

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

(21) **PI0610303-0 A2**



(22) Data de Depósito: 22/05/2006
(43) Data da Publicação: 08/06/2010
(RPI 2057)

(51) *Int.Cl.:*
C07C 69/708
C07C 235/22
C07C 59/70
C07C 323/20
C07C 317/22
C07C 59/90
A61K 31/216
A61K 31/16
A61K 31/194
A61P 29/00

(54) Título: **COMPOSTOS ORGÂNICOS,
COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS
COMPREENDENDO OS MESMOS, SEUS USOS BEM
COMO PROCESSO PARA SUA PREPARAÇÃO**

(57) Resumo: A presente invenção refere-se a um composto de fórmula (I); em forma de sal livre ou farmacêuticamente aceitável, onde R1, R2, R3, R4, R5, m, n, w, X, Y e Q têm os significados como indicado no relatório descritivo, são úteis para tratamento de condições mediadas pelo receptor CRTh2, especialmente doenças das vias aéreas inflamatórias ou obstrutivas.

(30) Prioridade Unionista: 24/05/2005 GB 05 10585.3

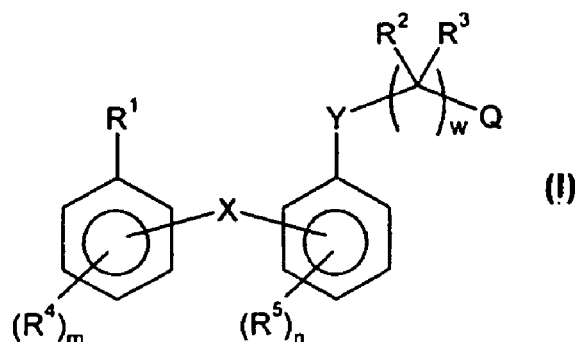
(73) Titular(es): NOVARTIS AG

(72) Inventor(es): Brian Cox, Catherine Leblanc, David Andrew Sandham, Diana Janus, Katharine Louise Turner, Simon James Watson, Urs Baettig

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006004844 de 22/05/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/125593 de 30/11/2006



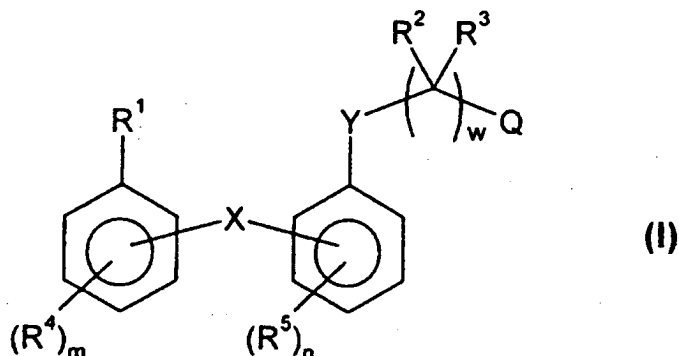


PI0610303-0

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "COMPOSTOS ORGÂNICOS".

A presente invenção refere-se aos compostos orgânicos, sua preparação e seu uso como produtos farmacêuticos.

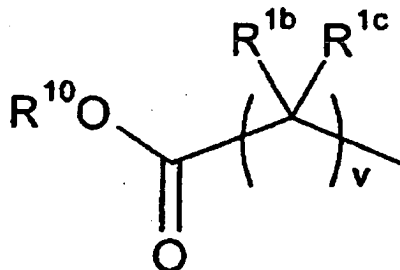
- 5 Em um primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos de fórmula (I)



em forma de sal livre ou farmaceuticamente aceitável, em que

Q é selecionado de $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, e $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$;

R^1 é selecionado de OH, $\text{R}^{1a}\text{S}-$, $\text{R}^{1a}\text{O}-$ e $\text{R}^{1a}\text{NR}^9-$, em que R^{1a} é



- 10 em que R^{1b} e R^{1c} são, independentemente, H, C_1 - C_8 -alquila, ou juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados formam um grupo C_3 - C_8 -cicloalifático divalente;

- R^2 e R^3 são, independentemente, H, C_1 - C_8 -alquila, ou juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados formam um grupo C_3 - C_8 -cicloalifático divalente;
- 15

