total e a dose medida,

fornecidas pelas cápsulas e cartuchos em um dispositivo de inalação ou de insuflação será, de um modo geral, o dobro daquela fornecida no caso de composições em aerossol.

5 No caso de composições em aerossol em suspensão, o tamanho de partícula da droga em partículas (por exemplo, micronizada) deverá ser tal a permitir a inalação substancialmente de toda a droga ao interior dos pulmões, mediante a administração da composição de aerossol e deverá ser, deste modo, inferior a 100 microns, de modo desejável inferior a 20 microns, e de modo particular na faixa de a partir de 1 a 10 microns, tal
10 que de 1 a 5 microns, de modo mais preferido de 2 a 3 microns.

As composições da invenção podem ser preparadas através da dispersão ou dissolução do medicamento e de um composto da invenção no propelente selecionado, em um recipiente apropriado, por exemplo mediante o auxílio de um tratamento sônico ou de um misturador de alto cisalhamento.
15 O processo é executado, de um modo desejável, sob condições de umidade controladas.

A estabilidade química e física e aceitabilidade farmacêutica das composições em aerossol de acordo com a invenção podem ser determinadas através de técnicas bem conhecidas daqueles versados na arte.
20 Deste modo, por exemplo, a estabilidade química dos componentes pode ser determinada através de um ensaio de HPLC, por exemplo, após o armazenamento prolongado do produto. Os dados de estabilidade física podem ser obtidos a partir de outras técnicas analíticas convencionais, tais que, por exemplo, através de teste de vazamento, através de ensaio de
25 distribuição de válvula (pesos de carga médios por atuação), através de ensaio de reprodutibilidade de dose (ingrediente ativo por atuação) e análise de distribuição de pulverização.

A estabilidade das composições em aerossol em suspensão de acordo com a invenção pode ser medida através de técnicas convencionais,

por exemplo, através da medição da distribuição do tamanho de floculação, usando um instrumento de dispersão de luz retroativo ou através da medição da distribuição do tamanho de partícula através de impacto de cascata ou através do processo analítico de “impingidor duplo”. Como aqui usado, a

5 referência ao ensaio de “impingidor duplo” significa a “Determinação da deposição da dose emitida em inalações pressurizadas usando o aparelho A”, tal como definido nas Farmacopéia Britânica 1988, páginas A204- 207, Apêndice XVII C. Tais técnicas permitem com que a “fração respirável” das composições em aerossol seja calculada. Um método usado para calcular a

10 “fração respirável” é através de referência à “fração de partícula fina”, que é a quantidade de ingrediente ativo coletada na câmara de impingimento inferior, por atuação, expressa como um percentual da quantidade total de ingrediente ativo fornecida por acionamento, usando o método de impingidor duplo acima descrito.

15 O termo “inalador de dose medida” ou MDI significa uma unidade que compreende uma lata, uma tampa fixa que cobre a lata e uma válvula de medição da composição situada na tampa. O sistema de MDI inclui um dispositivo de canalização adequado. Dispositivos de canalização adequados compreendem, por exemplo, um acionador de válvula e uma

20 passagem cônica ou cilíndrica, através da qual o medicamento pode ser distribuído a partir da lata enchida, através de uma válvula dosadora, ao nariz ou à boca de um paciente, tal que um acionador de bocal.

As latas de MDI compreendem, de um modo geral, um recipiente capaz de resistir à pressão de vapor do propelente usado, tal que

25 uma garrafa plástica ou revestida com plástico ou, de modo preferido, uma lata metálica, por exemplo de alumínio ou de uma liga do mesmo, que pode, de um modo opcional, ser anodizada, revestida com laca e/ ou revestida com plástico (por exemplo incorporada a este pela referência WO 96/ 32099, em que parte ou todas as superfícies internas são revestidas com um ou mais

polímeros de fluorocarbono, opcionalmente em combinação com um ou mais polímeros não- fluorocarbono), cujo recipiente é fechado com uma válvula dosadora. A tampa pode ser fixada sobre a lata através de soldagem ultrasônica, ajuste de rosca ou frisamento. Os MDIs aqui ensinados podem ser preparados através dos métodos da arte (vide, por exemplo, Byron, acima e WO 96/ 32 099). De modo preferido, a lata é enchida com um conjunto de tampa, em que uma válvula dosadora da droga é situada na tampa, e a referida tampa é frisada em posição.

Em uma modalidade da invenção, a superfície interna metálica da lata é revestida com um fluoropolímero, de um modo preferido misturado com um não- fluoropolímero. Em uma outra modalidade da invenção, a superfície interna metálica da lata é revestida com uma mistura de polímero de politetrafluoroetileno (PTFE) e poliétersulfona (PES). Em uma outra modalidade da invenção, a totalidade da superfície interna metálica da lata é revestida com uma mistura de polímero de politetrafluoroetileno (PTFE) e poliéter sulfona (PES).

As válvulas dosadoras são projetadas para distribuir uma quantidade dosada da composição, a cada acionamento, e incorporam uma gaxeta, de modo a prevenir o vazamento de propelente através da válvula. A gaxeta pode compreender qualquer material elastomérico adequado, tal que, por exemplo, polietileno de baixa densidade, clorobutila, bromobutila, EPDM, borrachas de butadieno- acrilonitrila preta e branca, borracha de butila e neopreno. Válvulas adequadas estão comercialmente disponíveis a partir de fabricantes bem conhecidos na indústria de aerossol, por exemplo, de Valois, França (por exemplo, DF10, DF 30, DF 60), Bepak plc, UK (por exemplo, BK 300, BK 357) e 3M- Neotechnic Ltd., UK, (por exemplo, Spraymister™).

Em várias modalidades, os MDIs podem ser também usados em conjunção com outras estruturas, tais que, sem limitação, pacotes de embalagem para armazenar e conter os MDIs, incluindo aqueles descritos nas

Patentes US N^{os}. 6.119.853; 6.179.118; 6.315.112; 6.352.152; 6.390.291; e 6.679.374, assim como as unidades de contagem de dose, tais que, mas não limitadas, àquelas descritas nas Patentes US N^{os} 6. 360.739 e 6.431.168.

Métodos e maquinaria de manufatura em grande escala
5 convencionais são bem conhecidos daqueles versados na arte da manufatura de aerossol farmacêutico e podem ser empregados para a preparação de bateladas em larga escala para a produção comercial de latas cheias. Deste modo, por exemplo, em um método de manufatura em massa para a
10 preparação de aerossol em suspensão, uma válvula dosadora é frisada sobre uma lata de alumínio, de modo a formar uma lata vazia. O medicamento em partículas é adicionado a um vaso de carga e propelente liquefeito, junto com os excipientes opcionais, é enchido por pressão através do vaso de carga, ao interior de um vaso de manufatura. A suspensão da droga é misturada antes da recirculação a uma máquina de enchimento e uma alíquota da suspensão da
15 droga é então enchida através da válvula dosadora ao interior da lata. Em um exemplo de método de manufatura em massa para a preparação de composições em aerossol em solução, uma válvula dosadora é frisada sobre uma lata de alumínio, de modo a formar uma lata vazia. O propelente liquefeito, junto com os excipientes opcionais e o medicamento dissolvido é
20 enchido por pressão através do vaso de carga, ao interior de um vaso de manufatura.

Em um processo alternativo, uma alíquota da composição
liquefeita é adicionada a uma lata aberta, sob condições que são
suficientemente frias, de modo a assegurar que a composição não seja
25 vaporizada, e então uma válvula dosadora é frisada sobre a lata.

De um modo típico, em bateladas preparadas para o uso farmacêutico, cada lata enchida tem o seu peso verificado, é codificada com um número de lote e é acondicionada em uma bandeja para o armazenamento, antes do teste de liberação.

Preparações tópicas podem ser administradas através de uma ou mais aplicações por dia à área afetada; sobre áreas de pele, podem ser usados, de um modo vantajoso, adesivos oclusivos. A distribuição contínua ou prolongada pode ser alcançada através de um sistema de reservatório adesivo

Ungüentos, cremes (por exemplo, uma composição óleo- em- água ou água- em- óleo, tal que uma emulsão) e géis, podem, por exemplo, ser formulados com uma base aquosa ou oleosa, com a adição de um agentes de espessamento e/ ou de gelação e/ ou solventes. Tais bases podem, deste modo, por exemplo, incluir água e/ ou um óleo, tal que parafina líquida ou um óleo vegetal, tal que óleo de amendoim ou óleo de rícino, ou um solvente, tal que polietileno glicol. Os agentes de espessamento, que podem ser usados de acordo com a natureza da base, incluem parafina mole, estearato de alumínio, álcool cetosteárilico, polietileno glicóis, gordura de lã, cera de abelhas, carboxipolimetileno e derivados de celulose, e/ ou monoestearato de glicerila e/ ou agentes de emulsificação não- iônicos. As preparações tópicas podem também conter um ou mais agentes de solubilização e/ ou agentes de aumento de penetração na pele e/ ou tensoativos e/ ou fragrâncias e/ ou conservantes e/ ou agentes de emulsificação.

As loções podem ser formuladas com uma base aquosa ou oleosa e deverão conter, de um modo geral, um ou mais agentes de emulsificação, agentes de estabilização, agentes de dispersão, agentes de suspensão ou agentes de espessamento.

Os pós para a aplicação externa podem ser formados com o auxílio de qualquer base de pó adequada, por exemplo, talco, lactose ou amido. As gotas podem ser formuladas com uma base aquosa ou não- aquosa, que também compreende um ou mais agentes de dispersão, agentes de solubilização, agentes de suspensão ou conservantes.

Em uma modalidade, é provida uma composição farmacêutica,

que compreende um composto da invenção que seja adequado para a administração ocular. Tais composições podem, de um modo opcional, conter um ou mais agentes de suspensão, um ou mais conservantes, um ou mais agente de umectação/ lubrificação e/ ou um ou mais agentes de ajuste de isotonicidade. Exemplos de agentes de umectação/ lubrificação oftálmicos podem incluir derivados de celulose, dextrano 70, gelatina, polióis líquidos, álcool polivinílico e povidona, tais que derivados de celulose e polióis.

Para a administração interna, os compostos de acordo com a invenção podem, por exemplo, ser formulados de um modo convencional para a administração oral, nasal, parenteral ou retal. As composições para a administração oral incluem xaropes, elixires, pós, grânulos, comprimidos e cápsulas, que contêm, de um modo típico, excipientes convencionais, tais que agentes de ligação, cargas, lubrificantes, agentes de desintegração, agentes de umectação, agentes de suspensão, agentes de emulsificação, conservantes, sais de tamponamento, aromatizantes, agentes de coloração e/ ou adoçamento, conforme apropriado. Formas unitárias de dosagem podem ser preferidas.

Os compostos da invenção podem, de um modo geral, ser fornecidos através da administração interna nos casos em que seja indicada a terapia de agonista de receptor de glicocorticóide sistêmica.

Composições revestidas entericamente ou de liberação lenta podem ser vantajosas, de modo particular para o tratamento de distúrbios intestinais inflamatórios.

Formas de dosagem unitária fluidas para a administração parenteral podem ser preparadas usando um composto da invenção e um veículo estéril, que pode ser de base aquosa ou de base oleosa. O composto, dependendo do veículo e da concentração usados, pode ser ou suspenso ou dissolvido no veículo. No preparo de soluções, o composto da invenção pode ser dissolvido para a injeção e esterilizado por um filtro, antes de ser enchido ao interior de um frasco ou ampola adequado e vedação. De um modo

opcional, adjuvantes, tais que agentes de tamponamento, conservantes, e anestésicos locais podem ser congelados após o enchimento ao interior do frasco, e a água removida sob vácuo. A composição parenteral liofilizada pode ser reconstituída com um solvente adequado, justo antes da administração. As suspensões parenterais podem ser preparadas substancialmente do mesmo modo, exceto que o composto é suspenso no veículo em vez de ser dissolvido, e a esterilização não pode ser efetuada através de filtração. O composto pode ser esterilizado através de exposição a óxido de etileno, antes da suspensão em um veículo estéril. Um tensoativo ou agente de umectação pode ser incluído na composição, de modo a facilitar a distribuição uniforme do composto.

Em algumas modalidades, os compostos da invenção podem ser formulados para a administração oral. Em outras modalidades, os compostos da invenção podem ser formulados para a administração inalada. Em modalidades adicionais, os compostos da invenção podem ser formulados para a administração intranasal.

Os compostos e as composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem ser usados em combinação com ou incluir um ou mais outros agentes terapêuticos, por exemplo selecionados a partir de agentes antiinflamatórios, agentes anticolinérgicos (em particular um antagonista de receptor M_1 / M_2 / M_3), agonistas de β_2 - adrenoceptor, agentes anti-infecciosos, tais que antibióticos ou antivirais, ou anti-histaminas. A invenção provê assim, em um aspecto adicional, uma combinação que compreende um composto da fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato ou derivado fisiologicamente funcional do mesmo, junto com um ou mais outros agentes terapeuticamente ativos, por exemplo selecionados a partir de um agente antiinflamatório, tal que um corticoesteróide ou um NSAID, um agente anticolinérgico, um agonista do adrenoceptor β_2 , um agente anti-infeccioso, tal que um antibiótico ou um

antiviral, ou uma anti-histamina. Uma modalidade da invenção abrange combinações, que compreendem um composto da invenção junto com um agonista do adrenoceptor β_2 , um agente anti-infeccioso, tais que um antibiótico ou um antiviral, ou uma anti-histamina. Uma modalidade da invenção abrange combinações, que compreendem um composto da invenção junto com um agonista do adrenoceptor β_2 , e/ ou um anticolinérgico, e/ ou um inibidor de PDE- 4, e/ ou uma anti-histamina.

Uma modalidade da invenção abrange combinações, que compreendem um ou dois outros agentes terapêuticos.

Será evidente para aquele versado na arte, quando apropriado, que outro (s) ingrediente(s) terapêutico(s) podem ser usados sob a forma de sais, por exemplo como sais de metal alcalino ou de amina ou como sais de adição de ácido, ou prodrugas, ou como ésteres, por exemplo ésteres alquílicos inferiores, ou como solvatos, por exemplo hidratos, de modo a otimizar a atividade e/ ou a estabilidade e/ ou as características físicas, tais que a solubilidade, do ingrediente terapêutico. Será também evidente que, quando apropriado, os ingredientes terapêuticos podem ser usados em uma forma opticamente pura.

Em uma modalidade, a invenção abrange uma combinação, que compreende um composto da invenção junto com um agonista do adrenoceptor β_2 .

Exemplos de agonistas do adrenoceptor β_2 incluem salmeterol (por exemplo, com o racemato ou como um enantiômero único, tal que o enantiômero R), salbutamol (por exemplo, como o racemato ou como um enantiômero único, tal que o enantiômero R), formoterol (por exemplo como o racemato ou o diastereômero único, tal que o R,R –diastereômero), salmefamol, fenoterol, carmoterol, etanterol, naminterol, clenbuterol, pirbuterol, flerobuterol, reproterol, bambuterol, indacaterol ou terbutalina e sais dos mesmos, por exemplo o sal de xinafoato (1-hidróxi-2-

naftalenocarboxilato) de salmeterol, o sal de sulfato da base livre de salmbutamol ou o sal de fumarato de formoterol. Em uma modalidade, os agonistas do adrenoceptor β_2 são agonistas do adrenoceptor β_2 de longa ação, por exemplo os compostos que proporcionam a broncodilatação eficaz durante cerca de 12 horas, ou mais longa.

Exemplos de agonistas do adrenoceptor β_2 podem incluir aqueles descritos em: WO 02/ 066422A, WO 02/070490, WO 02/ 076933, WO 03/ 024439, WO 03/ 072539, WO 03/ 091204, WO 04/ 016578, WO 04/ 022547, WO 04/ 037807, WO 04/ 037773, WO 04 / 037768, WO 04/ 039762, WO 04/ 039766, WO 01/ 42193 e WO 03/ 042160.

Exemplos de agonistas do adrenoceptor β_2 incluem:

3-(4-{[6-({2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil) fenil]etil}amino)hexil] oxi}butil) benzenossulfonamida;

3-(3- {[7-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-hidroximetil) fenil] etil}- amino) heptil] oxi} propil) benzenossulfonamida;

4-{ (1R)-2-[(6-{2- [(2,6- diclorobenzil) oxi] etóxi } hexil) amino]-1- hidroxietil} -2- (hidroximetil) fenol;

4-{(1 R)-2-[(6-{4-[3-(ciclopentilsulfonil) fenil] butóxi} hexil) amino]-1- hidroxietil}-2- (hidroxiumetil) fenol;

N-[2-hidroxil-5-[(1 R)-1-hidróxi-2-[[2- 4- [(2 R)-2-hidróxi-2-eniletil] amino] fenil] etil] amino] etil] fenil] foramida,

N-2{2-[4-(3-fenil-4-metoxifenil)aminofenil]etil}-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2(1H)-quinolinon-5-il) etilamina, e

5-[(R)-2-(2-{4-[4- (2-amino-2-metil-propóxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8- hidróxi-1H- quinolin-2-ona, e sais dos mesmos.

O agonista do adrenoceptor β_2 pode estar sob a forma de um sal, formado com um ácido farmacologicamente aceitável, selecionado a partir do ácido sulfúrico, clorídrico, fumárico, hidroxinaftóico (por exemplo 1- ou

3-hidróxi-2-naftóico), cinâmico, cinâmico substituído, trifenilacético, sulfâmico, naftalenoacrílico, benzóico, 4-metoxibenzóico, 2- ou 4-hidroxibenzóico, 4-clorobenzóico e 4- fenilbenzóico.

Agentes antiinflamatórios adequados incluem os corticoesteróides. Exemplos de corticoesteróides, que podem ser usados em combinação com os compostos da invenção, são aqueles corticoesteróides oral e inalados e suas prodrogas que possuem atividade antiinflamatória. Exemplos incluem metil prednisolona, prednisolona, dexametasona, propionato de fluticasona, éster S-fluorometílico do ácido 6 α , 9 α -difloro-11 β -hidróxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-triazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotiólico, éster S-fluorometílico do ácido 6 α , 9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil) oxi] -11 β - hidróxi -16 α - metil—3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotiólico (furoato de fluticasona), éster S- (2- oxo-tetraidro- furan- 3S-il) do ácido 6 α , 9 α -difluoro-11 β -hidróxi- 16 α -metil-3-oxo-17 α - propionilóxi- androsta -1,4- dieno-17 β - carbotiólico, éster S-cianometílico do ácido 6 α , 9 α -difluoro-11 β -hidróxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil) oxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotiólico e éster S- fluorometílico do ácido 6 α , 9 α -difluoro-11 β -hidróxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(1-metilciclopropilcarbonil) oxi-3- oxo- androsta -1,4- dieno - 17 β -carbotiólico, ésteres de beclometasona (por exemplo, o éster de 17- propionato do éster de 17,21- dipropionato), budesonida, flunisolida, ésteres de mometasona (por exemplo, furoato de mometasona), triamcinolona acetona, rofleponida, ciclesonida, (16 α , 17-[[(R) -cicloexilmetileno] bis (oxi)] - 11 β , 21 – diidróxi- pregna-1,4- dieno- 3,20 – diona), propionato de butixocrt, RPR – 106541, e ST –126. Em uma modalidade, os corticoesteróides incluem propionato de fluticasona, éster S-fluorometílico do ácido 6 α , 9 α -difluoro-11 β -hidróxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -[(4-metil-1,3-tiazol—5- carbonil) oxi]-3-oxo-androsta-1,4- dieno- 17 β - carbotiólico, éster S-fluorometílico do ácido 6 α , 9 α -difluoro-11 β -hidróxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -[(2-furanilcarbonil) oxi]-11 β -

hidróxi-16 α - metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotiólico, éster S-
 cianometílico do ácido 6 α , 9 α -difluoro-11 β -hidróxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -
 [2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil) oxi-androsta-1,4-dieno-17 β -
 carbotiólico, éster S-fluorometílico do ácido 6 α , 9 α -difluoro-11 β -hidróxi-16 α -
 5 metil-3-oxo-17 α -(1-metilciclopropilcarbonil) oxi -3-oxo-androsta -1,4-
 dieno-17 β -carbotiólico. Em uma modalidade, o corticoesteróide é o éster S-
 fluorometílico do ácido 6 α , 9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -
 hidróxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno- 17 β - carbotiólico.

Exemplos de corticoesteróides podem incluir aqueles descritos
 10 na WO 02/ 088167, WO 02/ 100879, WO 02/ 12265, WO 02/ 12266, WO 05/
 005451, WO 05/ 005452, WO 06 / 072599 e WO 06/ 072600.

Compostos não- esteroidais, tendo antagonismo de
 glicorticóide, que podem apresentar seletividade para a transrepressão
 mediante transativação e que podem ser usados em terapia combinada,
 15 incluem aqueles abrangidos pelos pedidos de patentes e pelas patentes: WO
 03/ 082827, WO 98 / 54159, WO 04/ 005229, W 04/ 00917, WO 04/ 18429,
 WO 03/ 104195, WO 03/ 08287, WO 03/ 082280, WO03 / 059899, WO 03/
 101932, WO 02/ 02565, WO 01 / 16128, WO 00/ 66590, WO / 03/ 086294,
 WO 04/ 026248, WO 03/ 061651, WO 03/ 08277, WO 06/ 00041, WO
 20 06/000398 e WO 06/ 015870.

Exemplos de agentes antiinflamatórios incluem as drogas
 antiinflamatórias não- esteroidais (NSAIDs).

Exemplos de NSAIDs incluem o cromoglicato de sódio,
 nedocromil sódio, inibidores de fosfodiesterase (PDE) (por exemplo,
 25 treofilina, inibidores de PDE4 ou inibidores de PDE3/ PDE4 mistos),
 antagonistas de leucotrieno, inibidores de síntese de leucotrieno (por exemplo,
 montelukast), inibidores de iNOS, inibidores de triptase e elastase,
 antagonistas de beta-2- integrina e agonistas de receptor de adenosina ou
 antagonistas (por exemplo, antagonistas de adenosina 2a), antagonistas de

citoquina (por exemplo, antagonistas de quemoquina, tais que o antagonista CCR3) ou inibidores da síntese de citoquina, ou inibidores de 5-liposigenase. Um iNOS (inibidor de sintase de óxido nítrico indutível) destina-se, de modo preferido, à administração oral. Inibidores de iNOS adequados incluem aqueles expostos nas WO 93 / 13055, WO 98 / 30537, WO 02/ 50021, WO 95 / 34534 e WO 99/ 62875. Inibidores de CCR3 adequados incluem aqueles expostos na WO 02/ 26722.