- R^4 e R^5 são, independentemente, halogênio, C_1 - C_8 -alquila, C_1 - C_8 -haloalquila, um grupo C_3 - C_{15} -carbocíclico, nitro, ciano, C_1 - C_8 -alquilsulfinila, C_1 - C_8 -alquilsulfonila, C_1 - C_8 -haloalquilsulfonila, C_1 - C_8 -alcoxicarbonila, C_1 - C_8 -alcóxi, C_1 - C_8 -haloalcóxi, carbóxi, carbóxi- C_1 - C_8 -alquila, amino, C_1 - C_8 -alquilamino, SO_2NH_2 , (C_1 - C_8 -alquilamino)sulfonila,
- 20

di(C₁-C₈-alquil)aminossulfonila, aminocarbonila, C₁-C₈-alquilaminocarbonila, di(C₁-C₈-alquil)aminocarbonila ou um grupo heterocíclico de 4 a 10 membros tendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre;

5 R⁶ é selecionado de H, C₁-C₈-alquila, C₃-C₅-cicloalquila, C₁-C₈-alquil(grupo carbocíclico C₆-C₁₅-aromático) e grupo carbocíclico C₆-C₁₅-aromático;

 R⁷ é H ou C₁-C₈-alquila;

 R⁸ é C₃-C₁₅-cicloalquila;

10 R⁹ e R¹⁰ são, independentemente selecionados de H, C₁-C₈-alquila, C₃-C₁₅-cicloalquila, C₁-C₈-alquil(grupo carbocíclico C₆-C₁₅-aromático), e grupo carbocíclico C₆-C₁₅-aromático;

 X é -CH₂-, -CH(C₁-C₈-alquil)-, -CO-, -CH(OH)-, -CH(OC₁-C₈-alquil)-, -C(halogênio)₂-, -O-, -S-, -SO- ou -SO₂-;

15 Y é -O-, -S-, -CH₂- ou -NR¹¹(C₁-C₈-alquil)-;

 R¹¹ é selecionado de H, C₁-C₈-alquila, C₃-C₁₅-cicloalquila, C₁-C₈-alquil(grupo carbocíclico C₆-C₁₅-aromático), e grupo carbocíclico C₆-C₁₅-aromático;

20 m e n são cada, independentemente, um número inteiro selecionado de 0-3;

 v é um número inteiro selecionado de 1-3; e

 w é um número inteiro selecionado de 0-3,

com a condição de que o referido composto de fórmula (I) não seja ácido [2-(2-carboximetóxi-5-cloro-benzil)-4-cloro-fenóxi]-acético, ácido [2-(2-carboximetóxi-5-metil-benzil)-4-metil-fenóxi]-acético, ácido 2-{2-[2-(1-carbóxi-1-metil-etóxi)-5-cloro-benzil]-4-cloro-fenóxi}-2-metil-propiónico, ácido 2-{2-[(1-carboxietóxi)-5-cloro-3-metil-benzil]-4-cloro-6-metil-fenóxi}-propiónico, ácido 3',3'-[metilenobis[(4-metil-2,1-fenileno)bis-propanóico], ácido 2,2'-[metilenobis[[4-(1,1-dimetiletil)-2,1-fenileno]óxi]]bis-acético, éster de dietila, ácido 2,2'-[metilenobis[(3,4,6-tricloro-2,1-fenileno)óxi]]bis-acético, ácido 4-[4-cloro-2-[(5-cloro-2-hidroxifenil)metil]fenóxi]-butanóico, sal monossódico, ácido 4-[4-cloro-2-[(4-cloro-2,1-fenileno)óxi]]-butanóico, sal dissódico, ácido [4-cloro-2-

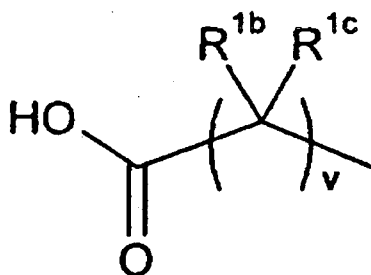
5 [(4-cloro-2-hidroxifenil)metil]fenóxi]-acético, ácido 2,2'-[metilenobis[(4-cloro-2,1-fenileno)óxi]]*bis*-acético, ácido [tiobis[(4,6-dicloro-o-fenileno)óxi]]di-acético, ácido 3,3'-[metilenobis[(3,4,6-tricloro-o-fenileno)óxi]]di-propiónico, ácido 2,2'-[metilenobis[(4-metil-2,1-fenileno)óxi]]*bis*-acético, ou ácido 2,2'-[metilenobis[(4-metil-2,1-fenileno)óxi]]*bis*-acético, éster de dietila.