Em uma modalidade, a invenção provê uso dos compostos da invenção em combinação com um inibidor de fosfodiesterase 4 (PDE4), por exemplo, no caso de uma composição adaptada para a inalação. O inibidor específico para PDE-4 pode ser qualquer composto, que seja conhecido como capaz de inibir a enzima PDE4 ou que seja verificado como tendo ação como um inibidor de PDE4, e que são apenas inibidores de PDE4, e não compostos que inibem outros membros da família PDE, tais que PDE3 e PDE5, assim como PDE4.

Os compostos incluem o ácido cis-4- ciano-4- (3-ciclopentilóxi- 4- metoxifenil) cicloexan-1- carboxílico, 2- carbometóxi-4- ciano-4-(3-ciclopropilmetóxi-4- difluorometoxifenil) cicloexan-1- ona e cis-[4- ciano-4- (3-ciclopropilmetóxi-4- difluorometoxifenil) cicloexan-1-ol]. Um outro composto é o ácido cis-4- ciano-4- [3- (ciclopentilóxi) -4- metoxifenil] cicloexano-1- carboxílico (também conhecido como cilomilast) e os seus sais, ésteres, prodrugas ou formas físicas, que são descritos na Patente US 5.552.438, emitida em 3 de setembro de 1996; esta patente e os compostos que ela expõe são incorporados a este, em sua totalidade, a título referencial.

Outros compostos incluem AWD- 12-281 de Elbion (Hofgen, N. et al., 15º EFMC Int. Symp. Med. Chem. (6-10 de setembro, Edinburgh) 1998, Resumo Pág. 98; Referência CAS Nº 247584020-9); um derivado de 9-benziladenina, denominado NCS – 613 (INSERM); D-4418 de Chiroscience e Schering-Plough ; um inibidor de benzodiazepina PDE4, identificado como

CI – 1018 (PD – 168787) e atribuído a Pfizer; um derivado de benzodioxol exposto por Kyowa Hakk na WO 99 / 16766 ; K- 34 de Kyowa Hakko; V – 11294 A de Napp (Landells, L. J. et al. Eur. Resp. J. [Annu Cong. Eur. Resp. Soc. (19-23 de setembro, Genebra) 1998] 1998, 12 (Suppl. 28): Resumo P 2393); roflumilast (referência CAS Nº 162401-32-3) e uma ftalazinona (WO 99 /47505, cuja exposição é incorporada a este, a título referencial) de BYk - Gulden; Pumafentrina, (-)-p-[(4aR*, 10bS*) -9-etóxi- 1,2,3,4,4a, 10b-hexaidro-8-metóxi-2-metilbenz [c] [1,6] naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida, que é um inibidor de PDE3 / PDE4 misto, que foi preparado e publicado por Byk- Gulden, agora Altana; linha Arofly sob desenvolvimento por Almiral- prodesfarma ; VM 554 / UM 565 de Vernalis; ou T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, L. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1998, 284 (1): 162) e T2585.

Outros compostos são expostos no pedido de patente internacional publicado WO 04/ 024728, PCT / EP 2003/ 014867 (WO 2004/ 056823) e PCT/ EP 2004 / 005494 (WO 2004/ 103998, por exemplo o Exemplo 399 ou 544 aqui exposto), WO 2005/ 058892, WO 2005/ 090348, WO 2005/ 090353, e WO 2005 / 090354, todos em nome de Glaxo Group Limited.

Exemplos de agentes anticolinérgicos são aqueles compostos, que agem como antagonistas nos receptores muscarínicos, em particular aqueles compostos, que são antagonistas dos receptores M₁ u dos receptores M₃, antagonistas duplos dos receptores M₁/ M₃ ou dos receptores M₂/ M₃ ou pan-antagonistas dos receptores M₁/ M₂/ M₃. Compostos exemplares para a administração através de inalação incluem o ipratrópio (por exemplo, como o brometo, CAS 22254- 24-6, vendido sob a marca Atrovent), oxitrópio (por exemplo, como o brometo, CAS 30286- 75- 0) e tiotrópio (por exemplo, como o brometo, CAS 136310-93-5, vendido sob a marca Spiriva). São também de interesse revatropato (por exemplo, como o hidrobrometo, CAS

262586- 79 – 8) e LAS – 34273, que é exposto na WO 01/ 04118. Compostos exemplares para a administração oral incluem pirenzepina (por exemplo, CAS 28797 – 61- 7), darifenacina (por exemplo, CAS 133099 –04-4, ou CAS 133099-07- 7 para o hidrobrometo, vendido sob nome Enablex) oxibutinina (por exemplo, CAS 5633-20-5, vendido sob a marca Ditropan), terdilina (por exemplo, CAS 15793-40-5), tolterdina (por exemplo, CAS 124937- 51- 5, ou CAS 1249937 – 52- 6 para o tartarato, vendido sob a marca Detrol), otilônio (por exemplo, como o brometo, CAS 26095 – 59-0, vendido sob a marca Spasmomen), cloreto de tróspio (por exemplo, CAS 100405 – 02 – 4) e oslifenacina (por exemplo, CAS 242478 – 37- 1, ou CAS 242478 – 38- 2, ou o succinato também conhecido como YM – 905 e vendido sob a marca Vesicare).

Compostos adicionais são expostos na WO 2005/ 037280, WO 2005/ 046586 e WO 2005/ 104745, incorporados a este a título referencial. As presentes combinações incluem, mas não estão limitadas a:

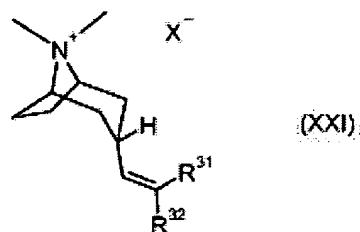
Iodeto de (3-endo)-3-(2,2-di-2- tieniletenil)- 8,8-dimetil-8-azoniabíciclo [3.2.1] octano;

Brometo de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8,8- dimetil-8-azoniabíciclo [3.2.1] octano;

Brometo de 4-[hidróxi (difenil) metil]-1- [2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabíciclo [2.2.2] octano; e

Brometo de (1R, 5S)3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8- metil-8-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-8-azoniabíciclo [3.2.1] octano.

Outros agentes anticolinérgicos incluem os compostos da fórmula (XXI), que são expostos no pedido de patente 60 /487 981:



na qual, a orientação preferida da cadeia alquila ligada a anel tropano é endo;

R^{31} e R^{32} são, independentemente, selecionados a partir do grupo, que consiste de grupos alquila inferiores de cadeia reta ou ramificada tendo, de modo preferido, de 1 a 6 átomos de carbono, grupos cicloalquila tendo de 5 a 6 átomos de carbono, cicloalquila- alquila tendo de 6 a 10 átomos de carbono, 2-tienila, 2-piridila, fenila, fenila substituído por um grupo alquila não tendo mais do que 4 átomos de carbono e fenila substituído por um grupo alcóxi não tendo mais do que 4 átomos de carbono;

X^- representa um ânion associado com a carga positiva do átomo N. X^- pode, mas também não está limitado a, cloreto, brometo, iodeto, sulfato, sulfonato de benzeno e sulfonato de tolueno, incluindo, por exemplo:

Brometo de (3-endo)-3-(2,2-di-2-tieniletênil)-8,8-dimetil-8-azoniabíciclo [3.2.1]octano;

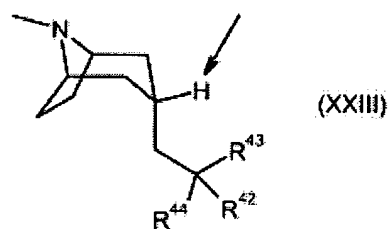
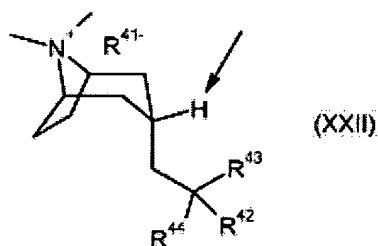
Brometo de (3-endo)-3-(2,2-difeniletênil)- 8,8-dimetil-8-azoniabíciclo[3.2.1]-octano;

Metil benzeno sulfonato de (3-endo)-3-(2,2-difeniletênil)- 8,8-dimetil-8-azoniabíciclo [3.2.1] octano;

Brometo de (3-endo)- 8,8-dimetil-3-[2-fenil-2-(2-tienil) etênil]-8-azoniabíciclo [3.2.1] octano; e/ ou

Brometo de (3-endo)- 8,8-dimetil-3-[2-fenil-2-(2-piridinil) etênil]-8-azoniabíciclo [3.2.1] octano.

Outros agentes anticolinérgicos incluem os compostos da fórmula (XXII) ou (XXIII), que são expostos no pedido de patente US 60 / 511009:



em que:

o átomo de H indicado está na posição exo;

R^{41-} representa um ânion associado com a carga positiva do átomo N; R^{41-} pode, mas não está limitado, a cloreto, brometo, iodeto, sulfato, sulfonato de benzeno e sulfonato de tolueno;

R^{42} e R^{43} são independentemente selecionados a partir do grupo, que consiste de grupos alquila inferiores de cadeia reta ou ramificada (tendo preferivelmente de 1 a 6 átomos de carbono), grupos cicloalquila (tendo de 5 a 6 átomos de carbono), cicloalquila - alquila (tendo de 6 a 10 átomos de carbono), heterocicloalquila (tendo de 5 a 6 átomos de carbono) e N ou O como o heteroátomo, heterocicloalquil- alquila (tendo de 6 a 10 átomos de carbono e N ou O como o heteroátomo, arila, arila opcionalmente substituído, heteroarila, e heteroarila opcionalmente substituído;

R^{44} é selecionado a partir do grupo, que consiste de: alquila (C_{1-6}), cicloalquila (C_{3-12}), heterocicloalquila (C_{3-7}), alquila (C_{1-6}) - cicloalquila (C_{3-12}), alquila (C_{1-6})- heterocicloalquila (C_{3-7}), arila, heteroarila, alquila (C_{1-6})- arila, alquila (C_{1-6}) - heteroarila, - OR^{45} , - CH_2OR^{45} , - CH_2OH , - CN , - CF_3 , - $CH_2O(CO)R^{46}$, - CO_2R^{47} , - CH_2NH_2 , - $CH_2N(R^{47})SO_2R^{45}$, - $SO_2N(R^{47})(R^{48})$, - $CON(R^{47})(R^{48})$, - $CH_2N(R^{48})SO_2(R^{46})$, - $CH_2N(R^{48})CO_2(R^{45})$, - $CH_2N(R^{48})CONH(R^{47})$;

R^{45} é selecionado a partir do grupo, que consiste de: alquila (C_{1-6}), alquila (C_{1-6})cicloalquila (C_{3-12}), alquila (C_{1-6})heterocicloalquila (C_{3-7}), alquila (C_{1-6})-arila, alquila (C_{1-6})-heteroarila;

R^{46} é selecionado a partir do grupo, que consiste de: alquila (C_{1-6}), cicloalquila (C_{3-12}), heterocicloalquila (C_{3-7}), alquila (C_{1-6})-cicloalquila (C_{3-12}), alquila (C_{1-6})- heterocicloalquila (C_{3-7}), arila, heteroarila, alquila (C_{1-6})- arila, alquila (C_{1-6})- heteroarila;

R^{47} e R^{48} são, independentemente, selecionados a partir do grupo, que consiste de H, alquila (C_{1-6}), cicloalquila (C_{3-12}), heterocicloalquila

(C₃₋₇), alquila (C₁₋₆)- cicloalquila (C₃₋₁₂), alquila (C₁₋₆)- heterocicloalquila (C₃₋₇), alquila (C₁₋₆)-arila, alquila (C₁₋₆)- heteroarila, incluindo, por exemplo:

Iodeto de (endo)-3- (2-metóxi-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8- azonia-biciclo [3.2.1] octano;

5 ((endo)-8-metil-8-aza-biciclo [3.2.1] oct-3-il)-2,2-difenil-propionitrila;

(endo)-8-metil-3-(2,2,2-trifenil-etil)-8-aza-biciclo [3.2.1]-octano;

10 3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo [3. 2.1] oct-3-il)-2,2-difenil-propionamida;

Ácido 3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.12] oct-3-il)-2,2-difenil-propiónico;

Iodeto de (endo) -3- (2-ciano-2,2- difenil-etil) -8,8- dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1] octano;

15 Brometo de (endo)-3- (2-ciano-2,2- difenil-etil) -8,8- dimetil-8- azonia- biciclo [3.2.1] octano;

3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo [3.2.1] oct-3-il)-2,2-difenil-propan -1-ol;

20 N-benzil-3-(endo)-8-metil-8-aza-biciclo [3.2.1] oct-3-il) -2,2-difenil- propionamida;

(endo)-3-(2-carbamoil-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo [3.2.1] octano;

1- benzil-3-[3-(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1] oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-uréia;

25 1-etil-3- [3-(endo)-8-metil-8-aza-biciclo [3.2.1] oct -3-il)-2,2-difenil- propil]-uréia;

N-[3-((endo)-8- metil-8-aza-biciclo [3.2.1] oct---3-il)-2,2-difenil- propil]-acetamida;

N-[3-((endo-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1] oct-3-il)-2,2-difenil-

propil] –benzamida;

3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo [3.2.1] oct –3-il) –2,2- di-
tiofen-2-il- propionitrila;

5 Iodeto de (endo)-3-(2-ciano-2,2- di-tiofen-2-il-etil)-8,8-
dimetil-8-azonia-biciclo [3.2.1] octano;

N- [3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-
propil]-benzenossulfonamida;

[3- ((endo)-8-metil-8- aza- biciclo [3.2.1] oct—3-il) –2,2-
difenil- propil]-uréia;

10 N- [3- ((endo-8-metil-8-aza-biciclo [3.2.1] oct –3-il)-2,2-
difenil- propil]- metanossulfonamida; e/ ou

Brometo de (endo)-3-{ 2,2-difenil-3-[(1-fenil-metanoil)-
amino] - propil} – 8,8- dimetil-8- azonia – biciclo [3.2.1 octano.

Compostos adicionais incluem:

15 Iodeto de (endo)-3-(2-metóxi-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-
dimetil-8- azonia- biciclo[3.2.1] octano;

Iodeto de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-
azonia- biciclo [3.2.1] octano;

20 Brometo de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-
azônia- biciclo [3.2.1] octano;

Iodeto de (endo) –3- (2- carbamoil-2,2- difenil- etil) – 8,8-
dimetil-8- azonia- biciclo [3.2.1] octano;

(endo)-3-(2-ciano-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8- dimetil-8-
azonia- biciclo[3.2.1] octano; e/ ou

25 (endo-3-{2,2-difenil-3- [(1-fenil-metanoil)-amino]-propil}-
8,8-dimetil-8-azonia- biciclo[3.2.1] octano.

Exemplos de anti-histamínicos (também referidos como
antagonistas de receptor H1) incluem qualquer um ou mais dos numerosos
antagonistas conhecidos, que inibem os receptores H1, e são seguros para o

uso humano. Os antagonistas de primeira geração incluem os derivados de etanolaminas, etilenodimainas, e alquilaminas, tais que difenilidramina, pirilamina, clemastina, clorfeniramina. Antagonistas de segunda geração, que são não- sedativos, incluem loratidina, desloratidina, terfenadina, astemizol, acrivastina, azelastina, levocetirizina, fexofenadina e cetirizina.

Exemplos de anti-histamínicos incluem loratidina, desloratidina, fexofenadina, cetirizina, levocabastina, olopatadina, amlexanox e epinastina.

Em uma modalidade, a invenção provê uma combinação, que compreende um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, junto com um antagonista de H1. Exemplos de antagonistas de H1 incluem, sem limitação, amlexanox, astemizol, azatadina, azelastina, acristina, bromfeniramina, cetirizina, levocetirizina, efletirizina, clorfeniramina, clemastina, ciclizina, carebastina, ciproheptadina, carbinoxamina, descarboetoxiloratadina, doxilamina, dimetindeno, ebastina, epinastina, efletirizina, fexofenadina, hidroxizina, cetotifeno, loratadina, levocabastina, mizolastina, mequitazina, mianserina, noberastina, meclizina, norastemizol, olopatadina, picumast, pirilamina, prometazina, terfenadina, tripelenamina, temelastina, trimeprazina e triprolidina, em particular cetirizina, levocetirizina, efletirizibina e fexofenadina. Em uma outra modalidade, a invenção provê uma combinação, que compreende um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, junto com um antagonista de H3 (e /ou agonista inverso). Exemplos de antagonistas de H3 incluem, por exemplo, aqueles compostos expostos na WO 2004 / 035556 e na WO 2006/ 045416. Outros antagonistas de receptor de histamina, que podem ser usados em combinação com os compostos da presente invenção, incluem antagonistas (e/ ou agonistas inversos) do receptor H4, por exemplo, os compostos expostos em Jablonowski et al., J. Med. Chem. 46: 3957 - 960 (2003). Em uma outra modalidade, a invenção provê

uma combinação, que compreende um composto da fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, junto com um antagonista de H1/ H3 duplo. Exemplos de antagonistas de H1/ H3 duplos incluem 4-[(4-clorofenil) metil]-2-({ (2 R) -1- [4- (4-{[3-(hexaidro - 1 H- azepin -1-il) propil] oxi } fenil) butil] -2- pirrolidinil}metil)-1-(2H)-ftalazinona ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, como descrito no pedido de prioridade GB 0607839. 8.

A invenção provê deste modo, em um aspecto adicional, uma combinação que compreende um composto da fórmula (I) e/ ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato ou derivado fisiologicamente funcional do mesmo, junto com um inibidor de PDE4.

A invenção provê deste modo, em um aspecto adicional, uma combinação que compreende um composto da fórmula (I) e/ ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato ou derivado fisiologicamente funcional do mesmo, junto com um agonista de adrenorreceptor β_2 .

A invenção provê deste modo, em um aspecto adicional, uma combinação que compreende um composto da fórmula (I) e/ ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, solvato ou derivado fisiologicamente funcional do mesmo, junto com um corticoesteróide.

A invenção provê deste modo, em um aspecto adicional, uma combinação que compreende um composto da fórmula (I) e/ ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, solvato ou derivado fisiologicamente funcional do mesmo, junto com um agonista de GR não- esteroide.

A invenção provê deste modo, em um aspecto adicional, uma combinação que compreende um composto da fórmula (I) e/ ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, solvato ou derivado fisiologicamente funcional do mesmo, junto com um anticolinérgico.

A invenção provê deste modo, em um aspecto adicional, uma combinação que compreende um composto da fórmula (I) e/ ou um sal

farmaceuticamente aceitável do mesmo, solvato ou derivado fisiologicamente funcional do mesmo, junto com um anti-histamínico.

5 A invenção provê deste modo, em um aspecto adicional, uma combinação que compreende um composto da fórmula (I) e/ ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, solvato ou derivado fisiologicamente funcional do mesmo, junto com um inibidor de PDE4 e um agonista de adrenorreceptor β_2 .

10 A invenção provê deste modo, em um aspecto adicional, uma combinação que compreende um composto da fórmula (I) e/ ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, solvato ou derivado fisiologicamente funcional do mesmo, junto com um anticolinérgico e um inibidor de PDE4.

15 Os compostos individuais de tais combinações podem ser administrados, seja de um modo seqüencial ou simultâneo, em composições farmacêuticas separadas ou combinadas. Em uma modalidade, os compostos individuais deverão ser administrados de um modo simultâneo, em uma composição farmacêutica combinada. Doses apropriadas de agentes terapêuticos conhecidos deverão ser prontamente apreciados por aqueles versados na arte.

20 As combinações acima referidas podem ser apresentadas para o uso, de um modo conveniente, sob a forma de uma composição farmacêutica, e, deste modo, composições farmacêuticas, que compreendem uma combinação, como acima definido, junto com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável representam um aspecto adicional da invenção.

25 A invenção provê deste modo, em um aspecto adicional, uma composição farmacêutica que compreende uma combinação de um composto da invenção junto com um outro agente terapeuticamente ativo.

A invenção provê deste modo, em um aspecto adicional, uma composição farmacêutica, que compreende uma combinação de um composto da invenção, junto com um inibidor de PDE4.

A invenção provê deste modo, em um aspecto adicional, uma composição farmacêutica, que compreende uma combinação de um composto da invenção, junto com um agonista de adrenorreceptor β_2 .

5 A invenção provê deste modo, em um aspecto adicional, uma composição farmacêutica, que compreende uma combinação de um composto da invenção, junto com um corticoesteróide.

A invenção provê deste modo, em um aspecto adicional, uma composição farmacêutica, que compreende uma combinação de um composto da invenção, junto com um agonista de GR não-esteroidal.

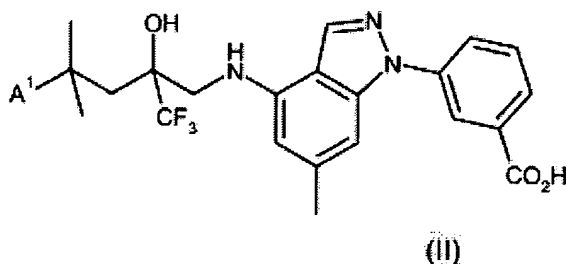
10 A invenção provê deste modo, em um aspecto adicional, uma composição farmacêutica, que compreende uma combinação de um composto da invenção, junto com um anticolinérgico.

15 A invenção provê deste modo, em um aspecto adicional, uma composição farmacêutica, que compreende uma combinação de um composto da invenção, junto com um anti-histamínico.

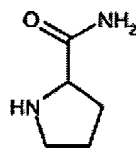
A invenção provê deste modo, em um aspecto adicional, uma composição farmacêutica, que compreende uma combinação de um composto da invenção, junto com um inibidor de PDE4 e um agonista de adrenorreceptor β_2 .

20 A invenção provê deste modo, em um aspecto adicional, uma composição farmacêutica, que compreende uma combinação de um composto da invenção, junto com um anticolinérgico e um inibidor de PDE4.

25 Um processo de acordo com a invenção para a preparação dos compostos de fórmula (I) compreende o acoplamento de um ácido carboxílico da fórmula (II):



em que A^1 é como definido para os compostos de fórmula (I) com uma amina $HN(R^2)C(R^3)(R^4)CONHR^5$ ou

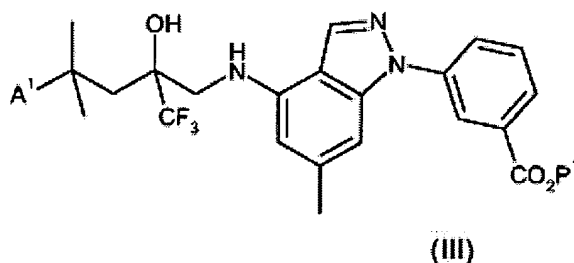


em que R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são como acima definidos para os compostos da fórmula (I).

5 Este acoplamento pode ser conduzido, por exemplo, usando HATU (hexafluorofosfato de O- (7- azabenzotriazol-1-il)-N, N, N', N'-tetrametilurônio), na presença de uma base adequada, tal que N,N-diisopropiletilamina, em um solvente adequado, tal que DMF. O acoplamento pode ser também conduzido usando condições alternativas, convencionais,
10 para a formação de ligação amida, conhecidas na arte.