Onde na fórmula (I), m ou n é 2, as duas porções R⁴ ou duas porções R⁵ podem ser iguais ou diferentes. Onde m ou n é 3, duas ou todas das três porções R⁴ ou as três porções R⁵ podem ser iguais ou todas as três podem ser diferentes.

10 De acordo com a fórmula (I), Q é selecionado de -C(O)OR⁶, onde R⁶ é adequadamente H ou C₁-C₈-alquila, tal como metila, etila, isopropila, e isobutila.

De acordo com a fórmula (I), Q é selecionado de -C(O)NR⁷R⁸, onde R⁷ é adequadamente H e R⁸ é adequadamente C₃-C₁₅ cicloalquila, tal como um anel de ciclopropila.

De acordo com a fórmula (I), R¹ é selecionado de OH e



onde R^{1b} e R^{1c} são independentemente selecionados de H e C₁-C₈-alquila.

De acordo com a fórmula (I), R² e R³ são adequadamente H.

De acordo com a fórmula (I), R⁴ e R⁵ são selecionados de H, 20 halogênio, nitro, e C₁-C₈-alquila.

De acordo com a fórmula (I), X é adequadamente -CH₂-, -CH(C₁-C₈-alquil)-, -CO-, -CH(OH)-, -CH(OC₁-C₈-alquil)-, -C(halogênio)₂-, -O-, -S-, -SO- ou -SO₂-.

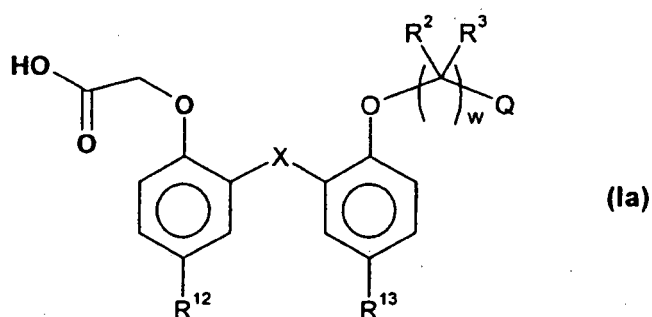
De acordo com a fórmula (I), Y é -O-, -S-, -CH₂- ou -NR¹¹(C₁-C₈-alquil)-, onde R¹¹ é selecionado de H, C₁-C₈-alquila, C₃-C₁₅-cicloalquila, C₁-C₈-alquil(grupo carbocíclico C₆-C₁₅-aromático), e grupo carbocíclico C₆-C₁₅-aromático.

m e n são cada, adequadamente 1.

De acordo com a fórmula (I), v é um número inteiro selecionado de 1-3.

De acordo com a fórmula (I), w é um número inteiro selecionado de 1.

Outra modalidade da presente invenção fornece compostos em forma de sal livre ou farmaceuticamente aceitável, em que o composto é de fórmula (Ia)



em que

- 10 Q é selecionado de $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, e $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$;
 R^2 e R^3 são H;
 R^6 é H ou $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alquila, tal como metila, etila, isopropila, e isobutil;
 R^7 é H;
 15 R^8 é $\text{C}_3\text{-C}_{15}$ cicloalquila, tal como um anel de ciclopropila;
 R^{12} e R^{13} são, independentemente, H, halogênio, nitro, ou $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alquilsulfonila, tal como $-\text{SO}_2\text{CH}_3$;
 X é $-\text{CH}_2-$, S, $-\text{SO}-$ ou $-\text{SO}_2-$, preferivelmente $-\text{CH}_2-$; e
 w é 1.

20 Em outra modalidade, a presente invenção fornece para o uso de um composto de fórmula (I) em quaisquer das modalidades anteriormente mencionadas, em forma de sal livre ou farmaceuticamente aceitável, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma condição inflamatória ou alérgica, particularmente uma doença das vias aéreas inflamatória ou obstrutiva.

Deve-se entender que qualquer e todas as modalidades da pre-

sente invenção podem ser empregadas em conjunto com qualquer outra modalidade para descrever modalidades adicionais da presente invenção. Além disso, quaisquer elementos de uma modalidade destinam-se a ser combinados com qualquer e todos os outros elementos de quaisquer das modalidades para descrever modalidades adicionais.