Os compostos alternativos da fórmula (I) podem ser preparados a partir do ácido carboxílico (II) através de dois acoplamentos amida sequenciais, primeiramente com o aminoácido $HN(R^2)C(R^3)(R^4)CO_2H$ ou D- ou L- prolina, seguido por um segundo acoplamento com R^5-NH_2 , por exemplo amônia, em que R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são como acima definidos
15 para os compostos da fórmula (I).

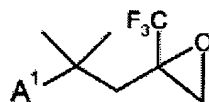
O ácido carboxílico (II) pode ser obtido através de desproteção de um derivado protegido adequado (III):



em que A^1 é como acima definido para os compostos da
20 fórmula (I) e P^1 representa um grupo de proteção éster adequado, por exemplo, um éster benzílico ou um éster metílico. No caso de um grupo de

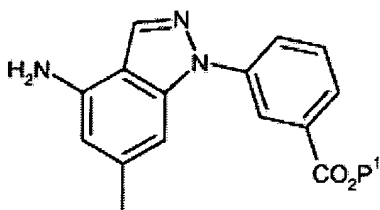
proteção benzila, a desproteção poderia ser conduzida, de um modo conveniente, através de hidrogenólise em paládio sobre carbono em etanol. No caso do grupo de proteção éster metílico, a desproteção pode ser conduzida, de modo conveniente, através de hidrólise de base, usando, por exemplo, hidróxido de sódio ou de potássio, em metanol aquoso. Grupos de proteção alternativos, adequados para o uso de acordo com a presente invenção, são bem conhecidos na arte, e podem ser usados de um modo conveniente. Vide, por exemplo, "Protective groups in organic synthesis" por T. W. Greene e P. G. M. Wuts (John Wiley & Sons 1999) ou "Protecting Groups" por P. J. Kocienski (Georg Thieme Verlag, 1994).

Os intermediários da fórmula (III) podem ser obtidos através da reação de um epóxido da fórmula (IV):



(IV)

em que A¹ é como acima definido para os compostos da fórmula (I), com um 4-amino—1-arylindazol da fórmula (V):



(V)

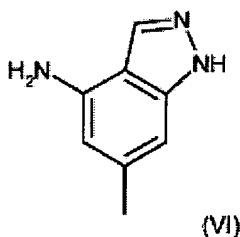
em que P¹ é um grupo de proteção éster, tal como definido acima para os compostos da fórmula (III).

A reação de abertura de epóxido pode ser executada, por exemplo, através do aquecimento do epóxido (IV) e aminoindazol (V) em solução de acetonitrila a 85°C, na presença de triflato de itérbio (III) como catalisador (Synthetic Communications 2003, 33, 2989 – 2994 e Bioorg. Med. Chem. Letters, 2001, 11, 1625 – 1628). O triflato de ítrio (III) pode ser

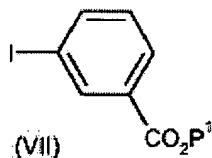
também utilizado como catalisador para esta reação. Outros catalisadores que podem ser usados incluem, por exemplo, triflato de zinco, triflato de escândio, triflato de cobre e ácido trifílico.

O composto da fórmula (IV) em que A¹ representa 5- fluoro-2- metóxi- fenila, é descrito em forma racêmica na WO 04/ 063163 e foi também descrito como enantiômeros separados na US 2005/ 0234250, WO 05/0040145, Bioorg. Med. Chem. Letters. 2006, 16, 654 – 657 e em J. Org. Chem., 2007, 72, 292- 294.

Os compostos da fórmula (V) são novos e constituem um outro aspecto da invenção e podem ser preparados através da reação de 6- metil-1H- indazol-4-amina (VI):



com iodetos de arila da fórmula (VII):

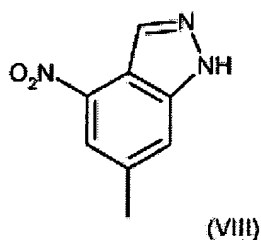


em que P¹ é um grupo de proteção éster, tal como definido para os compostos da fórmula (III).

A reação de (VI) com (VII) pode ser executada na presença de um catalisador de cobre (I), tal que iodeto de cobre (I), e uma base fraca, tal que carbonato de potássio ou fosfato de potássio e um ligante amina, tal que L- prolina, ciclohexanodiamina, N,N- dimetilciclohexanodimina ou N,N- dimetiletilenodiamina, em uma variedade de solventes, incluindo tolueno, dioxano, N,N- dimetilformamida, N,N- dimetilacetamida e sulfóxido de dimetila, em uma temperatura na faixa de 60- 160°C, de um modo mais típico a 110°C. Os procedimentos representativos são relatados na literatura ;

Synthesis 2005, 3, 496- 499, J. Org. Chem., 2004, 69, 5578 – 5587 e J. Am. Chem. Soc., 2001, 123, 7727 – 7729.

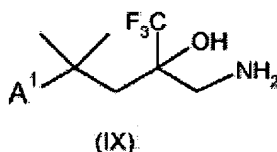
De um modo alternativo, os compostos da fórmula (V) podem ser preparados através da reação similar de 6- metil- 4- nitro- 1H- indazol (VIII).



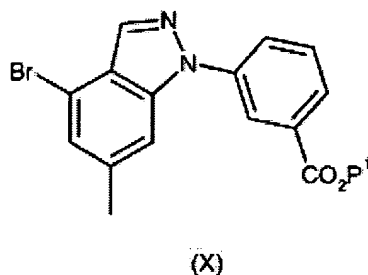
com os iodetos de arila (VII), seguido pela redução do grupo nitro através de, por exemplo, hidrogenação com paládio sobre carbono.

6-Metil-1H- indazol-4-amina (VI) e 6-metil-4-nitro-1H-indazol (VIII) são compostos conhecidos, que podem ser preparados, por exemplo, usando os métodos descritos na literatura: J. Chem. Soc., 1955, 2412- 2423 e referências citadas neste.

Um processo alternativo de acordo com a invenção para a preparação de compostos da fórmula (III) compreende a reação de uma amina da fórmula (IX):



em que A¹ é como acima definido para os compostos da fórmula (I) com um 4-bromo-1- arilindazol da fórmula (X):



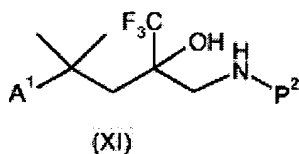
em que P¹ é um grupo de proteção éster, como acima definido

para os compostos da fórmula (III).

Esta reação de acoplamento pode ser executada, de um modo conveniente, usando a catálise de paládio do tipo descrito por Buchwald in Topics in Current Chemistry, 2002, 219, 131- 209. Por exemplo, a reação de acoplamento pode ser conduzida usando tris (dibenzilidenoacetona) dipladio (0), BINAP racêmico (2,2'- bis (difenilfosfino) -1,1'- binaftilas) e terc-butóxido de sódio em tolueno, em temperatura de refluxo, ou o aquecimento em microondas.

O composto da fórmula (IX), em que A¹ representa 5-fluoro-2-metóxi- fenila é conhecido em forma racêmica (WO 05/ 003098, WO 03 / 082827). Os compostos da fórmula (IX) podem ser também preparados pela abertura de epóxidos da fórmula (IV) com benzilamina, seguido pela remoção do grupo benzila através de hidrogenólise usando, por exemplo, paládio sobre carbono como o catalisador.

Os enantiômeros individuais de compostos da fórmula (IX) podem ser obtidos, por exemplo, por separação através de HPLC em uma coluna quiral do material racêmico (IX) ou de uma versão protegida (XI) do mesmo:

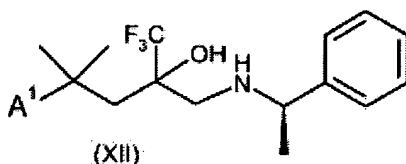


em que o grupo A¹ é como acima definido para os compostos da fórmula (I), e P² representa um grupo de proteção, que é removido seguindo-se à separação do enantiômero.

Em uma modalidade, P² representa um grupo benziloxycarbonila (CBZ), ou um grupo de proteção benzila. No entanto, aqueles versados na arte poderiam considerar o uso de outros grupos de proteção como alternativas. Os grupos de proteção CBZ ou benzila podem ser removidos, por exemplo, através de hidrogenólise, com um catalisador

adequado, tal que paládio sobre carbono.

Quando este grupo de proteção P^2 no composto (XI) contém um centro quiral adicional de estereoquímica definida, por exemplo, no derivado (R)-1-feniletilamina (XII):

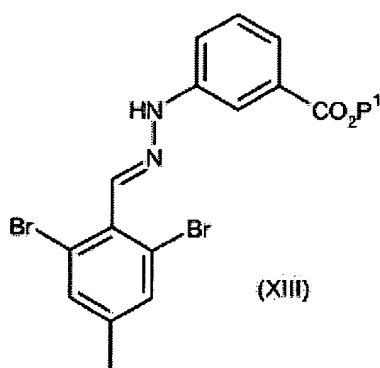


5 em que o grupo A^1 é como definido para os compostos da fórmula (I), os diastereoisômeros podem ser separados através de cromatografia em um suporte não- quiral ou quiral. Como antes, a desproteção através de hidrogenólise, seguindo-se à separação do isômero fornece os enantiômeros únicos do composto (IX).

10 Os compostos da fórmula (XI) podem ser preparados diretamente através da proteção da amina racêmica (IX). De um modo alternativo, os intermediários das fórmulas (XI) e (XII) podem ser preparados através da reação do epóxido (IV) com uma amina $P^2 - NH_2$.

15 A reação de abertura de epóxido pode ser executada, por exemplo, através do aquecimento com a amina m solução de etanol, a de 50-80°C.

Os compostos da fórmula (X) são novos e constituem um outro aspecto da invenção e podem ser preparados através da ciclização de uma hidrazona da fórmula (XIII):

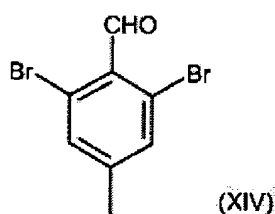


em que P^1 é um grupo de proteção éster, conforme definido para os compostos da fórmula (III). De um modo alternativo, os compostos da fórmula (X) podem ser obtidos através de ciclização do ácido carboxílico (XIII, $P^1 = H$), seguido pela proteção do éster.

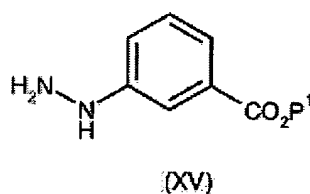
5 Esta N-arilação intramolecular pode ser conduzida usando a catálise de paládio do tipo descrito por Buchwald em Topics in Current Chemistry, 2002, 219, 131- 209. Por exemplo, a ciclização pode ser efetuada usando tris (dibenzilidenoacetona) dipaládio (0), BINAP racêmico (2,2- bis (difenilfosfino)-1,1'- binaftila) e fosfato de tripotássio em tolueno ou 1,4-
10 dioxano, em temperatura de refluxo. De um modo alternativo, esta ciclização pode ser conduzida na ausência de paládio, usando, por exemplo, lítio bis (trimetilsilil) amida, em um solvente adequado, por exemplo uma mistura de DMF e THF.

O ácido 4-bromo-1-arilindazol carboxílico (X, $P^1 = H$) pode
15 também, de um modo conveniente, ser empregado de modo a prover os intermediários 4-amino-1- arilindazóis da fórmula (V). Por exemplo, o tratamento de 4- bromo indazol (X, $P^1 = H$) com amônia aquosa, sob pressão, na presença do catalisador iodeto de cobre (I) provê os 4-amino-1-arilindazóis (V, $P^1 = H$).

20 As hidrazonas da fórmula (XIII) podem ser preparadas através da reação do aldeído (XIV):



com uma aril hidrazina da fórmula (XV):



em que P^1 é um grupo de proteção éster, tal como definido para os compostos da fórmula (III). Em alternativa, aldeído (XIV) pode ser reagido com ácido carboxílico não- protegido (XV, $P^1 = H$), de modo a fornecer o ácido de hidrazona (XIII, $P^1 = H$), que pode ser esterificado e então ciclizado, de modo a fornecer indazol (X) ou ciclizado através da proteção de éster, de modo a fornecer o indazol (X).

O aldeído (XIV) é conhecido e pode ser preparado como descrito em Lulinski e Serwatowski em J. Org. Chem., 2003, 68, 5384 – 5387.

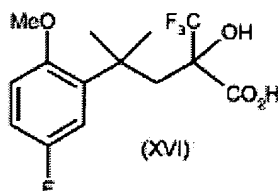
As aril hidrazinas (XV) ou estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparadas a partir da anilina correspondente através de tratamento com o ácido nitroso gerado in situ a partir de nitrito de sódio, seguido pela redução subsequente dos íons de arildiazônio resultantes com cloreto de estanho (II) de acordo com os procedimentos de literatura convencionais (vide, por exemplo, J. Med. Chem., 1991, 34, 2895; J. Med. Chem. 2003, 46: 2012).

Os compostos da fórmula (I), nos quais A^1 representa 5-fluoro-2- hidróxi- fenila podem ser preparados através de reação dos compostos da fórmula (I), nos quais A^1 representa 5- fluoro-2-metóxi- fenila com, por exemplo, tribrometo de boro em solução de diclorometano ou através de tratamento com iodeto de lítio em N-metilpirrolidona usando aquecimento em microondas a 220° C.

Os compostos da fórmula (I) podem ser preparados sob a forma de misturas de enantiômeros u diastereômeros quando as misturas de isômeros são usadas como intermediários na síntese. Por exemplo, o uso de um composto da fórmula (IV) ou (IX) como uma mistura racêmica de enantiômeros irá conduzir a uma mistura de isômeros no produto final. Estes isômeros podem, se desejado, ser separados através de métodos convencionais (por exemplo, HPLC em uma coluna quiral ou através de resolução com reagentes quirais, por exemplo um ácido quiral ou uma amina

quiral).

De um modo alternativo, a separação de isômeros pode ser executada precedentemente na síntese, por exemplo, isômeros individuais de compostos da fórmula (IV) ou (IX) podem ser empregados, os quais podem eliminar a necessidade de que seja executada uma separação de isômeros como um estágio final na síntese. O último processo é, em teoria, mais eficiente e é, portanto, preferido. O epóxido intermediário (IV), no qual A¹ representa 5- fluoro-2-metóxi- fenila, pode, por exemplo, ser obtido, de um modo conveniente, em uma forma homoquiral, através da separação dos enantiômeros do ácido hidróxi precursor (XVI):



As composições que compreendem um composto da invenção constituem também um aspecto da invenção.

Em adição, os processos para a preparação das composições que incluem um ou mais compostos da fórmula (I) constituem um aspecto desta invenção.

Solvatos de compostos da fórmula (I), derivados fisiologicamente funcionais dos mesmos, ou sais dos mesmos, que não são fisiologicamente aceitáveis, podem ser úteis como intermediários na preparação de outros compostos da fórmula (I), derivados fisiologicamente funcionais, ou sais dos mesmos.

Pode ser esperado que os compostos da invenção demonstrem boas propriedades antiinflamatórias e/ ou antialérgicas. Pode ser também esperado que eles possuam um perfil de efeito colateral atraente, demonstrado, por exemplo, através da seletividade aumentada para receptor de glicorticóide em relação ao receptor de progesterona e é esperado que

sejam compatíveis com um regime de tratamento conveniente em pacientes humanos.

A invenção será agora ilustrada através dos exemplos não-limitativos que se seguem.

5 EXEMPLOS

PARTE EXPERIMENTAL SINTÉTICA

Abreviações

CDCl ₃	Deuteroclorofórmio
DMSO	Sulfóxido de dimetila
EtOH	Etanol
Me	Metila
NMR	Ressonância magnética nuclear
SPE	Extração de fase sólida
HPLC	Cromatografia Líquida sob Alta Pressão
LCMS	Espectrometria de Massa de Cromatografia Líquida
DMF	N,N- dimetil formamida
BINAP	(2,2'-Bis (difenilfosfino)- 1,1'- binaftila)
HATU	Hexafluorofosfato de O- (7- azabenzotriazol—1-il)- N, N, N', N'-tetrametilurônio
HCl	Ácido clorídrico
EtOAc	Acetato de etila
TBME	Éter t-Butil metílico (éter 1,1- dimetiletil metílico)
DCM	Diclorometano
TFA	Ácido Trifluoroacético
THF	Tetraidrofurano
IMS	Alcool metilado industrial

Purificação Cromatográfica

10 A purificação cromatográfica foi executada usando cartuchos de sílica gel previamente embalados. O Flahsmaster II é um sistema de cromatografia de cintilação para vários usuários, automatizado, disponível de Argonaut Technologies Ltda., que utiliza cartuchos SPE (2 g a 100 g), de fase normal, descartáveis. Ele provê a mistura do solvente em linha quaternária, de modo a permitir com que métodos de gradiente sejam executados. As
15 amostras são dispostas em série usando um software de acesso aberto multifuncional, que controla solventes, taxas de fluxo, perfil do gradiente e condições de coleta. O sistema é equipado com um detector de UV de comprimento de onda variável Kanuer e dois coletores de fração Gilson FC204, que permite o corte de pico automatizado, a coleta e o rastreamento.

Os espectros de RMN foram registrados ou em CDCl_3 ou $\text{DMSO}-d_6$, ou em um espectrômetro Bruker DPX 400 ou Bruker Avance DRX ou Varian Unity 400, todos operando a 400 MHz. O padrão interno usado foi ou tetrametil silano ou o solvente protonado residual, a 7, 25 ppm para CDCl_3 ou 2, 50 ppm para $\text{DMSO}-d_6$.

HPLC Autopreparativo Dirigido por Massa

Sistema A:

Hardware LC/ MSD Agilent Série 1100, usando um modo positivo de eletropulverização (ES + ve, operando em software de purificação Chemstation 32.

Coluna: Zorbax Eclipse XDB – C18 prep HT (dimensões 212 x 100 mm, compactação 5 μm), velocidade de solvente 20 ml/ minuto.

Solvente aquoso = Água + 0,1 % de TFA

Solvente orgânico = MeCN + 0, 1% TFA

Gradientes específicos usados:

Gradiente 1 (coleta em UV/ atuador de massa iônica)

1 min a 70% de água (0,1 % TFA): 30% MeCN (0,1% TFA) sendo aumentado durante 9 minutos para 5% de água (0,1 % TFA): 95% de MeCN (0,1% de TFA) de modo a eluir os compostos.

Gradiente 2 (coleta apenas em UV)

1 minuto a 70% de água (0,1% TFA): 30% MeCN (0,1% TFA) sendo aumentado durante 9 inutos para 5% de água (0, 1% TFA): 95% meCN (0, 1% TFA), de modo eluir os compostos.

Sistema B:

Executado usando uma plataforma Micromass ZQ. A coluna era uma Supelco de 100 mm x 20 mm, LCABZ ++ com tamanho de partícula de fase estacionária de 5 μm .

Solventes:

A: água + 0,1 % de ácido fórmico

B: MeCN: água a 95: 5 + 0,05% de ácido fórmico

Gradiente:

50- 90% B durante 10 minutos

Taxa de fluxo: 20 ml/ minuto

5 Sistema LCMS

O sistema LCMS usado foi o que se segue:

- Coluna: 3,3 cm x 4,6 mm ID, 3 µm ABZ + PLUS de

Supelco

- Taxa de Fluxo: 3 ml/ minuto

10

- Volume de Injeção: 5 µl

- Temperatura: Temperatura Ambiente

- Faixa de Detecção de UV: 215 a 330 nm

Solventes:

A: 0,1% de Ácido Fórmico + Acetato de Amônio 10 mMolar

15

B: 95% de Acetonitrila + 0,05% de Ácido Fórmico

Gradiente:

Tempo	A%	B %
0,00	100	0
0,70	100	0
4,20	0	100
5,30	0	100
5,50	100	0

20

Dicroísmo Circular

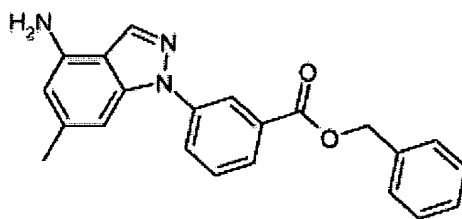
O dicroísmo circular foi executado em um espectrofotômetro

Applied Photophysics Chirascan, em temperatura ambiente, usando

25

acetonitrila como solvente, em uma faixa de 200- 350 nm.

Intermediário 1: 3-(4-amino-6-metil-1H-indazol-1-il) benzoato de fenilmetila



a) Preparação de 3-iodobenzoato de fenilmetila

Ácido 3-iodobenzóico (12,4 g) foi dissolvido em DMF (100 ml) e carbonato de potássio (7,6 g) foi adicionado. Brometo de benzila (6,5 ml) foi então adicionado, em gotas, durante aproximadamente 10 minutos, causando uma ligeira exoterma a 24°C. A suspensão foi agitada em temperatura ambiente durante 1,5 horas. A suspensão foi então despejada em água (aproximadamente 300 ml) e foi extraída com éter dietílico. A fase orgânica combinada foi retrolavada com água e salmoura e secada com sulfato de sódio. O solvente foi extraído, de modo a fornecer um produto bruto como um óleo incolor (17,0 g). O produto bruto foi aplicado a uma coluna de sílica gel e foi eluído com acetato de ciclohexano- etila (95: 5) de modo a fornecer um óleo incolor (13,08 g).

RMN ¹ H (400 MHz, CDCl₃): 8,41 (1H, t), 8,05 (1 H, dt), 7,90 (1H, dt), 7,48 – 7,34 (5 H, m), 7,19 (1H, t) e 5,37 (2H, s).

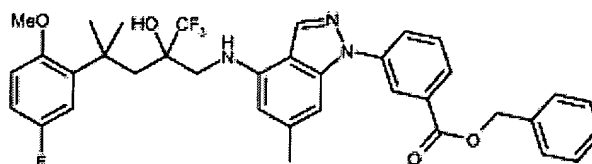
b) Preparação de 3- (4-amino-6-metil-1H- indazol-1-il) benzoato de fenilmetila

Hidrocloreto de 6-metil-1H- indazol-4- amina (0,5 g, 2,7 mmol), 3-iodobenzoato de fenilmetila (0,9 g, 2,6 mmol), iodeto de cobre (I) (14 mg, 0,07 mmol) carbonato de potássio (1,2 g, 8,68 mmol) e trans- N,N-dimetil-1,2- cicloexanodimaina (20 mg, 0,14 mmol) foram aquecidos juntos em DMF (5 ml), em refluxo, durante a noite. A mistura foi despejada em água (15 ml) e acetato de etila foi adicionado de modo a dissolver o óleo resultante. A suspensão foi então filtrada através de Celite. A fase orgânica foi separada, combinada com um segundo extrato de acetato de etila, lavada sucessivamente com água e salmoura e então secada com sulfato de sódio

anidro e então evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (75 g) eluindo com um gradiente de 1 a 5% de acetato de etila em diclorometano, de modo a fornecer o composto título como um óleo castanho claro (0,3 g).

5 RMN ^1H : (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,46 (t, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,15 (m, 2H), 2,42 (s, 3 H).

10 Intermediário 2: 3-4-{[4- [5- fluoro-2- (metilóxi) fenil]-2- hidróxi-4-metil-2- (trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H- indazol-1-il) benzoato de fenilmetila

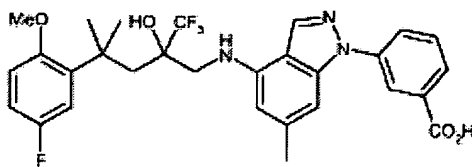


Uma solução de 2-{2-[5-fluoro-2- (metilóxi) fenil]-2-metilpropil}-2- (trifluorometil) oxirano (que pode ser preparado de acordo com a WO 04 / 063163, 350 mg, 1, 2 mmol) em acetonitrila (2 ml) foi adicionada a uma mistura de 3- (4- amino-6-metil-1H- indazol-1-il) benzoato de fenilmetila (357 mg, 1,0 mmol) e triflato de itérbio (III) (124 mg, 0,2 mmol). A mistura foi agitada e aquecida a 85°C, sob nitrogênio, em um aparelho e estufa, durante 18 horas, quando a temperatura foi elevada para 100°C e a mistura foi aquecida, sob refluxo vigoroso, durante um período adicional de ~21 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e dividida entre diclorometano (50 ml) e bicarbonato de sódio aquoso (50 ml). A camada aquosa foi novamente extraída com diclorometano (50 ml) e os extratos orgânicos combinados foram secados com sulfato de sódio anidro e evaporados. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica gel usando o Flashmaster II (cartucho de 50 g), eluindo com um gradiente de cicloexano para cicloexan: acetato de etila a 1: 1, durante 40 minutos, de modo a fornecer o composto título como um sólido branco (424

mg).

RMN ^1H : (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,40 (t, 1H), 8,04 - 8,07 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,91 (ddd, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,46 - 7,49 (M, 2H), 7,35 - 7,43 (m, 4H), 7,17 (dd, 1H), 6,91 - 6,99 (m, 2H), 6,85 (dd, 1H), 5,70 (amplo s, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,35 (d, 1H), 3,2 (d, 1H), 2,88 (d, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,28 (d, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,43 (s, 3H).

Intermediário 3: Ácido 3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-1-(trifluorometil) pentil] amino} -6-metil-1H-indazol-1-il) benzoico



Método A: via éster benzílico

3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il) benzoato de fenilmetila (2,33 g, 3,59 mmol) foi suspenso em etanol (75 ml) e hidrogenado com agitação vigorosa, em 5 atmosferas, em temperatura ambiente, na presença de 10% de paládio sobre carbono (700 mg) durante 16 horas. A mistura foi filtrada através de Celite e o filtrado foi evaporado, de modo a prover o composto título como uma espuma amarelo pálida (1,85 g).

LCMS: $t_{\text{RET}} = 4,06$ minutos; $\text{MH}^+ = 560$

Método B: via éster metílico

3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il) benzoato de metila (440 mg, 0,77 mmol) foi agitado em 10% de hidróxido de potássio em metanol (3 ml) a 40°C . O material de partida é dissolvido à medida em que a reação prossegue e a hidrólise foi completada em 1,5 horas, como indicado através de HPLC. A mistura da reação foi então deixada resfriar à temperatura ambiente e o pH foi ajustado para 1 usando HCl 5 M. Água (3 ml) foi então adicionada e o produto precipitado foi coletado através de filtração e secado

sob vácuo, a 40°C, durante o final de semana, de modo a fornecer composto título com um sólido (351 mg).

LCMS: $t_{\text{RET}} = 3,92$ minutos; $\text{MH}^+ = 560$

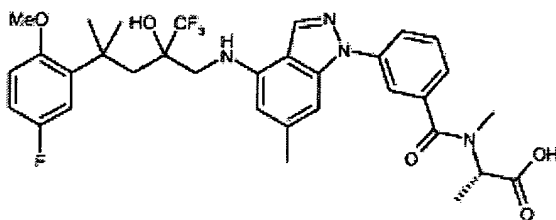
Método C: procedimento em dois estágios de 2-{2-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-metilpropil} -2- (trifluorometil) oxirano

2-{2-[5-Fluoro-2- (metilóxi) fenil]-2-metilpropil}-2- (trifluorometil) oxirano (344,2 g, 1,18 mol) foi adicionado a acetonitrila (1,375 l), seguido pela adição de 3-(4-amino- 6- metil-1H- indazol-1-il) benzoato de metila (333,3 g, 1,18 mol) e trifluorometanossulfonato de ítrio (126, 6 g, 0, 236 mol, 20 mol%). A mistura resultante foi aquecida até o refluxo (83°C) durante 17 horas e 40 minutos e foi então deixada resfriar a 20 ± 3 °C. Ácido clorídrico (0, 75 M, 3,42 l) foi então adicionado seguido por TBME (1,7 l). A fase aquosa foi removida e a fase orgânica foi filtrada através de Celite. O filtro foi então lavado com TBME (690 ml) e o filtrado orgânico combinado foi novamente lavado, primeiramente com 0,75 M do ácido clorídrico (2 x 3,42 l) e então com salmoura saturada (2,6 l) e filtrado através de Celite. Metanol (2,8 l) foi adicionado e a mistura foi concentrada a até 2,76 l, através da destilação de TBME. A mistura foi então deixada resfriar a 40 ± 3 °C, e hidróxido de potássio (345 g) foi adicionado. A hidrólise do éster metílico foi completada em cerca de 1 hora e água (3, 45 l) foi então adicionado e o pH foi ajustado para cerca de 1 usando ácido clorídrico 5 M. O produto foi então extraído em TBME (2 l) e o extrato foi finalmente lavado com salmoura saturada (2,6 l) e filtrado através de Celite. O filtro foi lavado com TBME (0, 69 l) e os filtrados orgânicos foram concentrados até a secura e o produto foi secado in vacuo a 40°C de modo a fornecer o composto título (517, 7 g).

LCMS: $t_{\text{RET}} = 3, 93$ minuto; $\text{MH}^+ = 560$

Intermediário 4: N-{[3-(4-{[4-[5-Fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino} -6- metil-1H- indazol-1-il) fenil] carbonil}-

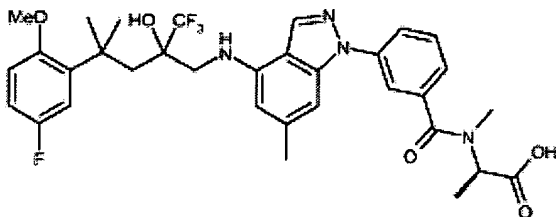
N-metil-L-alanina



N, N-Diisopropiletilamina (0, 149 ml, 0,855 mmol) e HATU (68, 3 mg, 0, 18 mmol) foram adicionados a uma solução do ácido 3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino}-6-metil- 1H- indazol-1-il) benzóico (96 mg, 0, 171 mmol) em DMF (1 ml) e a solução foi agitada, em temperatura ambiente, sob nitrogênio, durante 10 minutos. N-metil- L- alanina (44, 1 mg, 0,43 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente, durante 5 dias. A suspensão resultante foi diluída com metanol e DMSO, de modo a fornecer uma solução, que foi filtrada e purificada através de autopreparação dirigida por massa (Sistema B) de modo a fornecer o composto título (40,9 mg).

LCMS: $t_{RET} = 3, 79$ minutos; $MH^+ = 645$

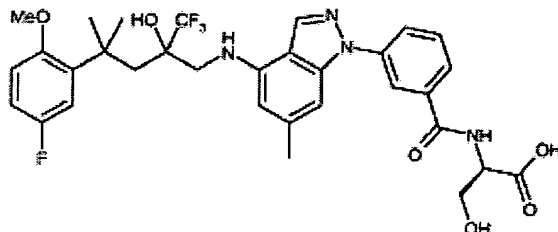
Intermediário 5: N-{[3- (4-{[4-[5- Fluoro-2- (metilóxi) fenil]-2- hidróxi-4- metil-2- (trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il) fenil] carbonil}-N-metil- D-alanina



Preparado de um modo similar ao Intermediário 4, a partir do ácido 3- (4- {[4- [5- fluoro-2- (metilóxi)fenil]-2-hidróxi-4-metil-2- (trifluorometil) pentilamino }-6-metil- 1H- indazol-1-il) benzóico e N- metil- D- alanina

LCMS: $t_{RET} = 3, 80$ minutos; $MH^+ = 645$

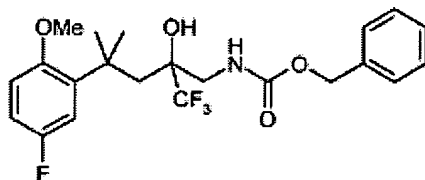
Intermediário 6: N -{[3- (4-{[4- [5- Fluoro-2- (metilóxi) fenil]-2- hidróxi-4- metil-2- (trifluorometil) pentilamino} – 6- metil-1H- indazol-1-il) fenil] carbonil}-D- serina



Preparado de um modo similar ao Intermediário 4 a partir do
 5 ácido 3- (4-{[4-[5- fluoro-2- (metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2- (trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H- indazol-1-il) benzóico e D-serina.

LCMS: $t_{\text{RET}} = 3,84$ minutos; $\text{MH}^+ = 647$

Intermediários 7 e 8 [4-[5-fluoro-2-(metilóxi)fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-
 10 (trifluorometil)pentil] carbamato de fenilmetila



2- (aminometil)-1,1,1-trifluoro-4-[5-fluor-2- (metilóxi) fenil]-
 4-metil-2-pentanol racêmico (que pode ser preparado de acordo com a WO
 03/ 082 827, (894 mg, 2,89 mmol) foi dissolvido em diclorometano (15 ml).
 N-(benziloxicarbonilóxi) succinimida (1,08 g, 4,34 mmol) e adicionado e a
 15 mistura foi agitada durante 5 minutos. Trietilamina (804 μl , 5,78 mmol) foi
 adicionado e a agitação foi continuada durante 3,5 horas, após cujo período de
 tempo a mistura da reação foi lavada com solução de bicarbonato de sódio
 saturada e evaporada in vacuo. A purificação do resíduo através de
 Flashmaster II usando um cartucho de sílica de 100 g e um gradiente de
 20 cicloexano: EtOAc de 100: 0 a 0: 100 durante um período de 1 hora forneceu
 o produto racêmico como um óleo (1,12 g). Este óleo foi aplicado a uma
 coluna Chiralpak AD de 2 pol. x 20 cm (5,08 cm x 20 cm), eluída com

heptano: IPA a 97, 5: 2, 5 em uma taxa de fluxo de 75 ml/ minuto, de modo a fornecer o Intermediário 7 (isômero 2 R, 443 mg) após cerca de 42 minutos e Intermediário 8 (isômero 2 S, 441 mg) após cerca de 60 minutos.

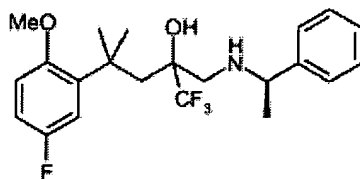
5 Intermediário 7 (isômero 2R): HPLC quiral analítico (coluna Chiralpak AD de 25 x 0,46 cm, heptano: IPA a 97,5: 2,5 eluindo a 1 ml/ minuto): cerca de 8 minutos.

LCMS: $t_{RET} = 3,75$ minutos; $MH^+ = 444$.

10 Intermediário 8 (isômero 2S): HPLC quiral analítico (coluna Chiralpak AD, 25 x 0,46 cm, heptano: IPA a 97, 5: 2, 5, eluindo em 1 ml / minuto): cerca de 9,8 minutos

LCMS: $t_{RET} = 3,75$ minutos; $MH^+ = 444$.

Intermediários 9 e 10: 1,1,1- Trifluoro-4- [5-fluoro-2- (metilóxi) fenil-4- metil-1- ({ [(1R) -----1- feniletil] amino} metil) -2- pentanol



15 A uma solução agitada de 2-{2-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2- metilpropil}-2-(trifluorometil) oxirano (que pode ser preparada de acordo com a WO 04/ 063163, 600 mg, 2,05 mmol) em EtPOH anidro (3 ml) foi adicionado (R)- (+) -1-feniletilamina (1,31 ml, 10,3 mmol). A mistura da reação foi então agitada e aquecida a 50°C, sob nitrogênio, durante a noite e então durante 5 dias, resfriada à temperatura ambiente e evaporada in vacuo.

20 O resíduo foi aplicado a 70 g de cartucho de sílica SPE e eluído com 0,5% de NH_3 em tolueno. As frações apropriadas foram combinadas e evaporadas in vacuo, de modo a fornecer um óleo incolor (991,4 mg) 710 mg deste óleo foram separados através de HPLC quiral em uma coluna Chiralpak AD de 2 pol. x 15 cm (5,08 cm x 15 cm), eluídos com 25% de acetonitrila/ 0,25 M de

25 fosfato de amônio (pH 4, 9) com uma taxa de fluxo de 70 ml/ minuto, de modo a fornecer o Intermediário 9 (isômero 2 S, 230 mg) após 17,5 minutos e

o Intermediário 10 (isômero 2 R, 200 mg) após 24, 8 minutos.

Intermediário 9 (Isômero 2 S):

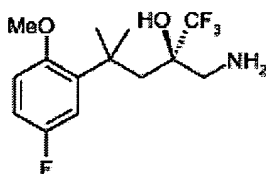
A estrutura de raio X do cristal único sobre um cristal ortorrômbico obtido pela evaporação lenta de acetato de etila estabeleceu a configuração 2 S.

LCMS: $t_{\text{RET}} = 2,81$ minutos; $\text{MH}^+ = 414$

Intermediário 10 (Isômero 2R):

LCMS: $t_{\text{RET}} = 2,91$ minutos; $\text{MH}^+ = 414$

Intermediário 11: (2R)-2-(Aminometil)-1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-4-metil-2-pentanol



Método A: via [4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] carbamato de (2 R)-fenilmetila

[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] carbamato de (2R) – fenilmetila (343 mg, 0,774 mmol) foi dissolvido em EtOH (25 ml) e hidrogenado em 10 de peládio sobre carvão (34 mg), em temperatura ambiente, e 3 bar durante 4 horas. O catalisador foi removido por filtração através de Celite e o filtrado foi evaporado in vacuo, de modo a fornecer o composto do título como um sólido cinza (213 mg), que foi usado sem purificação adicional.

LCMS: $t_{\text{RET}} = 2,38$ minutos; $\text{MH}^+ = 310$

Dicroísmo Circular (Comprimento da célula: 0,5 cm: Concentração: 230 μM)

221,0 nm (de = - 1,25) e 280,4 nm (de = - 0,76)

Método B: via (2 R)-1,1,1- trifluoro-4- [5- fluoro-2- (metilóxi) fenil] –4- metil-2- ({[(1R)-1- feniletil] amino} metil) –2- pentanol
(2R)-1,1,1-Trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-4-metil-2-

(([(1R)-1-feniletil]amino}metil)-2- pentanol (200 mg, 0,48 mmol) foi dissolvido em EtOH (8 ml) e hidrogenado com 10% de paládio sobre carvão (100 mg) a 53 psi (365,7 KPa) e temperatura ambiente durante 16 horas. O catalisador foi removido por filtração através de Celite. O Celite foi lavado várias vezes com EtOH. O filtrado foi evaporado in vacuo, de modo a fornecer o composto título como um óleo amarelo (158 g), que foi usado sem purificação adicional.

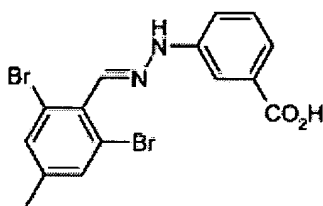
LCMS: $t_{\text{RET}} = 2,38$ minutos; $\text{MH}^+ = 310$

Dicroísmo Circular (Comprimento da Célula: 0,5 cm;

10 Concentração: 230 μM)

222,0 nm (de = -0,96) e 280,8 nm (de = -9,69)

Intermediário 12: Ácido 3-{2-[(2,6-Dibromo-4-metilfenil) metilideno] hidrazino} benzóico



Método A:

15 2,6- Dibromo-4-metilbenzaldeído (14,74 g, 53 mmol) e ácido 3- hidrazinobenzóico (8,07 g, 53 mmol) foram suspensos em metanol (250 ml) e aquecido em refluxo durante nitrogênio durante 2 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e então resfriada em gelo e o precipitado foi coletado por filtração, lavado com metanol gelado (aproximadamente 2 x 50
20 ml) e secado in vacuo, de modo a fornecer o composto título (19,8 g).

LCMS: $t_{\text{RET}} = 4,07$ minutos; $\text{MH}^+ = 411/413/415$

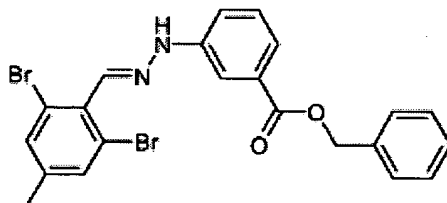
Método B:

25 2,6-Dibromo-4-metilbenzaldeído (1500 g, 5,39 mol) e ácido 3- hidrazinobenzóico (820,2 g, 5,39 mol) foram suspensos em metanol (12,75 l) sob uma atmosfera de nitrogênio e aquecido a 40°C. Após 2 horas, o aquecimento foi interrompido e a mistura da reação foi resfriada a 0 °C e

agitada durante 30 minutos. O precipitado foi filtrado e lavado com metanol resfriado (1,5 l) e secado in vacuo a 55°C, de modo a fornecer o composto título (2121,8 g).

LCMS: $t_{\text{RET}} = 3,96$ minutos; $\text{MH}^+ = 411/413/415$

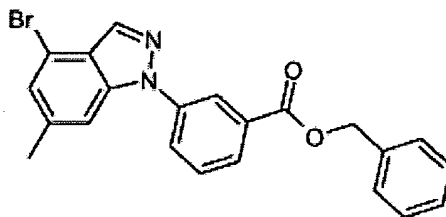
5 Intermediário 13: 3-{2-[(2,6-dibromo-4-metilfenil) metilideno] hidrazino} benzoato de fenilmetila



Carbonato de potássio (7,41 g, 53,61 mmol) foi adicionado a uma solução do ácido 3-{2-[(2,6-dibromo-4-metilfenil) metilideno] hidrazino} benzóico (19,4 g, 44,65 mmol) em DMF seco (200 ml). Brometo de benzila (5,42 ml, 45,6 mmol) foi então adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 horas e então dividida entre acetato de etila (500 ml) e água (500 ml). A fase orgânica foi separada, combinada com um segundo extrato de acetato de etila (300 ml), lavada sucessivamente com água (4 x 500 ml) e salmoura (300 ml), secada com sulfato de sódio anidro, evaporada e adicionalmente secada, sob vácuo, de modo a fornecer o composto título (23,2 g).

LCMS: $t_{\text{RET}} = 4,51$ minutos; $\text{MH}^+ = 501.503.505$.

Intermediário 14: 3-(4-bromo-6-metil-1H-indazol-1-il) benzoato de fenilmetila

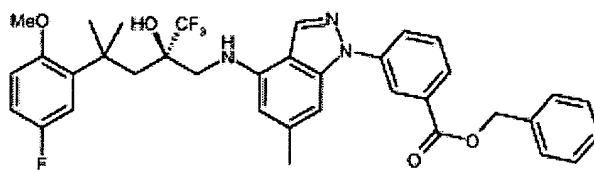


20 3-{2-[(2,6-dibromo-4-metilfenil) metilideno] hidrazino} benzoato de fenilmetila (10,04 g, 20 mmol), fosfato de tripotássio (10,61 g,

50 mmol), tris (dibenzilidenoacetona) dipaládio (0) (575 mg, 1 mmol) e BINAP racêmico (623 mg, 1 mmol) foram dissolvidos em dioxano (200 ml) e aquecidos, sob refluxo, durante 48 horas, em uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi então resfriada e dividida entre diclorometano e ácido clorídrico diluído (cerca de 300 ml de cada). A fase orgânica foi separada, secada com sulfato de sódio anidro e evaporada. O produto bruto foi combinado com o material obtido a partir de uma reação similar (8,9 g de entrada de 3-{2-[(2,6-dibromo-4-metilfenil) metilideno] hidrazino}benzoato de fenilmetila e purificada através de cromatografia em sílica gel usando o Flashmaster II (cartuchos de 2 x 50 g), eluindo com um gradiente de cicloexano: diclorometano de 100: 0 a 0: 100 durante 40 minutos. As frações contendo o produto foram combinadas e evaporadas, de modo a fornecer um óleo castanho, que foi solidificado mediante agitação com éter dietílico. A lavagem com éter (3 x 15 ml) forneceu o composto título como um sólido bege (10, 2 g).

LCMS: $t_{RET} = 4,37$ minutos; $MH^+ = 421 / 423$

Intermediário 15: 3-(4-{[(2R)-4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il) benzoato de fenilmetila

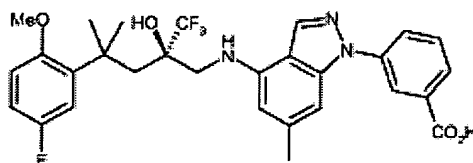


20 Uma mistura de (2R)-2-(aminometil)-1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-4-metil-2-pentanol (54,7 mg, 0,177 mmol), 3-(4-bromo-6-metil-1H-indazol-1-il) benzoato de fenilmetila (65,3 mg, 0,155 mmol), tris (dibenzilidenoacetona) dipaládio (0) (14,2 mg, 0,217 mmol) em tolueno anidro (0,9 ml) foi aquecida em um reator de microondas a 120°C (ajuste de potência a 400 Watts, 30 segundos de pré-agitação) durante 15 minutos. A mistura da reação foi filtrada e o filtrado foi dividido entre água e

acetato de etila (40 ml de cada). A fase orgânica foi separada, lavada com salmoura, secada através de uma frita hidrofóbica e evaporada e purificada através de autopreparação dirigida por massa (Sistema B). As frações contendo o produto foram divididas entre diclorometano e bicarbonato de sódio aquoso. A camada aquosa foi novamente extraída com diclorometano e os extratos orgânicos combinados foram lavados sucessivamente com água e salmoura, secados através de uma frita hidrofóbica e evaporados, in vacuo, de modo a fornecer o composto título (18,8 mg).