DEFINIÇÕES

Os termos usados na especificação têm os seguintes significados:

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

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

"C₁-C₈-Alquila" denota C₁-C₈-alquila de cadeia linear ou ramificada, que pode ser, por exemplo, metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila linear ou ramificada, hexila linear ou ramificada, heptila linear ou ramificada ou octila linear ou ramificada. Preferivelmente, C₁-C₈-alquila é C₁-C₄-alquila.

"Grupo C₃-C₁₅-carbocíclico", como empregado aqui, denota um grupo carbocíclico tendo 3 a 15 átomos de carbono de anel, por exemplo, um grupo monocíclico, ou cicloalifático, tal como uma C₃-C₈-cicloalquila, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila ou ciclooctila; ou aromático, tal como fenila; ou um grupo bicíclico, tal como biciclooctila, biciclonoína incluindo indanila e indenila, e biciclodecila incluindo naftila. Preferivelmente o grupo C₃-C₁₅-carbocíclico é um grupo C₃-C₁₀-carbocíclico, por exemplo, fenila ou naftila. O grupo C₃-C₁₅-carbocíclico pode ser substituído com 1 a 3 substituintes ou não substituído. Substituintes preferidos incluem halo, ciano, amino, nitro, carbóxi, C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-haloalquila, C₁-C₈-alcóxi, C₁-C₈-alquilcarbonila, C₁-C₈-alcoxicarbonila, C₁-C₈-haloalcóxi, carbóxi-C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-alquilamino, di(C₁-C₈-alquilamino), C₁-C₈-alquilsulfonila, -SO₂NH₂, (C₁-C₈-alquilamino)sulfonila, di(C₁-C₈-alquil)aminossulfonila, aminocarbonila, C₁-C₈-alquilaminocarbonila e di(C₁-

C₈-alquil)aminocarbonila, um grupo C₃-C₁₀-carbocíclico e um grupo heterocíclico de 5 a 12 membros tendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre.

"Grupo carbocíclico C₆-C₁₅-aromático", como empregado aqui, denota um grupo aromático divalente tendo 6 a 15 átomos de carbono de anel, por exemplo, fenileno, naftileno ou antrileno. O grupo C₆-C₁₅-aromático pode ser substituído com 1 a 3 substituintes ou pode ser não substituído. Substituintes preferidos incluem halo, ciano, amino, nitro, carboxi, C₁-C₈-alquila, halo-C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-alcóxi, C₁-C₈-alquilcarbonila, C₁-C₈-alcoxicarbonila, C₁-C₈-haloalcóxi, carboxi-C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-alquilamino, di(C₁-C₈-alquilamino), C₁-C₈-alquilsulfonila, -SO₂NH₂, (C₁-C₈-alquilamino)sulfonila, di(C₁-C₈-alquil)aminossulfonila, aminocarbonila, C₁-C₈-alquilaminocarbonila e di(C₁-C₈-alquil)aminocarbonila, um grupo C₃-C₁₅-carbocíclico e um grupo heterocíclico de 5 a 12 membros tendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre.

"C₃-C₈-cicloalifático divalente" denota cicloalquileno tendo 3 a 8 átomos de carbono de anel, por exemplo, um grupo monocíclico, tal como um ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno, cicloexileno, cicloheptileno ou ciclooctileno, qualquer um dos quais pode ser substituído por um ou mais, geralmente um ou dois, grupos C₁-C₄-alquila; ou um grupo bicíclico, tal como bicicloheptileno ou biciclooctileno. Preferivelmente "C₃-C₈-cicloalquileno" é C₃-C₅-cicloalquileno, por exemplo, ciclopropileno, ciclobutileno ou ciclopentileno.

"C₁-C₈-Alcóxi" denota C₁-C₈-alcóxi de cadeia linear ou ramificada que pode ser, por exemplo, metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, isobutóxi, sec-butóxi, terc-butóxi, pentóxi linear ou ramificado, hexilóxi linear ou ramificado, heptilóxi linear ou ramificado ou octilóxi linear ou ramificado. Preferivelmente, C₁-C₈-alcóxi é C₁-C₄-alcóxi.

"C₁-C₈-Haloalquila" e "C₁-C₈-haloalcóxi" denotam C₁-C₈-alquila e C₁-C₈-alcóxi, como anteriormente definido, substituídos por um ou mais átomos de halogênio, preferivelmente um, dois ou três átomos de halogênio, preferivelmente átomos de flúor, bromo ou cloro. Preferivelmente, C₁-C₈-haloalquila é C₁-C₄-alquila substituída por um, dois ou três átomos de flúor,

bromo ou cloro. Preferivelmente, C₁-C₈-haloalcóxi é C₁-C₄-alcóxi substituído por um, dois ou três átomos de flúor, bromo ou cloro.