LCMS: $t_{RET} = 4,31$ minutos; $MH^+ = 650$

10 Intermediário 16: Ácido 3-(4-{[(2R)-4-[5-Fluoro-2-(metilóxi)fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il) benzoico



Método A:

15 3-(4-{[(2R)-4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2- hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino}-6- metil-1H-indazol-1-il) benzoato de fenilmetila (18, 8 mg, 0,029 mmol) em metanol (0, 6 ml) foi hidrogenado em 50 atmosferas a 25°C com 10% de paládio sobre carbono (700 mg) usando um cubo H. O metanol foi evaporado de modo a fornecer o composto título impuro (11, 8 mg), que foi usado sem purificação adicional.

20 LCMS: $t_{RET} = 4,03$ minutos; $MH^+ = 560$

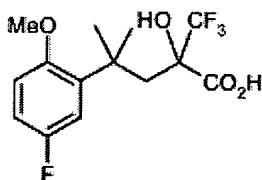
Método B:

25 Uma solução de 3-(4-{[(2R)-4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il) benzoato de metila (400 mg, 0,7 mmol) em metanol (16 ml) foi agitada em temperatura ambiente. Uma solução de hidróxido de sódio 2 M (5 ml) foi adicionada e a mistura resultante foi agitada, em temperatura ambiente,

durante a noite. O pH foi então ajustado para cerca de 1, usando HCl 1 M, de modo a formar uma suspensão bege, que foi extraída em TBME (15 ml). A fase orgânica foi então lavada sucessivamente com bicarbonato de sódio saturado (10 ml) e salmoura saturada (10 ml). A fase orgânica foi então
 5 secada com sulfato de sódio anidro e concentrada de modo a fornecer o composto título com um sólido (331 mg).

LCMS: $t_{\text{RET}} = 3,91$ minutos; $\text{MH}^+ = 560$

Intermediário 17: Ácido 4-[5-Fluoro-2-(metilóxi)fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentanóico



10 Manganês (109,2 g, 1,99 mol) foi suspenso em THF seco (630 ml) e tratado com uma solução de cloreto de zinco 0,5 M em THF (168 ml) e a mistura foi aquecida sob refluxo. 3-Bromo-2-metil-1-propeno (2,1 ml, 20,8 mmol) foi adicionado em refluxo (conteúdos a 66°C) seguido por uma lavagem em linha de THF (14 ml). Esta mistura foi então agitada durante 57
 15 minutos. Uma solução de 3-bromo-2-metil-1-propeno (207 g, 1,53 mol) e 3,3,3-trifluoro-2-oxopropanoato de etila (140 g, 0,82 mol) foi dissolvido em THF (560 ml) sob uma atmosfera de N_2 e então adicionado a 3 ml/ minuto à mistura, sob refluxo. Quando 10% desta solução foram adicionados, a batelada foi resfriada a 50°C e a adição foi interrompida e analisada através de
 20 RMN ^{19}F , de modo a verificar a formação de 2- hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil)-4-pentenoato de etila. Os 90% remanescentes da solução acima foram então adicionados, durante 4 horas, sob refluxo *. A mistura foi então aquecida sob refluxo durante 1 hora e então a camada ajustada para 20°C e a mistura agitada a 20°C durante a noite. (* A adição de 3-bromo-2-
 25 metil-1-propeno e 3,3,3-trifluoro-2-oxopropanoato de etila em THF foi verificada ser altamente exotérmica e poderia potencialmente conduzir a uma

pressurização do vaso perigosa. Esta reação é conduzida, de um modo mais seguro, através da iniciação da reação pela adição de uma pequena quantidade de 3-bromo-2-metil-1-propeno, em refluxo, e então resfriamento a 55°C, antes da adição do material remanescente, com amostragem múltipla e monitoração através de RMN, de modo a assegurar o acúmulo de 3,3,3- trifluoro-2-oxopropanoato de etila não alcance níveis inseguros).

A mistura da reação foi então diluída com acetato de etila (1400 ml) e então resfriada a 0°C (camisa ajustada a 0°C). Uma solução de 27% p/ v de cloreto de amônio (700 ml) foi adicionada durante 24 minutos e a emulsão resultante foi agitada a abaixo de 4,9°C durante 56 minutos. Ácido clorídrico (700 ml) foi adicionado a entre 1 e 5°C durante 54 minutos. A mistura bifásica foi então agitada a 5°C durante 20 minutos e as fases separadas a 5°C. Uma amostra da fase orgânica superior foi analisada através de ^{19}F e TMN ^1H , de modo a verificar quanto à formação de 2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil)-4- pentenoato de etila. A solução foi deixada em repouso durante 1 hora e 11 minutos. A fase orgânica foi lavada sucessivamente com 25% de salmoura aquosa p/v (560 ml), 9% p/v de bicarbonato de sódio aquoso (560 ml) e 25% p/ v de salmoura aquosa (560 ml) e deixada em repouso durante a noite a 20° C. A fase orgânica foi então concentrada a 560 ml, através de destilação atmosférica. 1-Fluoro-4-(metilóxi) benzeno (518 g, 4,1 mol) foi adicionado e a solução colocada sob vácuo médio e quando foram alcançados 150 mbar, a mistura foi aquecida a 87°C muito lentamente. A mistura foi então concentrada para 630 ml e mantida em um vácuo de 135 mbar e em uma temperatura de 90°C durante 1,2 horas e o vácuo foi liberado antes do resfriamento a 20° C. (2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil)-4- pentenoato de etila não foi isolado mas foi usado diretamente no próximo estágio).

Cloreto de alumínio (231 g, 1, 73 mol) foram adicionados à mistura em cinco porções iguais, com intervalos de 10 minutos, mantendo a

temperatura a de 20- 50°C durante esta adição. A mistura foi então agitada a 20°C durante a noite e a mistura foi resfriada a 1°C (camisa a ajustada - 2°C) e resfriada subitamente com a adição lenta de IMS (140 ml) a de $3 \pm 3^\circ\text{C}$ durante 1 hora, TBM (840 ml) foi então adicionado a de $5 \pm 5^\circ\text{C}$ (4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentanoato de etila não foi isolado, mas foi usado diretamente no próximo estágio).

A fase orgânica contendo 4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil- 2- (trifluorometil) pentanoato de etila foi concentrada a 590 ml através de destilação atmosférica, antes da diluição com metanol (2800ml), o vaso foi então resfriado (camisa ajustada a 60°C). A camisa foi então ajustada para 20°C e deixada em repouso durante a noite. Esta solução foi então novamente concentrada através de destilação atmosférica a 80°C para 1120 ml, antes do resfriamento a 20°C. Flocos de hidróxido de potássio (231 g, 4,1 mol) foram adicionados em duas porções iguais, cm agitação, com um intervalo de 10 minutos de agitação entre cada adição, mantendo a temperatura em de 20- 50°C. A suspensão foi então aquecida em refluxo durante 53 minutos, e então resfriada a 20°C e diluída com água (1260 ml). A solução metanólica aquosa foi lavada com tolueno (2 x 840 ml) e a fase aquosa contendo sal de potássio do ácido 4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentanóico foi separada e deixada em repouso durante a noite. A fase aquosa foi então diluída com TBME (700 ml) antes do ajuste do pH para 1 através da adição lenta de HCl 5 M (875 ml), durante 45 minutos, em uma temperatura de $20 \pm 5^\circ\text{C}$ (a camisa foi ajustada a 15°C). A mistura foi então ajustada durante 20 minutos e as fases foram então separadas. A fase orgânica foi lavada com 25% p/ v de salmoura aquosa (560 ml) e então diluída cm isooctano (2100 ml) e concentrada a 840 ml através de destilação atmosférica. TBME (140 ml) foi então adicionado e a solução resultante foi aplicada a uma coluna de sílica (238 g, pré- eluída com uma mistura de isooctano/ TBME (6: 1, 980 ml) e eluída com isooctano / TBME

(6: 1, 1960 ml). As frações contendo o produto foram diluídas com isooctano adicional (980 ml) antes da concentração a 1680 ml através de destilação atmosférica. A solução foi então resfriada a 54°C e semeada com cristais do ácido 4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2- (trifluorometil) pentanóico (21 mg). A cristalização ocorreu após 5 minutos e a suspensão resultante foi agitada a 53 °C, durante 30 minutos, antes do resfriamento a 20°C, e foi então deixada em repouso durante o final de semana. A suspensão foi então agitada a 20°C durante 20 minutos e o produto foi coletado através de filtração e lavado com isooctano (2 x 210 ml) a 20°C. O produto foi então secado in vacuo a 40°C, durante 24 horas, de modo a fornecer o composto título como um sólido cristalino bege (136, 1 g).

LCMS: $t_{RET} = 1,02$ minutos; $MH^+ = 323$.

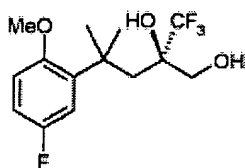
146 g de material racêmico, preparado de um modo similar, foi separado em seus enantiômeros através de HPLC quiral usando um sistema de HPLC Prep Varian SD- 2, ajustado com uma coluna de HPLC preparativo com 50 mm de i. d. x 244 mm, com uma fase estacionária quiral micrônica Chiralpak AD 20. O racemato foi dissolvido em 95: 5: 0,05 de heptano: etanol: ácido trifluoroacético (de um modo típico 8, 5 g em 80 ml) para a injeção sobre a coluna. A coluna foi eluída com 95: 5: 0,5 de heptano: etanol: ácido trifluoroacético, em uma taxa de fluxo de 118 ml/ minuto. O primeiro enantiômero 2S que eluiu foi coletado como uma fração eluindo, de um modo típico, entre 4,2 minutos e 6,0 minutos. Uma fração mista foi coletada eluindo, de um modo típico, de 6,0 minutos a 6,6 minutos. O segundo enantiômero 2 R que eluiu foi coletado em uma fração, que eluiu, de um modo típico, entre 6,6 minutos e 10 minutos. As frações foram evaporadas e novamente processadas pelo mesmo método. A evaporação de frações contendo o primeiro enantiômero que eluiu forneceram o Intermediário 17- A ácido (2S)-4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2- hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentanóico como um sólido (66 g) contendo < 0, 5% do enantiômero oposto.

A evaporação de frações contendo o segundo enantiômero que eluiu foram evaporadas de modo a prover o Intermediário 17- B ácido (2R)-4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentanóico como um sólido (64 g) contendo < 0,5% do enantiômero oposto.

5 Intermediário 17 A (enantiômero 2 S) HPLC quiral analítico coluna Chiralpak AD de 25 x 0,46 cm, a 95: 5: 0,5 de heptano: etanol: ácido trifluoroacético, eluindo a 1 ml/minuto, temperatura de coluna 20°C): t_{RET} = 5,2 minutos

10 Intermediário 17-B (enantiômero 2 R) HPLC quiral analítico (coluna Chiralpak AD de 25 x 0,46 cm, a 95: 5: 0,05 de heptano: etanol: ácido trifluoroacético, eluindo a 1 ml/ minuto, temperatura de coluna 20°C): t_{RET} = 6,6 minutos

Intermediário 18: (2 R)-4-[5-Fluoro-2-(metilóxi) fenil]-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2-pentanodiol



15 Uma solução de hidreto de alumínio e lítio (1 M em tetraidrofurano, 12,6 ml, 12,6 mmol) foi introduzida ao interior de um frasco, sob uma atmosfera de nitrogênio. A solução foi aquecida a 50 °C, sob nitrogênio. Ácido (2R) -4- [5- fluoro-2- (metilóxi) fenil]-2- hidróxi-4-metil-1-(trifluorometil) pentanóico (2 g, 6,17 mmol) em tetraidrofurano (4 ml) foi

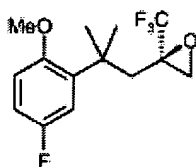
20 então adicionada, em gotas, usando uma bomba de seringa (taxa de adição de 50 ml/ hora). A solução foi então agitada durante 13 horas a 50°C. A mistura da reação foi resfriada a 0°C e subitamente resfriada com uma baixa adição (taxa de adição de 10 ml/ h) de água (0,5 ml), mantendo a temperatura abaixo de 5°C. Uma vez interrompida a evolução de gás, a solução turva foi deixada

25 aquecer a 20°C e foram adicionados 15% de solução de hidróxido de sódio aquosa (0,5 ml) seguido por água (1,5 ml), em gotas (taxa de adição de 40 ml/

h). A suspensão foi agitada durante 15 minutos em temperatura ambiente, filtrada, e os sais inorgânicos foram lavados duas vezes com acetato de etila (2 x 10 ml). Os líquidos orgânicos foram então lavados sucessivamente com solução de bicarbonato de sódio aquosa a 7,5% (20 ml) e salmoura saturada (20 ml). O líquido orgânico foi dividido em duas quantidades iguais, a primeira metade sendo concentrada até a secura, de modo a fornecer composto título (851 mg) e a segunda metade foi novamente cristalizada a partir de metil- cicloexano, de modo a fornecer o composto título (595 mg).

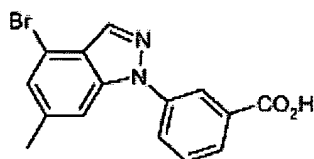
LCMS (antes da recristalização) $t_{\text{RET}} = 3,26$ minutos; $\text{MH}^+ = 311$.

10 Intermediário 19: (2 R)-2- {2- [5- Fluoro-2- (metilóxi) fenil-2-metilpropil} --- 2- (trifluorometil)oxirano



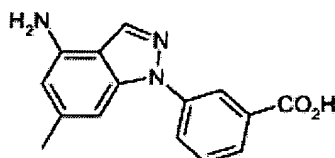
Trietilamina (8,2 ml, 58,8 mmol) foi adicionado a uma solução de (2R)-4- [5- fluoro-2-(metilóxi) fenil]-4- metil-2-(trifluorometil)-1,2-pentanodiol (3,4 g, 10,9 mmol) em DCM (34 ml). Esta solução foi então resfriada a 0°C e cloreto de metanossulfonila puro (1,1 ml, 15, 3 mmol) foi adicionado durante 5 minutos, mantendo a temperatura em de 0- 5°C. A suspensão resultante foi agitada a de 0-5°C, durante 15 minutos, antes do aquecimento a 20 °C. A mistura da reação foi então deixada em agitação durante a noite. Cloreto de metanossulfonila puro adicional (0,84 µl, 0,1 eq.) foi adicionado em temperatura ambiente, e a mistura foi agitada durante 15 minutos. A mistura da reação foi então lavada sucessivamente com HCl 1 M (3 x 12 ml), bicarbonato de sódio aquoso a 9% (12 ml) e água (12 ml) antes da evaporação até a secura, de modo a fornecer o composto título, 3,08 g.

25 HPLC quiral analítico (coluna Chiralcel OD- H 25 x 0,46 cm, 100 % de heptano eluindo a 1 ml/ minuto, temperatura de coluna 30°C): $t_{\text{RET}} = 5,5$ minutos, pureza 99, 8 % (enantiômero 2 S, $t_{\text{RET}} = 5,1$ minutos).

Intermediário 20: Ácido 3- (4-Bromo-6-metil-1H- indazol-1-il) benzóico

Uma solução do ácido 3-{2-[(2, 6- dibromo-4-metilfenil) metilideno]hidrazino}benzóico (1050 g) em DMF (3,46 l) foi resfriada a 10°C, sob nitrogênio. Uma solução de lítio bis(trimetilsilil) amida (1 M em THF, 6,34 l) foi então adicionada, ao mesmo tempo em que a temperatura era mantida abaixo de 15°C. A solução agitada foi então aquecida a $70 \pm 3^\circ\text{C}$ durante 64 horas e então a mistura da reação foi resfriada a 5°C e subitamente resfriada, de um modo seqüencial, com a adição lenta de água (4,2 l), ácido clorídrico 5 M (2,62 l) e água (3,68 l). A suspensão resultante foi agitada a 5°C durante 1 hora e 34 minutos, filtrada e lavada sucessivamente com água purificada (1 l e então 2,1 l a $5 \pm 5^\circ\text{C}$) e metanol (2 x 1 l a $5 \pm 5^\circ\text{C}$). O sólido foi secado in vacuo a 50°C de modo a fornecer composto título (742, 9 g).

LCMS: $t_{\text{RET}} = 3, 71$ minutos; $\text{MH}^+ = 331, 333$

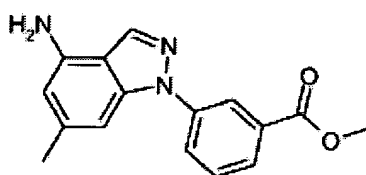
Intermediário 21: Ácido 3-(4-amino-6-metil-1H- indazol-1-il) benzóico

Uma suspensão do ácido 3- (4-bromo-6-metil-1H- indazol-1-il) benzóico (1450,5 g, 4, 38 mol) e iodeto de cobre (I) (42,47 g, 0,22 mol, 5 mol%) em amônia aquosa (0,88 sg, 13,5 l) foi aquecido em um vaso sob pressão vedado até que fosse gerada uma pressão de $7 \text{ Bar} \pm 0,3$ (temperatura do conteúdo $\sim 78^\circ\text{C}$). A agitação foi continuada durante um período de cerca de 2 dias. A mistura da reação foi resfriada a 20°C e então carregada em um Reator Laboratorial Controlado, ajustado com um purificador de HCL 5 M. A solução foi aquecida em refluxo de modo a remover a amônia em excesso através da elevação gradual da temperatura do conteúdo para $> 90^\circ\text{C}$ - pH do

ponto terminal 7,87. A mistura da reação foi então resfriada a 60 ± 3 °C e ácido acético (725 ml, 12,7 mol) foi adicionado lentamente, de modo a formar um precipitado - pH do ponto terminal = 5, 68. A batelada foi resfriada a 5 ± 3 °C e agitada durante 825 minutos. A suspensão foi filtrada e lavada com água (3 x 4, 5 l). O sólido foi secado in vacuo a 50°C, de modo a fornecer o composto título (112, 3 g).

LCMS: $t_{\text{RET}} = 2,93$ minutos; $\text{MH}^+ = 268$

Intermediário 22: 3-(4-amino-6-metil-1H-indazol-1-il) benzoato de metila

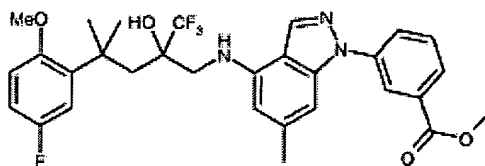


Cloreto de acetila (1000 ml, 11, 5 mol) foi adicionado lentamente a metanol frio (10,84 l a 0 ± 3 °C), sob uma atmosfera de nitrogênio, ao mesmo tempo em que a temperatura era mantida abaixo de 5°C. A mistura da reação foi agitada durante um período adicional de 35 minutos a 0 ± 3 °C e então o ácido 3-(4-amino-6-metil-1H-indazol-1-il) benzóico (1084,2 g, 4,06 mol) foi adicionado. A mistura da reação foi aquecida, em refluxo, durante 2, 5 horas e então o volume foi reduzido, através de destilação, a aproximadamente metade do volume. Acetato de isopropila (10, 84 l) foi adicionado, mantendo-se a temperatura acima de 50°C e a temperatura foi mantida a 60°C durante 1 hora. A solução foi resfriada a 0°C durante um período de 3 horas e curada a 3 ± 3 °C durante cerca de 10 horas. O precipitado foi filtrado e lavado com uma mistura de acetato de isopropila: metanol resfriado (cerca de 10:1, 3,26 l, e de 3 ± 3 °C) e então acetato de isopropila resfriado (2,1 l a 3 ± 3 °C). O sólido foi então secado in vacuo a 55°C, de modo a fornecer o composto título como o seu sal de hidrocloreto (933, 2 g): LCMS: $t_{\text{RET}} = 3,20$ minutos; $\text{MH}^+ = 282$ minutos. Uma proporção deste material (874, 1 g, 2,76 mol) em uma mistura de água 5,28 l) e 2-metiltetraidrofurano (8,7 l) foi tratada com hidróxido de sódio (1

M, 2720 ml e então 2 M, 13 ml) (até que fosse alcançado um pH = 7). A fase orgânica foi separada e lavada com água (6,1 l) e os extratos da camada aquosa novamente extraídos com 2-metiltetraidrofurano (4, 4 l). Os extratos orgânicos combinados foram evaporados até próximo à secura e então tolueno (4, 4 l) foi adicionado e a mistura foi evaporada, de modo a fornecer o composto título (767, 4 g).

LCMS: $t_{\text{RET}} = 3,17$ minutos; $\text{MH}^+ = 282$.

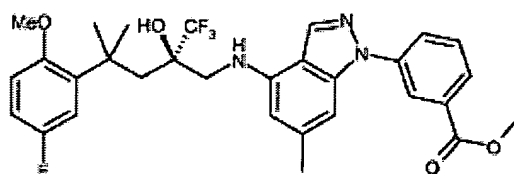
Intermediário 23: 3-(4-{[4-[5-fluoro-2- (metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino}--6-metil-1H-indazol-1-il) benzoato de metila



2-{2-[5-Fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-metilpropil}-2-(trifluorometil) oxirano (que pode ser preparado de acordo com a WO 04 / 063163,96 mg, 0,33 mmol), 3-(4-amino-5-metil-1H-indazol-1-il) benzoato de metila (85 mg, 0,3 mmol e trifluorometano sulfonato de itérbio (28 mg, 0,045 mmol) foram agitados em acetonitrila (0,4 ml) com algumas peneiras moleculares. A mistura resultante foi então aquecida até o refluxo (80°C) durante a noite e então deixada resfriar à temperatura ambiente. A mistura foi então despejada em acetato de etila (5 ml) e lavada sucessivamente com bicarbonato de sódio aquoso saturado e salmoura aquosa. A fase orgânica foi separada, secada com sulfato de sódio anidro, e então concentrada e o resíduo purificado através de cromatografia de coluna em sílica gel (10 % de acetato de etila em cicloexano) de modo a fornecer o composto título como um sólido branco (75 mg).

LCMS: $t_{\text{RET}} = 4,08$ minutos; $\text{MH}^+ = 574$.

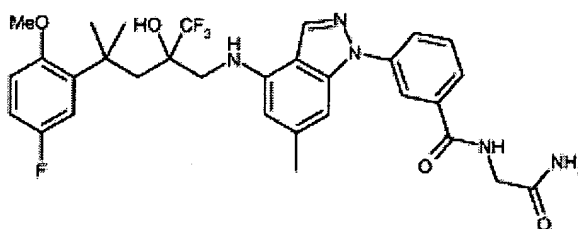
Intermediário 24: 3-(4- {[(2R)-4- [5- fluoro-2- (metilóxi) fenil]-2- hidróxi-4-metil-2- (trifluorometil) pentil] amino }-6-metil-1H- indazol-1-il) benzoato de metila



(2 R)-2-{2-[5-Fluoro-2- (metilóxi) fenil]-2-metilpropil}-2-(trifluorometil) oxirano (530 mg, 1, 81 mmol) foi adicionado a acetonitrila (2, 5 ml), seguido pela adição de 3-(4-amino-6-metil-1 H-indazol-1-il) benzoato de metila (590 mg, 2,1 mmol) e trifluorometanossulfonato de ítrio (197 mg, 0,37 mmol), em temperatura ambiente, sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura resultante foi então aquecida até o refluxo (83°C durante a noite, e então deixada resfriar à temperatura ambiente e diluída com acetato de etila (7 ml). A mistura foi lavada sucessivamente com bicarbonato de sódio saturado (10 ml) e água (10 ml), secada e concentrada. O resíduo foi então purificado através de cromatografia de coluna (10% de acetato de etila em cicloexano) de modo a fornecer, após a concentração, o composto do t'ítulo (540 mg).