"C₁-C₈-Alquilsulfonila", como empregado aqui, denota C₁-C₈-alquila, como anteriormente definido, ligada a -SO₂-. Preferivelmente, C₁-C₈-alquilsulfonila é C₁-C₄-alquilsulfonila, especialmente metilsulfonila.

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

"Amino-(hidróxi)-C₁-C₈-alquila" denota amino ligado por um átomo de nitrogênio a C₁-C₈-alquila e hidróxi ligado por um átomo de oxigênio à mesma C₁-C₈-alquila. Preferivelmente, amino-(hidróxi)-C₁-C₈-alquila é amino-(hidróxi)-C₂-C₄-alquila.

"Carbóxi-C₁-C₈-alquila" e "carbóxi-C₁-C₈-alcóxi" denotam carbóxi ligado por um átomo de carbono a C₁-C₈-alquila ou C₁-C₈-alcóxi, respectivamente, como anteriormente definido. Preferivelmente, carbóxi-C₁-C₈-alquila e carbóxi-C₁-C₈-alcóxi são, respectivamente, carbóxi-C₁-C₄-alquil e carbóxi-C₁-C₄-alcóxi.

"C₁-C₈-Alquilcarbonila", "C₁-C₈-alcoxycarbonila" e "C₁-C₈-haloalquilcarbonila" denotam C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-alcóxi ou C₁-C₈-haloalquila, respectivamente, como anteriormente definido, ligado por um átomo de carbono a um grupo carbonila. "C₁-C₈-Alcoxycarbonila" denota C₁-C₈-alcóxi, como anteriormente definido, em que o oxigênio do grupo alcóxi é ligado ao carbono da carbonila. Preferivelmente, C₁-C₈-alquilcarbonila, C₁-C₈-alcoxycarbonila e C₁-C₈-haloalquilcarbonila são, respectivamente, C₁-C₄-alquilcarbonila, C₁-C₄-alcoxycarbonila e C₁-C₄-haloalquilcarbonila.

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

alquil)amino.

"C₁-C₈-Alquilaminocarbonila" e "di(C₁-C₈-alquil)aminocarbonila" denotam C₁-C₈-alquilamino e di(C₁-C₈-alquil)amino, respectivamente, como anteriormente definido, ligados por um átomo de nitrogênio ao átomo de carbono de um grupo carbonila. Preferivelmente, C₁-C₈-alquilaminocarbonila e di(C₁-C₈-alquil)-aminocarbonila são, respectivamente, C₁-C₄-alquilaminocarbonila e di(C₁-C₄-alquil)-aminocarbonila.

"Grupo heterocíclico de 4 a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre", como empregado aqui, pode ser monocíclico ou bicíclico, por exemplo, furano, tetraidrofurano, pirrol, pirrolidina, pirazol, imidazol, triazol, isotriazol, tetrazol, tiadiazol, isotiazol, oxadiazol, piridina, oxazol, isoxazol, pirazina, piridazina, pirimidina, piperidina, piperazina, morfolina, triazina, oxazina, tiazol, quinolina, isoquinolina, benzotiofeno, benzoxazol, benzisoxazol, benzotiazol, benzissotiazol, benzofurano, indol, indazol ou benzimidazol. Grupos heterocíclicos preferidos incluem piperazina, morfolina, imidazol, isotriazol, pirazol, piridina, furano, oxazol, oxadiazol, isoxazol, tiazol, benzotiofeno de tetrazol, benzoxazol, benzotiazol e benzofurano. O grupo heterocíclico de 4 a 10 membros pode ser não substituído ou substituído. Substituintes preferidos incluem halo, ciano, oxo, hidróxi, carbóxi, nitro, C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-alquilcarbonila, hidróxi-C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-haloalquila, amino-C₁-C₈-alquila, amino(hidróxi)C₁-C₈-alquila e C₁-C₈-alcóxi opcionalmente substituído por aminocarbonila. Substituintes especialmente preferidos incluem halo, oxo, C₁-C₄-alquila, C₁-C₄-alquilcarbonila, hidróxi-C₁-C₄-alquila, C₁-C₄-haloalquila, amino-C₁-C₄-alquila e amino(hidróxi)C₁-C₄-alquila.