LCMS: $t_{RET} = 4,08$ minutos; $MH^+ = 574$.

Exemplo 1: N- (2- Amino-2- oxoetil)—3- (4- {[4-[5- fluoro-2- (metilóxi) fenil]-2- hidróxi---4-metil-2- (trifluorometil) pentil] amino}-6- metil-1H-indazol-1-il) benzamida



N,N-diisopropiletilamina (0,109 ml, 0, 625 mmol) foram adicionados a uma solução do ácido 3- (4- {[4- [5-fluoro-2- (metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2- (trifluorometil) pentil]amino}-6- metil-1H- indazol-1-il) benzóico (70 mg, 0,125 mmol) e HATU (47,5 mg, 0,125 mmol) em DMF (2, 5 ml) e a solução foi agitada em temperatura ambiente durante 5 minutos. Hidrocloreto de glicina (34, 6 mg, 0, 313 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e então dividida entre HCl 2

M (50 ml) e acetato de etila (50 ml). A camada orgânica foi separada, lavada com bicarbonato de sódio aquoso (50 ml) secada com sulfato de sódio anidro e evaporada, de modo a fornecer o produto bruto, que foi purificado através de autopreparação dirigida por massa (Sistema B), de modo a fornecer o composto título (62, 5 mg).

LCMS: $t_{\text{RET}} = 3,59$ minutos; $\text{MH}^+ = 616$.

Este material racêmico foi resolvido por HPLC quiral em uma coluna Chiralpak AD de 2 pol. x 20 cm, eluída com heptano: EtOH 2: 8, com uma taxa de fluxo de 75 ml/ minuto, de modo a prover o Exemplo 10- A (enantiômero A, 15, 2 mg) e Exemplo 1- B (enantiômero B, 17,5 mg)

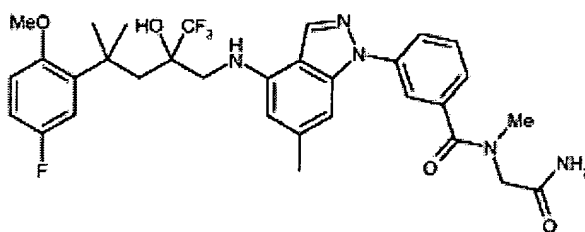
Exemplo 1-A (enantiômero A): HPLC quiral analítico (coluna Chiralpak 25 x 0, 46 cm, heptano: EtOH 2: 8 eluindo a 1 ml / minuto): $t_{\text{RET}} = 6, 7$ minutos

LCMS: $t_{\text{RET}} = 3,60$ minutos; $\text{MH}^+ = 616$.

Exemplo 1-B (enantiômero B): HPLC quiral analítico (coluna Chiralpak AD 25 x 0, 46 cm, heptano: tOH a 1: 9 eluindo em 1 ml/ minuto): $t_{\text{RET}} = 11, 3$ minutos

LCMS: $t_{\text{RET}} = 3,60$ minutos; $\text{MH}^+ = 616$.

Exemplo 2: N- (2- Amino-2- oxoetil)-3- (4- {[4- [5- fluoro-2- (metoilóxi) fenil] -2- hidróxi -4-metil---2- (trifluorometil) pentil] amino}-6-metil- 1H-indazol-1-il) – N-metilbenzamida



Preparado de um modo similar ao Exemplo 1, a partir do ácido 3-(4-{[4-[5-fluoro-2- (metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4- metil-2-(trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1 H- indazol-1-il) benzóico e hidrocloreto de sacosinamida.

LCMS: $t_{\text{RET}} = 3,57$ minutos; $\text{MH}^+ = 630$.

86,2 mg deste material racêmico foram resolvidos por HPLC quiral em uma coluna Chiralpak AD e 2 pol. (5,08 cm) x 20 cm, eluída com heptano: EtOH a 4: 6, com uma taxa de fluxo de 75 ml/ minuto, de modo a
5 prover o Exemplo 2- A (enantiômero A, 28,7 mg) e Exemplo 2 – B (enantiômero B, 31,5 mg).

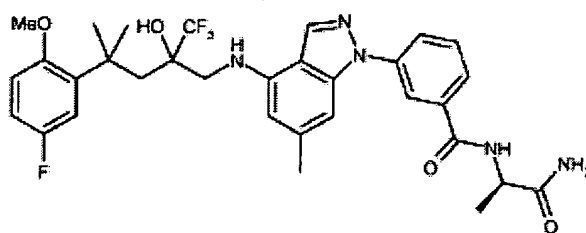
Exemplo 2-A (enantiômero A): HPLC quiral analítico (coluna quiralpaK 25 x 0,46 cm, heptano: EtOH a 4: 6, eluindo em 1 ml / minuto):
 $t_{\text{RET}} = 10,9$ minutos

10 LCMS: $t_{\text{RET}} = 3,58$ minutos; $\text{MH}^+ = 630$.

Exemplo 2-B (enantiômero B): HPLC quiral analítico (coluna ChiralpaK de 25 x 0,46 cm, heptano: EtOH a 4: 6, eluindo em 1 ml/ minuto):
 $t_{\text{RET}} = 19,1$ minutos

LCMS: $t_{\text{RET}} = 3,58$ minutos; $\text{MH}^+ = 630$.

15 Exemplo 3: N-[(1 R)-2-Amino-1-metil-2- oxoetil] -3- (4-{[4- [5- fluoro-2- (metilóxi) fenil]—2- hidróxi-4-metil-2- (trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H- ndazol-1-il) benzamida



Preparado de um modo similar ao Exemplo 1, a partir do ácido
3-(4-{[4-[5-fluoro-2- (metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4- metil-2-(trifluorometil)
20 pentil] amino}-6-metil-1 H- indazol-1-il) benzóico e hidrocloreto de D-
alaninamida

LCMS: $t_{\text{RET}} = 3,65$ minutos; $\text{MH}^+ = 630$.

95,8 mg deste material racêmico foram resolvidos por HPLC quiral em uma coluna Chiralpak AD e 2 pol. (5,08 cm) x 20 cm, eluída com
25 heptano: EtOH a 2: 8, com uma taxa de fluxo de 75 ml/ minuto, de modo a

prover o Exemplo 3-A (diastereômero A, 42,4 mg) e Exemplo 3-B (enantiômero B, 45,2 mg).

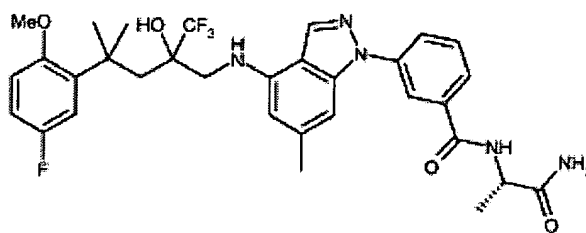
Exemplo 3-A (diastereômero A): HPLC quiral analítico (coluna ChiralpaK 25 x 0,46 cm, heptano: EtOH a 2: 8, eluindo em 1 ml / minuto): $t_{RET} = 5,1$ minutos

LCMS: $t_{RET} = 3,66$ minutos; $MH^+ = 630$.

Exemplo 3-B (diastereômero B): HPLC quiral analítico (coluna ChiralpaK de 25 x 0,46 cm, heptano: EtOH a 4: 6, eluindo em 1 ml / minuto): $t_{RET} = 10,9$ minutos

LCMS: $t_{RET} = 3,66$ minutos; $MH^+ = 630$.

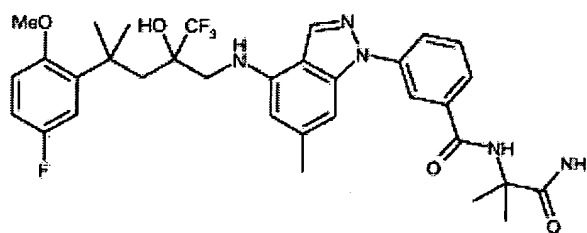
Exemplo 4: N-[(1S)-2-Amino-1-metil-2-oxoetil]-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il) benzamida



Preparado de um modo similar ao Exemplo 1, a partir do ácido 3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1H-indazol-1-il) benzóico e hidrocloreto de L-alaninamida com o Sistema A usado para a purificação por autopreparação dirigida por massa.

LCMS: $t_{RET} = 3,53$ minutos; $MH^+ = 630$.

Exemplo 5: N-(2-Amino-1,1-dimetil-2-oxoetil)-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentilamino]-6-metil-1H-indazol-1-il) benzamida



Preparado de um modo similar ao Exemplo 1, a partir do ácido 3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1H-indazol-1-il) benzóico e 2-metilalaninamida.

5 LCMS: $t_{RET} = 3,70$ minutos; $MH^+ = 644$.

16 mg desse material racêmico foram resolvidos pelo HPLC quiral analítico em uma coluna AD ChiralpaK 25 x 2 cm, com heptano: EtOH a 1: 1 com uma vazão de 15ml/min para fornecer Exemplo 5-A (enantiômero A, 6,0 mg) e Exemplo 5-B (enantiômero B, 5,2 mg)

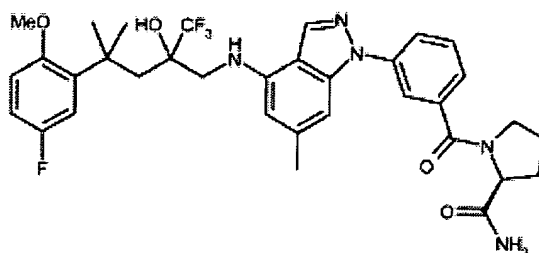
10 Exemplo 5-A (enantiômero A): HPLC quiral analítico (coluna ChiralpaK de 25 x 0,46 cm, heptano: EtOH a 1: 1, eluindo em 1 ml/ minuto):: $t_{RET} = 14,8$ minutos

LCMS: $t_{RET} = 3,58$ minutos; $MH^+ = 644$.

15 Exemplo 5-B (enantiômero A): HPLC quiral analítico (coluna ChiralpaK de 25 x 0,46 cm, heptano: EtOH a 1: 1, eluindo em 1 ml/ minuto):: $t_{RET} = 23,8$ minutos

LCMS: $t_{RET} = 3,58$ minutos; $MH^+ = 644$.

20 Exemplo 6: 1-{[3-(4-{[4-[5-Fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino}-6- metil-1H-indazol-1-il) fenil]carbonil}-L-prolinamida

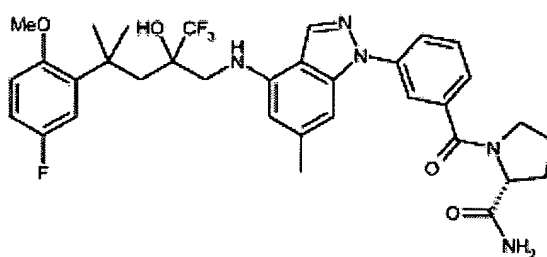


Preparado de um modo similar ao Exemplo 1, a partir do ácido

3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1H-indazol-1-il) benzóico e L-prolinamida com o Sistema A usado para a purificação por autopreparação dirigida por massa.

5 LCMS: $t_{RET} = 3,52$ minutos; $MH^+ = 656$.

Exemplo 7: 1- {[3- (4- {[4- [5- Fluoro-2- (metilóxi) fenil]—2- hidróxi-4-metil-2- (trifluorometil) pentil] amino} -6- metil-1H- indazol-1-il) fenil] carbonil} – D – prolinamida



Preparado de um modo similar ao Exemplo 1, a partir do ácido

10 3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1H-indazol-1-il) benzóico e D-prolinamida.

LCMS: $t_{RET} = 3,63$ minutos; $MH^+ = 656$.

15 118,8 mg desta mistura de diastereômeros foi resolvida através de HPLC quiral em uma coluna ChiralpaK AD de 2 pol. (5,08 cm) x 20 cm eluída com heptano EtOH a 1: 9 com uma taxa de fluxo de 75 ml/ minuto, de modo a prover o Exemplo 7- A (diastereômero A, 59 mg) e o Exemplo 7- B (diastereômero B, 61 mg).

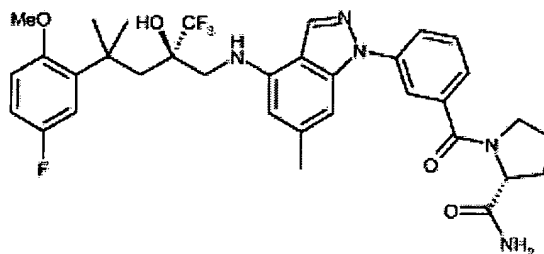
20 Exemplo 7-A (diastereômero A, isômero 2 R): HPLC quiral analítico (coluna ChiralpaK de 25 x 0,46 cm, heptano: EtOH a 1: 9, eluindo em 1 ml / minuto): $t_{RET} = 8,4$ minutos

LCMS: $t_{RET} = 3,63$ minutos; $MH^+ = 656$.

25 Exemplo 7-B (diastereômero B, isômero 2S): HPLC quiral analítico (coluna ChiralpaK de 25 x 0,46 cm, heptano: EtOH a 1: 9, eluindo em 1 ml/ minuto): $t_{RET} = 22,4$ minutos

LCMS: $t_{\text{RET}} = 3,63$ minutos; $\text{MH}^+ = 656$.

Exemplo 7 A: 1- {[3-(4- {[(2 R)-4-[5-Fluoro-2- (metilóxi) fenil]-2- hidróxi-4-metil-2- (trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H- indazol-1-il) fenil] carbonil}-D- prolinamida



5

Método A:

N, N-Diisopropiletilamina (0,017 ml, 0,098 mmol), seguido por HATU (7, 8 mg, 0,02 mmol) foram adicionados a uma solução do ácido 3-(4- {[(2R)-4- [5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2- hidróxi-4-metil- 2-(trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il) benzóico (11 mg, 0,0196 mmol) em DMF anidro (0,3 ml) e a solução foi agitada em temperatura ambiente sob nitrogênio durante 10 minutos. D- prolinamida (6 mg, 0,052 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e então deixada no congelador durante 6 dias. A solução amarela resultante foi diluída com metanol para 0,5 ml e purificada através de autopreparação dirigida por massa (Sistema B). As frações contendo o produto foram divididas entre diclorometano e bicarbonato de sódio aquoso. A camada aquosa foi novamente extraída com diclorometano e os extratos orgânicos combinados foram lavados sucessivamente com água e salmoura, secados através de um frasco hidrofóbico e evaporados, de modo a fornecer o composto título (4,7 mg).

20

LCMS: $t_{\text{RET}} = 3,51$ minutos; $\text{MH}^+ = 656$. HPLC quiral analítico (coluna Chiralcel OJ, 25 x 0,46 cm, Heptano: EtOH a 4: 1, eluindo a 1 ml/ minuto): $t_{\text{RET}} = 13, 9$ minutos. Usando este mesmo sistema de HPLC quiral analítico, os diastereômeros previamente separados do Exemplo 7 apresentaram $t_{\text{RET}} = 13, 8$ minutos (Exemplo 7- A) e 20, 9 minutos (Exemplo

25

7-B).

Método B:

Ácido 3-(4-{[4-[5-fluoro-2- (metilóxi) fenil] -2- hidróxi-4-metil-2- (trifluorometil) pentil] amino} --6-metil-1H- indazol-1-il) benzóico (464, 3 g, 0, 83 mol) foi adicionado a DMF (2, 8 l) sob nitrogênio e a temperatura foi ajustada para $20 \pm 3^\circ\text{C}$ durante cerca de 1 hora. Então, D-prolinamida (115 g, 1, 0 mol) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada a $20 \pm 3^\circ\text{C}$ até que a reação fosse completada (cerca de 2 horas). Água (4, 6 l) foi adicionada à mistura e o produto foi extraída em TBME (3 x 2,8 l). Os extratos de TBME combinados foram lavados com salmoura saturada (2 x cerca de 4, 5 l) e foram então concentrados até a secura, sob pressão reduzida, e novamente secados a 40°C , sob vácuo, de modo a fornecer uma mistura do composto título e de seu diastereômero 2 S (1-{[3-(4 {[2 S)-4-[5- fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2- (trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1H-indazol-1-il) fenil] carbonil}-D-prolinamida) (2,1 g).⁵¹

LCMS: $t_{\text{RET}} = 3,63$ minutos; $\text{MH}^+ = 656$.

86 g do material preparado de um modo similar foi separado em seus diastereômeros através de HPLC quiral usando um sistema de HPLC Prep Varian SD- 2 800 G, equipado com uma coluna de HPLC preparativa com 75 mm de d. i. x 250 mm compactada com uma fase estacionária quiral micrônica Chiralpak AD 20. O racemato foi dissolvido em etanol (bateladas de 1, 5 g a 2, 7 g em 15 ml) para a injeção sobre a coluna. A coluna foi eluída com etanol: metanol a 1: 1, em uma taxa de fluxo de 140 ml/ minuto, durante aproximadamente de 15 a 18 minutos, e então a 530 ml/ minuto, de modo a eluir o segundo isômero de eluição. O primeiro diastereômero 2 R que eluiu foi coletado como uma fração eluindo, de um modo típico, entre 8,8 minutos e 14, 6 minutos. As frações mistas foram coletadas eluindo, de um modo típico, a partir de 14,6 minutos e 16,2 minutos, e estas foram evaporadas e novamente processadas usando o mesmo método. A evaporação das frações

contendo o primeiro diastereômero, que é eluído, foram evaporadas de modo a prover 1-{{3- (4-{{(2 R)-4-[5-fluoro-2- (metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il) fenil] carbonil} - D-prolinamida (diastereômero 2 R, 39,7 g) contendo 1 % do diastereômero oposto.

1-{{3-(4-{{(2 R)-4-[5-Fluoro-2-(metilóxi)fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino }-6-metil-1H- indazol-1-il)fenil] carbonil}-D-prolinamida (diastereômero 2 R): HPLC quiral analítico (coluna Chiralpak AD-H de 25 x 0,46 cm, etanol: metanol a 1:1, eluindo em 0,7 ml/minuto, temperatura da coluna 40°C): $t_{RET} = 8,7$ minutos (isômero 2 S, $t_{RET} = 14,9$ minutos).

Uma batelada preparada de um modo similar de 1-{{3- (4- {{2 R)-4- [5- fluoro-2- (metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2- (trifluorometil) pentil] amino }-6-metil- 1 H- indazol-1-il) fenil] carbonil}-D- prolinamida foi recristalizado a partir de tolueno. 1-{{3- (4- {{(2 R)-4- [5-Fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino }-6- metil-1 H- indazol-1-il) fenil] carbonil}-D-prolinamida (221 g) foi adicionado a tolueno 5,52 l, a 50 ± 3 °C. A solução foi clarificada e uma linha de lavagem de tolueno (440 ml) foi adicionada. A mistura foi então agitada a 50 ± 3 °C durante 45 minutos, antes de ser resfriada a 20 ± 3 °C durante cerca de 1 hora. A suspensão foi curada a 20 ± 3 °C durante cerca de 2 horas e então resfriada a 10 ± 3 °C e curada durante 95 minutos. O sólido foi filtrado sob vácuo, lavado com tolueno (pré- filtrado, 2 x 660 ml), e secado sob vácuo a 80°C a um peso constante, de modo a fornecer o composto título (181 g).

Início do ponto de fusão (DSC) - 114°C.

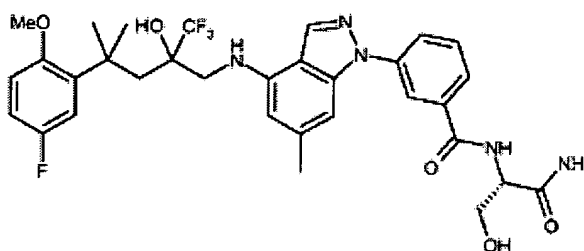
LCMS: $t_{RET} = 3,52$ minutos; $MH^+ = 656$.

Os ângulos de XRPD característicos e os espaçamentos d estão registrados na Tabela 1.

Tabela 1

$2\theta / ^\circ$	espaçamento d / Å
5,7	15,4
7,1	12,4
8,2	10,7
10,0	8,9
10,8	8,2

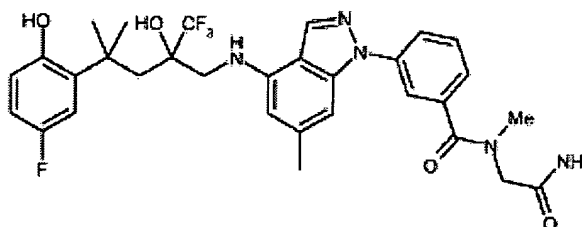
Exemplo 8: N-[(1S)-2-Amino-1-(hidroximetil)-2-oxoetil]-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2- hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il) benzamida



5 Preparado de um modo similar ao Exemplo 1, a partir do ácido 3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1H- indazol-1-il) benzóico e L-serinamida com o Sistema A usado para a purificação por autopreparação dirigida por massa.

10 LCMS: $t_{RET} = 3,40$ minutos; $MH^+ = 646$.

Exemplo 9: N-(2-Amino-2-oxoetil)-3-(4-{[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il)-N-metilbenzamida

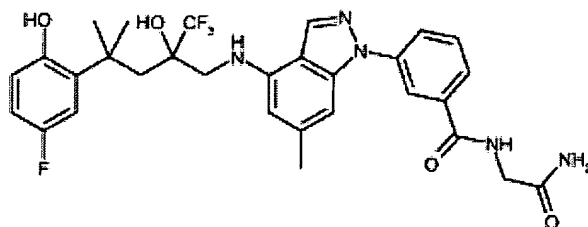


15 N- (2- Amino-2- oxoetil)-3- (4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil]amino}-6-metil-1H- indazol-1-il)- N-metilbenzamida (55, 1 mg, 0,0875 mmol) foi dissolvido em

diclorometano anidro (0,2 ml) e resfriado a - 78°C (banho de cardice / acetona) sob nitrogênio. Tribrometo de boro (1,0 Mm diclorometano) (0,435 ml, 0, 435 mmol) foi então adicionado, em porções, e após 5 minutos a mistura foi deixada aquecer à temperatura ambiente. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 6 horas, novamente resfriada a -78°C e subitamente resfriada com metanol (1 ml). A reação foi aquecida à temperatura ambiente quando mais diclorometano (1 ml) e solução de hidrogeno carbonato de sódio saturado aquosa (2 ml) foram adicionados e a mistura agitada vigorosamente e então despejada sobre uma frita hidrofóbica e a camada de diclorometano coletada e evaporada in vacuo. O produto bruto foi purificado através de autopreparação dirigida por massa (Sistema B). Frações contendo o produto foram combinadas e divididas e diclorometano e bicarbonato de sódio aquoso saturado. A camada aquosa foi novamente extraída, duas vezes, com diclorometano e os extratos orgânicos combinados foram lavados sucessivamente com água e salmoura, secados através de uma frita hidrofóbica e evaporados in vacuo, de modo a fornecer o composto título (17,2 mg).

LCMS: $t_{RET} = 3,41$ minutos; $MH^+ = 616$.

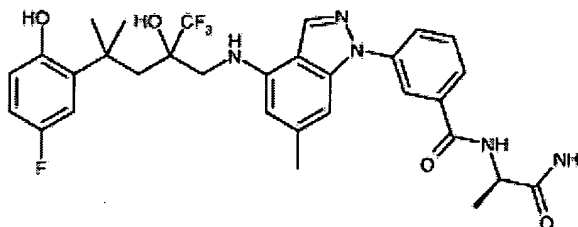
Exemplo 10: N- (2- Amino-2- oxoetil)-3-(4-{[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4- metil-2- (trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H- indazol-1-il) benzamida



Preparado de um modo similar ao Exemplo 9, a partir de N-(2-amino-2- oxoetil)-3- (4- {[4- [5- fluoro-2-(metilóxi)fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino]-6-metil-1H- indazol-1-il) benzamida.

LCMS: $t_{RET} = 3,43$ minutos; $MH^+ = 602$

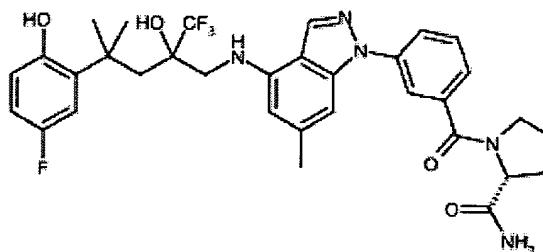
Exemplo 11: N-[(1 R)-2-Amino-1-metil-2-oxoetil]-3-(4-{[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2- hidróxi-4-metil-2- (trifluorometil) pentil] amino} -6- metil-1H- indazol-1-il) benzamida



Preparado de um modo similar ao Exemplo 9, a partir de N-
5 [(1R)-2-amino-1-metil-2- oxoetil]-3- (4-{[4-[5-fluoro-2- (metilóxi) fenil]-2- hidróxi-4-metil-2- (trifluorometil) pentil] amino} -6-metil-1H- indazol-1-il) benzamida.

LCMS: $t_{\text{RET}} = 3,49$ minutos; $\text{MH}^+ = 616$

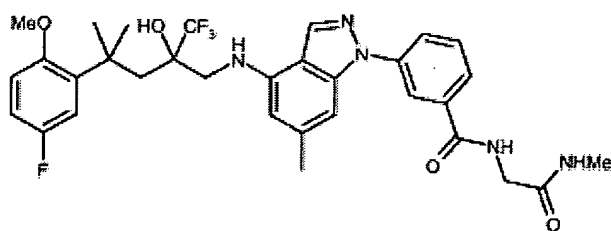
Exemplo 12: 1-{[3-(4-{[4-(5-Fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2- (trifluorometil) pentil] amino}---6- metil-1H- indazol-1-il) fenil] carbonil}-D- prolinamida



Preparado de um modo similar ao Exemplo 9, a partir de 1-
15 {[3-(4- [5-fluoro-2- (metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il)fenil] carbonil}-D- prolinamida, exceto que após aquecimento à temperatura ambiente a reação foi deixada em repouso durante a noite, em vez de durante 6 horas.

LCMS: $t_{\text{RET}} = 3,32$ minutos; $\text{MH}^+ = 642$

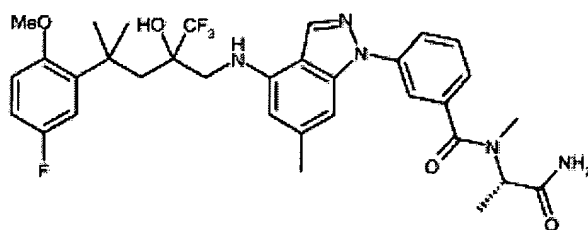
Exemplo 13: 3-(4-{[4-[5-Fluoro-2- (metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-1- (trifluorometil) pentil] amino}-6- metil-1H-indazol-1-il)-N-[2-(metilamino)-2-oxoetil] benzamida



Preparado de um modo similar ao Exemplo 1, a partir do ácido 3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi)fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1H-indazol-1-il)benzôico e N¹-metilglicinamida com o Sistema A usado para a purificação através de autopreparação dirigida por massa.

LCMS: $t_{RET} = 3,54$ minutos; $MH^+ = 630$

Exemplo 14: N-[1S)-2-Amino-1-metil-2-oxoetil]-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi)fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1H-indazol-1-il)-N-metilbenzamida

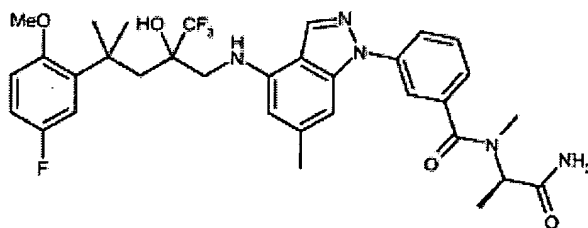


N, N-Diisopropiletilamina (0,044 ml, 0,25 mmol) e HATU (20,1 mg, 0,053 mmol) foram adicionados a uma solução de N-{[3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi)fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1H-indazol-1-il)fenil]carbonil}-N-metil-L-alanina (32,4 mg, 0,05 mmol) em DMF (1 ml) e a solução foi agitada, em temperatura ambiente, sob nitrogênio, durante 10 minutos. Amônia em dioxano (5 M, 1,01 ml, 5,05 mmol) foi adicionada e a mistura agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi diluída com metanol e purificada através de autopreparação dirigida por massa (Sistema B) e as frações contendo o produto foram divididas entre diclorometano e bicarbonato de sódio aquoso. A fase orgânica foi separada, combinada com um segundo extrato de diclorometano, lavada duas vezes com água, secada

através de uma frita hidrofóbica e evaporada de modo a fornecer o composto título (11 mg).

LCMS: $t_{RET} = 3,52$ minutos; $MH^+ = 644$

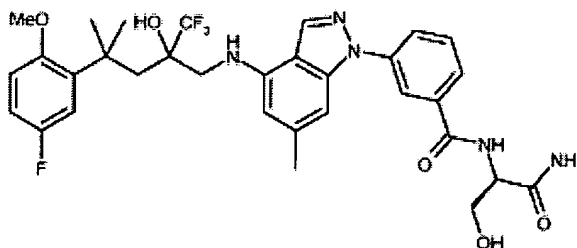
Exemplo 15: N-[(1R)-2-Amino-1-metil-2-oxoetil]-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2- hidróxi-4-metil-2- (trifluorometil) pentil]amino}-6-metil-1H-indazol-1-il)-N-metilbenzamida



Preparado de um modo similar ao Exemplo 14, a partir de N-{[3-(4-{[4-[5-fluoro-2- (metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil]amino}-6-metil-1H-indazol-1-il) fenil] carbonil} - N- metil-D- alanina e amônia.

LCMS: $t_{RET} = 3,52$ minutos; $MH^+ = 644$

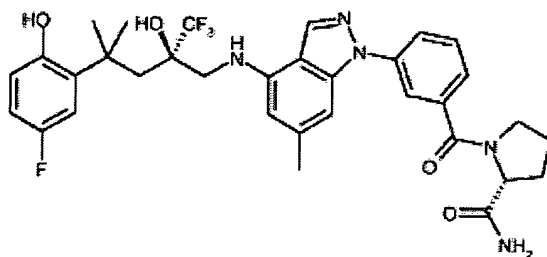
Exemplo 16: N-[(1R)-2-Amino-1-(hidroximetil)-2-oxoetil]-3- (4-{[4- [5-fluoro-2- (metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4- metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1H- indazol-1-il) benzamida



Preparado de um modo similar ao Exemplo 14, a partir de N-{[3-(4-{[4-[5-fluoro-2- (metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il) fenil] carbonil}-D- serina e amônia.

LCMS: $t_{RET} = 3,41$ minutos; $MH^+ = 646$

Exemplo 17: 1-{[3-(4-{[(2 R)-4-(5-Fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino} -6-metil-1H-indazol-1-il) fenil] carbonil}-D-prolinamida



1-([3-(4-((2R)-4-[5-Fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino}-6- metil- 1H-indazol-1-il) fenil]carbonil)-D-prolinamida (340 mg, 0,5185 mmol) foi dissolvido em diclorometano anidro (12 ml) e resfriada -78°C (banho de cetona/ cardice) sob nitrogênio. Tribrometo de boro (1,0 M em diclorometano, 2,57 ml, 2,57 mmol) foi então adicionado, em porções, e após 5 minutos a mistura agitada foi deixada aquecer lentamente à temperatura ambiente, sob nitrogênio. Após 4 horas, LCMS sugeriu que havia ocorrido pouca reação e a mistura foi novamente resfriada a -78°C e tribrometo de boro adicional (1,0 M em diclorometano, 2 ml, 2 mmol) foi adicionado e a mistura foi então agitada, em temperatura ambiente, durante a noite. O LCMS indicou ainda que a reação estava incompleta e a mistura foi novamente resfriada a -78°C, mais uma vez, e mais tribrometo de boro (1,0 M em diclorometano, 2 ml, 2 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada, em temperatura ambiente, durante 3 horas, antes de ser novamente resfriada a -78°C e subitamente resfriada através da adição gradual de metanol (5 ml). A reação foi aquecida à temperatura ambiente quando mais diclorometano (30 ml) e solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa (75 ml) foram adicionados e a mistura agitada, de modo vigoroso, durante 5 minutos. A fase orgânica foi separada pela passagem através de uma frita hidrofóbica, e evaporada in vacuo. Este produto bruto foi purificado através de autopreparação dirigida por massa. Frações contendo o produto foram combinadas e divididas entre diclorometano e bicarbonato de sódio aquoso saturado. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com água e salmoura, secada através de uma frita hidrofóbica e evaporada in vacuo, de modo a fornecer o composto título (98

mg).

LCMS: $t_{RET} = 3,36$ minutos; $MH^+ = 642$

PARTE EXPERIMENTAL POLIMÓRFICA

1- $\{[3-(4-\{[(2R)-4-[5-Fluoro-2-(metilóxi)fenil]-2-hidróxi-4-$
 5 metil-2- (trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il)fenil]carbonil}-D-prolinamida em forma cristalina foi preparado através do método que se segue:

Tolueno (0,5 ml) foi adicionado a 1- $\{[3-(4-\{[(2R)-4-[5-$
 fluoro-2- (metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4- metil-2-(trifluorometil) pentil]
 10 amino}-6-metil-1H-indazol-1-il) fenil] carbonil}-D-prolinamida (25 mg) e a suspensão foi submetida a um ciclo de temperatura (de 0 a 40°C) em blocos de uma hora) durante 2, 5 dias. O sólido foi isolado através da passagem forçada d solvente através de uma frita de vidro em temperatura ambiente, sob pressão, e então deixado secar ao ar, em temperatura ambiente, durante 1- 2
 15 dias.

A forma cristalina resultante foi caracterizada usando DSC (calorimetria de varredura diferencial) e XRPD (difração de pó por raio X).

Calorimetria de Varredura Diferencial (DSC)

O termograma de DSC de 1- $\{[3-(4-\{[(2R)-4-[5-fluoro-2-$
 20 (metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil]amino}-6-metil-1H-indazol-1-il) fenil] carbonil }-D-prolinamida foi obtido através do uso de um calorímetro TA Q 1000, de número serial 1000- 0126. A amostra foi pesada no interior de uma panela de alumínio, uma tampa de panela colocada sobre o topo, e ligeiramente frisada sem que a panela fosse vedada. O
 25 experimento foi conduzido usando uma taxa de aquecimento de 10°C min⁻¹.

Os dados estão ilustrados na Figura 1.

Difração de Pó por Raio X (XRPD)

O padrão de difração de pó por raio X (XRPD) de 1- $\{[3-(4-\{[(2R)-4-[5-fluoro-2- (metilóxi) fenil]-2- hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil)$

pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il) fenil] carbonil} -D- prolinbamida é apresentado na Figura 2. Os dados foram adquiridos em um difrattômetro de pó PANalytical X'Pert Pro, modelo PW 300040/ 60, de número serial DY 1850 usando um detector X'Celerator. As condições de aquisição foram:

5 radiação Cu K α , tensão do gerador: 40 kV, corrente do gerador: 45 mA, ângulo inicial: 2, 0° 2 θ , ângulo final: 40, 0° 2 θ , tamanho do ângulo: 0,0167 ° 2 θ , tempo por estágio: 31, 75 segundos. A amostra foi preparada pela montagem de alguns miligramas de amostra sobre uma placa de pastilha de Si (base zero), resultando em uma camada fina de pó. Os ângulos de XRPD

10 característicos e os espaçamentos d estão registrados na Tabela 2.

Os picos característicos para a forma de estado sólido estão sumariados na Tabela 2, com os espaçamentos de treliça calculados. As posições de pico foram medidas usando o software Highscore.

Tabela 2

2 θ / ° /	Espaçamento d / Å
4,1	21,7
5,7	15,5
7,1	12,4
8,2	10,8
9,0	9,8
10,0	8,9
10,7	8,2
11,4	7,8
12,8	6,9
13,4	6,6
14,1	6,3
14,5	6,1
15,6	5,7
17,6	5,0
18,0	4,9
18,7	4,7
20,6	4,3
21,0	4,2

15 PARTE EXPERIMENTAL DA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

Composições para o uso intranasal

Nas composições abaixo, as quantidades são expressadas como % em peso, com base no peso total da composição.

Método:

5 1-{[3-(4-{[(2 R)-4-[5-Fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino} -6-metil-1H-indazol-1-il)fenil]carbonil}-D-prolinamida (10 mg $\pm$ 1 mg) é pesado em um frasco de cintilação e 5 ml do veículo apropriado são adicionados usando uma Pipeta de Gilson. Cada mistura é submetida a tratamento ultra- sônico durante 2 minutos, com agitação manual ocasional, de modo a augurar uma dispersão e
10 umectação completas. As amostras são então colocadas sobre um agitador mecânico e brandamente agitadas durante a noite.

Suspensão

Uma composição de suspensão de 1-{[3-(4-{[(2 R)-4- [5-fluoro-2- (metilóxi) fenil] -2- hidróxi-4-metil-2- (trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il) fenil]carbonil} -D- prolinamida é preparada,
15 por exemplo, usando os excipientes que se seguem:

1-{[3- (4- {[(2R)-4- [5- fluoro- 2- (metilóxi) fenil-2- hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil] amino} -6-metil-1H- indazol-1-il) fenil] carbonil}	
D- prolinamida	0,2%
Xilitol	4,5%
Sorbato de Potássio	0,3%
EDTA (diidrato dissódico de edetato)	0,015%
Citrato de Sódio	1,48%
Ácido Cítrico	0,96%
Polissorbato 80	0,005%
Água	até 100%

Solução

Uma composição de solução de 1-{[3- (4-{[(2R)-4- [5- fluoro- 2- (metilóxi) fenil]-2- hidróxi-4- metil-2- (trifluorometil) pentil] amino}-6-
20 metil- 1H- ndazol -1-il) fenil]- carbonil} -D- prolinamida é preparada, por exemplo usando os excipientes que se seguem:

1-{[3- (4- {[(2R)-4- [5-fluoro-2- (metilóxi)fenil] -2- hidróxi -4-metil-2- (trifluorometil) pentil] amino } -6-metil-1H- indazol-1-il) fenil] carbonil} - D- prolinamida	0,2%
---	------

Xilitol	4,5%
Sorbato de Potássio	0,3%
EDTA (Diidrato dissódico de edetato)	0,015%
Citrato de Sódio	1,48%
Ácido Cítrico	0,96%
Polissorbato 80	1,0%
Água	até 100%

PARTE EXPERIMENTAL BIOLÓGICA

Dados In Vitro

Ensaio de ligação do receptor de glicocorticóide

5 A capacidade dos compostos para se ligarem ao receptor de glicocorticóide foi determinada através da verificação de sua capacidade para competir com um derivado de dexametasona rotulado de modo fluorescente Alexa 555. Os compostos foram solvatados e diluídos em DMSO, e transferidos diretamente ao interior de placas de ensaio. Dexametasona fluorescente e um receptor de glicocorticóide de comprimento total foram
10 adicionados às placas, junto com os componentes de tampão, de modo a estabilizar a proteína GR (incluindo o peptídeo de estabilização (número do catálogo Panvera P 2815) e incubados, em temperatura ambiente, durante 2 horas no escuro. A ligação de cada composto foi verificada através da análise do deslocamento do ligante fluorescente através da medição do decréscimo do
15 sinal de polarização de fluorescência a partir da mistura.

Exemplos: 1, 1-A, 1-B, 2, 2-A, 2-B, 3, 3-A, 3-B, 4, 5, 5-A, 5-B, 6, 7, 7-A, 7-B e 8 a 15 mostram a ligação de glicocorticóide com um $plC_{50} > 7$ neste ensaio.

20 Transrepressão mediada por glicocorticóide da atividade de NFkB

Células epiteliais de pulmão humano A 549 foram engenheiradas de modo a conter um gene de fosfatase alcaliuna placentária secretado, sob o controle da região distal do promotor ELAM dependente de NFkB como previamente descrito em Ray, K. P., Farrow, S., Daly, M.,
25 Talabot, F. e Searle, N. "Induction of the E-selectin promoter by interleukin 1

and tumour necrosis factor alpha, and inhibition by glucocorticoids
 “Biochemical Journal (1997) 328: 707 – 15.

Os compostos foram solvatados e diluídos em DMSO, e transferidos diretamente ao interior de placas de ensaio, de tal modo que a
 5 concentração de DMSO final fosse de 0,7%. Seguindo-se à adição de células (40 K por reservatório), as placas foram incubadas durante 1 hora, antes da adição de 3 ng/ ml de TNF α recombinante humano. Seguindo-se à incubação continuada durante 16 horas, a atividade de fosfatase alcalina foi determinada através da medição da alteração na densidade óptica a 405 nM com o tempo,
 10 seguindo-se a adição de 0,7 volumes de tampão de ensaio (1 mg/ ml de p-nitrofenilfosfato dissolvido em dietanolamina 1 M, NaCl 0,28 M, MgCl₂ 0,5 mM). Foram construídas curvas de resposta de dose, a partir das quais os valores de EC₅₀ foram estimados.

Exemplos 1, 1-A, 2, 2-A, 2-B, 3, 3-A, 4, 5, 5-A, 6, 7, 7-A e 8 a
 15 17 apresentam um pEC₅₀ > 8,5 neste ensaio.

Ensaio quanto à Atividade do Receptor de Progesterona

Um frasco T225 de células CV-1 em uma densidade de 80% de confluência foram lavadas com PBS, destacadas a partir do frasco usando 0,25% de tripsina e contadas usando um Sysmex KX – 21 N. As células
 20 foram diluídas em DMEM contendo 10% de Hyclone, L-Glutamato 2 mM e 1 % de Pen/ Strep a 140 células / μ l e transduzidas com 10 % de PRb – BacMam e 10% de MMTV- BacMam. 70 ml de células em suspensão foram distribuídas a cada reservatório de placas de 384 reservatórios Nunc, contendo os compostos na concentração requerida. Após 24 horas, 10 μ l de Stedylite
 25 foram adicionados a cada reservatório das placas. As placas foram incubadas no escuro, durante 10 minutos, antes de sua leitura em uma leitora Viewlux. Foram construídas curvas de resposta de dose, a partir das quais os valores de pEC₅₀ foram estimados.

Exemplos 1- B, 2, 2-A, 2-B, 3-B, 5-B, 6, 7, 7-A, 7-B, 8 a 10,

12, 14 a 17 apresentam um $pEC_{50} < 8$ neste ensaio.

Na descrição de exemplos de acordo com a sua atividade nos ensaios acima, será apreciado que pelo menos um isômero, por exemplo, um enantiômero em uma mistura de isômeros (tal que um racemato) possui a
5 atividade descrita. O outro enantiômero pode apresentar atividade similar, menos atividade ou nenhuma atividade ou pode apresentar alguma atividade de agonista no caso de um ensaio funcional.

Dados In Vivo

O LPS dosado por via intranasal induziu a neutrofilia no rato CD macho

10 Pré- tratamento do Composto/Veículo

Ratos CD machos de 150- 200 g foram anestesiados com isoflurano (5%, 2l / min O₂, 1l /min NO) e mantidos verticalmente, ao mesmo tempo em que recebiam dosagem do composto ou veículo de teste (0,2% Tween 80 em solução salina) no volume de dose de 25 µl por narina, usando
15 uma pipeta de Gilson de 100 µl. A ponta da pipeta foi inserida aproximadamente 3 mm ao interior da nartina e a substância de dosagem instilada. Após a dosagem, os animais foram colocados em uma posição dorsal durante a recuperação da anestesia.

Protocolo de Desafio de LPS

20 Aproximadamente trinta minutos seguindo-se à dosagem do composto ou veículo, os ratos foram novamente anestesiados como acima, e então dosados do mesmo modo com 25 µ/ narina ou ainda veículo de solução salina tamponada com fosfato, (PBS) ou 10 mg/ml de lipossacarídeo (LPS).

Protocolo de Lavagem Nasal

25 Quatro horas seguindo-se ao desafio com PBS/ LPS, os animais receberam uma overdose de pentobarbitona sódica, fornecida intraperitonalmente. A traquéia foi exposta e uma pequena incisão foi feita, ao interior da qual um tubo foi inserido em uma posição de grau orto em direção à cavidade nasal. O nariz foi então lavado com 15 mls de um fluido de

lavagem nasal (NAL) (3,72 g de EDTA e 1 g de albumina de soro bovino, dissolvida em 1 litro de PBS).

Amostras de NAL foram então centrifugadas a 1300 rpm durante 7 minutos, a pelota da célula resultante foi novamente suspensa em 0,5 ml de fluido NAL, e 100 Ql foi submetido à análise de FACS, de modo a determinar a contagem de neutrófilos. Os neutrófilos foram expressos por ml do volume de NAL original.

Modelo de Hipersensibilidade do Tipo Retardado de Pele de Orelha de Camundongo Induzida por Oxazolona (DTH)

10 Protocolo de Sensibilização

Antes da sensibilização, os flancos de todos os camundongos (BALB/ c fêmea 10-14 g, Charles River, UK) foram raspados, de modo a permitir um melhor contato do agente de sensibilização com a pele. Apenas o veículo (1 parte de óleo de Oliva para 4 partes de Acetona) foi aplicado a um grupo de referência. A sensibilização foi efetuada através da aplicação tópica de 50 µl de uma solução de 2, 5% de Oxazolona (25 mg/ ml) sobre o flanco raspado. Cinco dias após, a espessura do ouvido foi medida sob anestesia (5% de Isoflurano, 2 l/ min O₂) usando os calibres de engenharia.

Protocolo de Dosagem do Composto

20 Uma hora antes, e três horas após desafio, os animais receberam uma dosagem tópica, sob anestesia, sobre a orelha direita apenas, de 10 µl do veículo (etanol) ou solução do composto.

Protocolo de Desafio

25 Os animais foram desafiados, sob anestesia, com 0,25% de solução de oxazolona (2,5 mg/l em 1 parte de óleo de Oliva e 4 partes de Acetona; 20 µl sobre o dorso de cada orelha). Vinte e quatro horas após o desafio, a espessura da orelha foi novamente medida.

A espessura da orelha média do grupo de referência foi então subtraída dos grupos tratados com o composto e de desafio, de modo a

fornecer o aumento específico na espessura da orelha induzida por cada tratamento. A orelha esquerda não- tratada fornece uma indicação da atividade sistêmica dos compostos de teste.

Nos sistemas de modelo in vivo estados, 1-{[3-(4-{[(2 R)-4-[5-fluoro-2- (metilóxi) fenil—2- hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil]amino}-6- metil-1H- indazol-1-il) fenil] carbonil}-D-prolinamida foi verificado ser de potência similar maior do que o propionato de fluticasona.

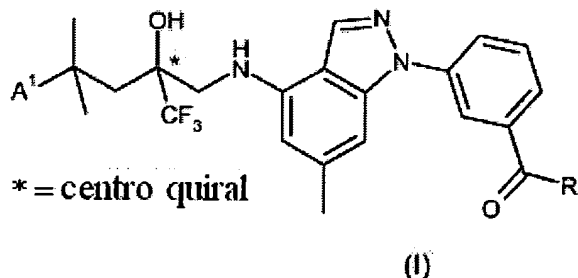
Em todo o relatório e reivindicações que se seguem, a não ser que o contexto o requeira de um outro modo, a palavra “compreendem “e variações tais que “compreende” e “compreendendo” deverão ser entendidas como implicando na inclusão de um inteiro ou estágio ou grupo de inteiros mencionados, mas não a exclusão de qualquer inteiro ou estágio ou grupo de inteiros ou de estágios.

O pedido, do qual esta descrição e reivindicações fazem parte, pode ser usado como uma base para a prioridade, tendo em vista qualquer pedido subsequente. As reivindicações de tal pedido subsequente podem ser dirigidas a qualquer característica ou combinação de características aqui descritas. Eles podem assumir a forma do produto, composições, processo ou reivindicações de uso e pode incluir, a título de exemplo e sem limitação, as reivindicações que se seguem.

As patentes e reivindicações de patente descritas neste pedido são incorporadas a este a título referencial.

REIVINDICAÇÕES

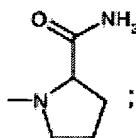
1. Composto ou um derivado fisiologicamente funcional do mesmo, o composto caracterizado pelo fato de ser da fórmula (I):



em que:

5 A¹ representa 5-fluoro-2-metóxi-fenila ou 5-fluoro-2-hidróxi-fenila;

R¹ representa $-N(R^2)C(R^3)(R^4)CONHR^5$ ou



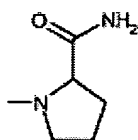
R² representa hidrogênio ou metila;

10 R³ representa hidrogênio e R⁴ representa hidrogênio, metila ou hidroximetila, ou R³ e R⁴ representam cada qual metila; e

R⁵ representa hidrogênio ou metila.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que A¹ representa 5-fluoro-2-metóxi-fenila.

15 3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que R¹ representa



4. Composto, caracterizado pelo fato de ser de acordo com qualquer um dos Exemplos 1 a 17, ou um derivado fisiologicamente funcional do mesmo.

5. Composto ou um derivado fisiologicamente funcional do

mesmo, caracterizado pelo fato de que é:

N- (2-amino-2-oxoetil)-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il)-benzamida;

5 N-(2-amino-2-oxoetil)-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il)-benzamida (enantiômero A);

N-(2-amino-2-oxoetil)-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2- hidróxi-4- metil-2-(trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il)-benzamida (enantiômero B);

10 N- (2-amino-2-oxoetil)-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il)-N-metilbenzamida;

15 N-(2-amino-2-oxoetil)-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2- (trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il)-N-metilbenzamida (enantiômero A);

N-(2-amino-2-oxoetil)-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il)-N-metilbenzamida (enantiômero B);

20 N-[(1 R)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-3- (4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2- hidróxi-4- metil-2- (trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H- indazol-1-il) benzamida;

25 N-[(1R)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2- (trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H- indazol-1-il) benzamida (diastereômero A);

N-[(1R)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-3-(4-{[4- [5- fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2- hidróxi-4-metil-2- (trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H- indazol-1-il) benzamida (diastereômero B):

N-[(1S)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-

(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2- (trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il) benzamida;

5 N- (2-amino-1,1- dimetil-2-oxoetil) -3- (4- {[4- [5- fluoro-2- (metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2- (trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H- indazol-1-il) benzamida;

N-(2-amino-1,1-dimetil-2-oxoetil)-3-(4-{[4-[5-fluoro-2- (metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il) benzamida (enanciômero A);

10 N- (2- amino-1,1- dimetil-2-oxoetil) -3- (4- [5- fluoro-2- (metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2- (trifluorometil)pentil] amino}-6-metil-1H- indazol-1-il) benzamida (enanciômero B);

1- {[3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2- (trifluorometil) pentil] amino} -6- metil-1H- indazol-1-il) fenil]carbonil}-L- prolinamida;

15 1- {[3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2- (trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H- indazol-1-il)fenil] carbonil}-D- prolinamida;

20 1- {[3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2- (trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H- indazol-1-il) fenil]carbonil}-D- prolinamida (diastereômero A);

1- {[3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2- hidróxi-4-metil-2- (trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H- indazol-1-il) fenil]carbonil}-D- prolinamida (diastereômero B);

25 N-[(1S)-2-amino-1-(hidroximetil)-2-oxoetil]-3-(4- {[4- [5- fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2- hidróxi-4-metil-2- (trifluorometil)pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il) benzamida;

N-(2-amino-2-oxoetil)-3-(4-{[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2- hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino} -6- metil-1H-indazol-1-il)- N-metilbenzamida;

N- (2- amino-2-oxoetil)-3-(4-{[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2- (trifluorometil) pentil] amino} -6-metil-1H-indazol-1-il)benzamida;

5 N-[(1R)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-3-(4-{[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2- (trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il) benzamida;

1- {[3- (4-{[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2- (trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H- indazol-1-il) fenil] carbonil}-D-prolinamida;

10 3-(4-{ {4-[5-fluoro-2-(metilóxi)fenil]-2-hidróxi-4-metil-2- (trifluorometil) pentil] amino} -6- metil-1H- indazol-1-il)-N- [2-metilamino)-2-oxoetil] benzamida;

15 N-[(1S)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2- (trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il)-N-metilbenzamida;

N-[(1R)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metilóxi)fenil]-2-hidróxi-4-metil-2- (trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1H-indazol-1-il)-N-metilbenzamida;

20 N-[(1R)-2-amino-1-(hidroximetil)-2-oxoetil]-3-(4-{[4- [5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2- (trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H-indazol-1-il) benzamida;

1- {[3-(4- {[2R)-4- (5- fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H- indazol-1-il) fenil] carbonil}-D-prolinamida.

25 6. Composto, caracterizado pelo fato de que é:

1- {[3-(4-{ [(2R)-4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino} -6- metil-1H- indazol-1-il) fenil] carbonil}-D- prolinamida; ou um derivado fisiologicamente funcional do mesmo.

7. Composto, caracterizado pelo fato de que é:

1-{[3-(4-{[(2R)-4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2- hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil] amino}-6-metil-1H- indazol-1-il) fenil]carbonil}-D-prolinamida.

5

8. Composto, caracterizado pelo fato de que é:

1-{[3- (4- {[2R)-4-[5-fluoro-2-(metilóxi) fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil]amino}-6-metil-1H- indazol-1-il) fenil]carbonil}-D-prolinamida ou um derivado fisiologicamente funcional do mesmo em forma cristalina.

10

9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou um derivado fisiologicamente funcional do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para o uso em medicina humana ou veterinária.

10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou um derivado fisiologicamente funcional do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para o uso no tratamento de condições inflamatórias e/ ou alérgicas.

15

11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou um derivado fisiologicamente funcional do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para o uso no tratamento de artrite reumatóide, asma, COPD, alergia e/ ou rinite.

20

12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou um derivado fisiologicamente funcional do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para o uso no tratamento de rinite.

13. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações

25

1 a 8, ou um derivado fisiologicamente funcional do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para o uso no tratamento de pacientes com doença de pele.

14. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações

1 a 8, ou um derivado fisiologicamente funcional do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para o uso no tratamento de pacientes com eczema, psoríase,

dermatite alérgica, neurodermatite, prurite e/ou hipersensibilidade.

5 15. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou um derivado fisiologicamente funcional do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para a manufatura de um medicamento para o tratamento de pacientes com condições inflamatórias e/ ou alérgicas.

16. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou um derivado fisiologicamente funcional do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para a manufatura de um medicamento para o tratamento de pacientes com artrite reumatóide, asma, alergia e/ ou rinite.

10 17. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou um derivado fisiologicamente funcional do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para a manufatura de um medicamento para o tratamento de pacientes com rinite.

15 18. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou um derivado fisiologicamente funcional do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para a manufatura de um medicamento para o tratamento de pacientes com doença de pele.

20 19. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou um derivado fisiologicamente funcional do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para a manufatura de um medicamento para o tratamento de pacientes com reações de eczema, psoríase, dermatite alérgica, neurodermatite, prurite e/ ou hipersensibilidade.

25 20. Método para o tratamento de um paciente humano ou animal com uma condição ou doença sendo condição inflamatória e/ ou alérgica, cujo método caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao referido paciente humano ou animal uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou um derivado fisiologicamente funcional do mesmo.

21. Método para o tratamento de um paciente humano ou

animal com uma condição ou doença sendo artrite reumatóide, asma, COPD, alergia e/ ou rinite, cujo método caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao referido paciente humano ou animal uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou um derivado fisiologicamente funcional do mesmo.

5 22. Método para o tratamento de um paciente humano ou animal com uma condição ou doença sendo rinite, cujo método caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao referido paciente humano ou animal uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer
10 uma das reivindicações 1 a 8, ou um derivado fisiologicamente funcional do mesmo.

23. Método para o tratamento de um paciente humano ou animal com uma condição ou doença sendo doença de pele, cujo método caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao referido paciente
15 humano ou animal uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou um derivado fisiologicamente funcional do mesmo.

24. Método para o tratamento de um paciente humano ou animal com uma condição ou doença sendo eczema, psoríase, dermatite
20 alérgica, neurodermatite, prurite e/ ou hipersensibilidade, cujo método caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao referido paciente humano ou animal uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou um derivado fisiologicamente funcional do mesmo.

25 25. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou um derivado fisiologicamente funcional do mesmo, se desejável, em mistura com um ou mais diluentes e/ ou veículos fisiologicamente aceitáveis.

26. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 25, caracterizada pelo fato de que a referida composição é adaptada para a distribuição intrassal.

27. Composição farmacêutica em aerossol, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou um derivado fisiologicamente funcional do mesmo e um fluorocarbono ou clorofluorocarbono contendo hidrogênio ou misturas dos mesmos como um propelente, opcionalmente em combinação com um tensoativo e/ ou um co-solvente.

28. Composição farmacêutica em aerossol de acordo com a reivindicação 27, caracterizada pelo fato de que o propelente é selecionado a partir de 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2, 3,3,3-heptafluoro- n- propano e misturas dos mesmos.

29. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 25, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um outro agente terapeuticamente ativo.

30. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 29, caracterizada pelo fato de que o referido outro agente terapeuticamente ativo é um agonista de adreno-receptor β_2 .

31. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende uma combinação de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou um derivado fisiologicamente funcional do mesmo, junto com um inibidor de PDE4.

32. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende uma combinação de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou um derivado fisiologicamente funcional do mesmo, junto com um anti-histamínico.

33. Combinação, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou

um derivado fisiologicamente funcional do mesmo, junto com um ou mais outros agentes terapeuticamente ativos.

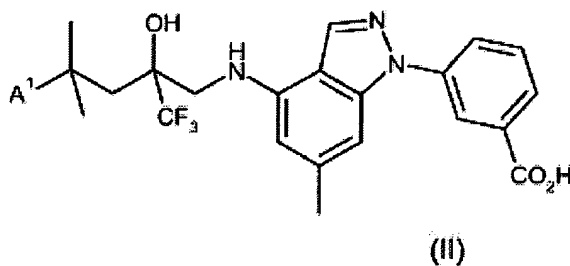
34. Combinação de acordo com a reivindicação 33, caracterizada pelo fato de que o referido agente terapeuticamente ativo é um agonista de adrenoceptor β_2 .

35. Combinação de acordo com a reivindicação 33, caracterizada pelo fato de que o referido agente terapeuticamente ativo é um inibidor de PDE4.

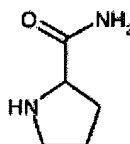
36. Combinação de acordo com a reivindicação 33, caracterizada pelo fato de que o referido agente terapeuticamente ativo é um anti-histamínico.

37. Processo para a preparação de um composto da fórmula (I), como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou um derivado fisiologicamente funcional do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende:

a) acoplamento de um ácido carboxílico da fórmula (II):



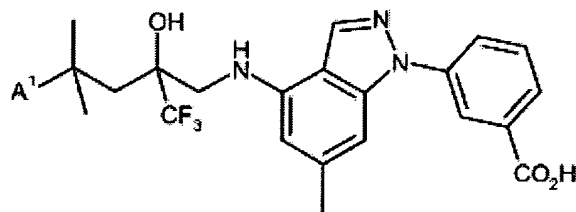
em que A^1 é como definido na reivindicação 1, com uma amina $HN(R^2)C(R^3)(R^4)CONHR^5$ ou



em que R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são como definidos na reivindicação 1,

ou

b) acoplamento de um ácido carboxílico da fórmula (II):

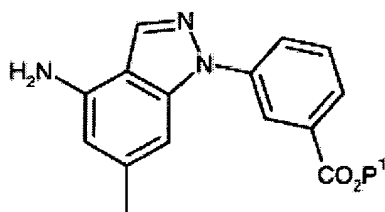


(II)

em que A^1 é como definido na reivindicação 1, com uma amina $HN(R^2)C(R^3)(R^4)CO_2H$ ou D- ou L-prolina, seguido por um segundo acoplamento com R^5-NH_2 , em que R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são como definidos na reivindicação 1.

5

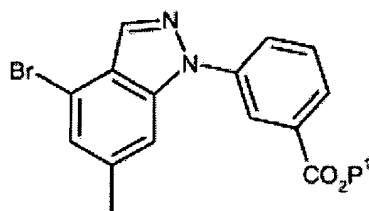
38. Composto, caracterizado pelo fato de ser de fórmula (V):



(V)

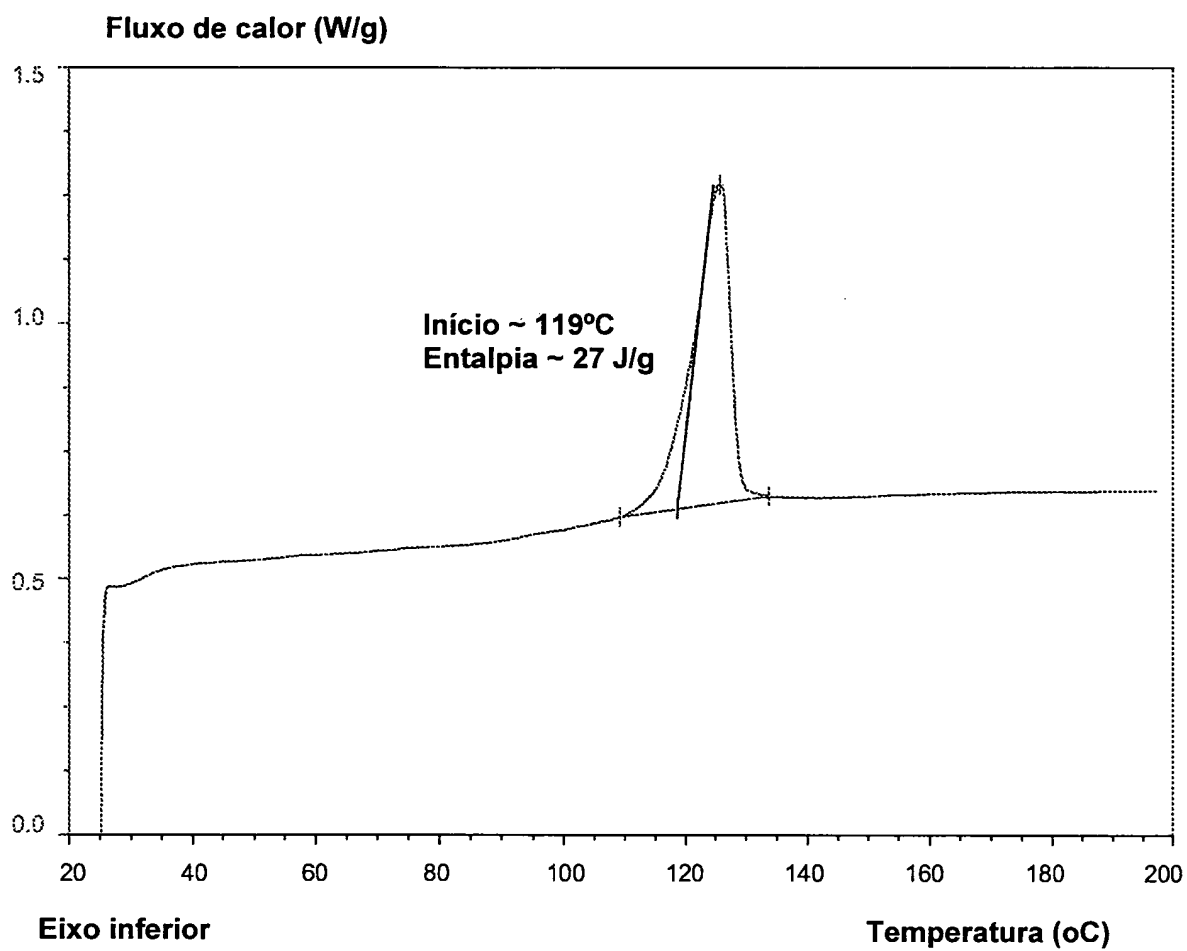
em que P^1 é um grupo de proteção de éster.

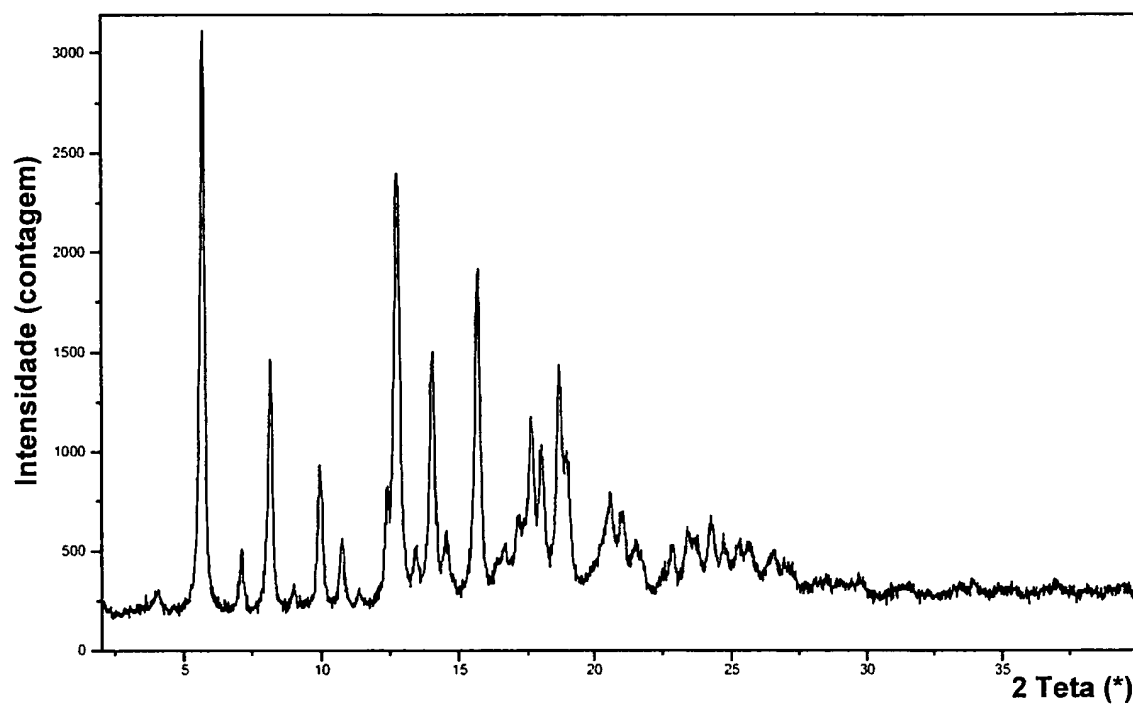
39. Composto, caracterizada pelo fato de ser de fórmula (X):



(X)

em que P^1 é um grupo de proteção de éster.

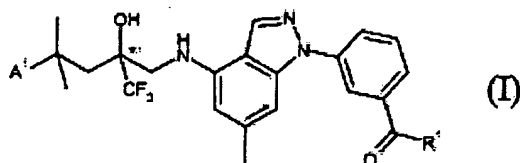
**FIGURA 1**

**FIGURA 2**

RESUMO

“COMPOSTO, USO DE UM COMPOSTO, MÉTODO PARA O
TRATAMENTO DE UM PACIENTE HUMANO OU ANIMAL COM UMA
CONDIÇÃO OU DOENÇA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA,
5 COMBINAÇÃO, E, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM
COMPOSTO”

A presente invenção provê compostos da fórmula (I):



composições farmacêuticas que compreendem os compostos, e
o uso dos compostos para a manufatura de um medicamento, em particular
10 para o tratamento de inflamação e/ ou de condições alérgicas.