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

Muitos dos compostos representados pela fórmula (I) são capa-

zes de formar sais de adição de ácido, particularmente sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis. Sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis do composto de fórmula (I) incluem aqueles de ácidos inorgânicos, por exemplo, ácidos hidroalícos, tais como ácido hidrolórico ou ácido hidrobrômico; ácido nítrico; ácido sulfúrico; ácido fosfórico; e ácidos orgânicos, por exemplo, ácidos monocarboxílicos alifáticos, tais como ácido fórmico, ácido acético, ácido difenilacético, ácido trifenilacético, ácido caprílico, ácido dicloroacético, ácido trifluoroacético, ácido hipúrico, ácido propiônico e ácido butírico; ácidos hidróxi alifáticos, tais como ácido lático, ácido cítrico, ácido glucônico, ácido mandélico, ácido tartárico ou ácido málico; ácidos dicarboxílicos, tais como ácido adípico, ácido aspártico, ácido fumárico, ácido glutâmico, ácido maléico, ácido malônico, ácido sebácico ou ácido succínico; ácidos carboxílicos aromáticos, tais como ácido benzóico, ácido p-clorobenzóico, ou ácido nicotínico; ácidos hidróxi aromáticos, tais como ácido o-hidroxibenzóico, ácido p-hidroxibenzóico, ácido 1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico ou ácido 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico; e ácidos sulfônicos, tais como ácido etanossulfônico, ácido etano-1,2-dissulfônico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido metanossulfônico, ácido (+)-canfor-10-sulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido naftaleno-2-sulfônico, ácido naftaleno-1,5-dissulfônico ou ácido p-toluenossulfônico. Estes sais podem ser preparados de compostos de fórmula (I) por procedimentos de formação de sal conhecidos.

Compostos de fórmula (I) que contêm grupos acídicos, por exemplo, carboxila, são também capazes de formar sais com bases adequados, em particular, bases farmaceuticamente aceitáveis, tais como aquelas bem conhecidas na técnica; tais sais incluem sais de metal, particularmente, sais de metal de álcali ou de metal alcalinos terrosos, tais como sais de sódio, potássio, magnésio, cálcio ou zinco; ou sais com amônia ou amins orgânicas farmaceuticamente aceitáveis ou bases heterocíclicas, tais como benetamina, benzatina, dietanolamina, etanolamina, 4-(2-hidroxietil)morfolina, 1-(2-hidroxietil)pirrolidina, N-metil glucamina, piperazina, trietanolamina ou trometamina. Estes sais podem ser preparados de com-

postos de fórmula (I) por procedimentos de formação de sal conhecidos.

Naqueles compostos onde existe um átomo de carbono assimétrico ou um eixo de quiralidade, os compostos existem em formas isoméricas opticamente ativas individuais ou como misturas destas, por exemplo, como misturas racêmicas ou diastereoméricas. A presente invenção abrange ambos os isômeros R e S opticamente ativos individuais, bem como misturas, por exemplo, misturas racêmicas ou diastereoméricas destes.

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

Uma vez que pró-fármacos são conhecidos realçar numerosas qualidades desejáveis de produtos farmacêuticos, por exemplo, solubilidade, biodisponibilidade, fabricação etc., os compostos da presente invenção podem ser distribuídos em forma de pró-fármaco. Desse modo, a presente invenção destina-se a abranger pró-fármacos dos compostos atualmente reivindicados, métodos de distribuição dos mesmos e composições contendo os mesmos. "Pró-fármacos" são pretendidos incluir quaisquer portadores covalentemente ligados que liberam um fármaco origem ativo da presente invenção in vivo quando tal pró-fármaco é administrado a um indivíduo mamífero. Pró-fármacos da presente invenção são preparados por modificação dos grupos funcionais presentes no composto de um tal modo que as modificações são clivadas, em manipulação de rotina ou in vivo, para o composto origem. Pró-fármacos incluem compostos da presente invenção em que um grupo hidróxi, amino ou sulfidril é ligado a qualquer grupo que, quando o pró-fármaco da presente invenção é administrado a um indivíduo mamífero, ele cliva-se para formar um grupo hidroxila livre, amino livre ou sulfidril livre, respectivamente. Exemplos de pró-fármacos incluem, porém não são limitados a, derivados de acetato, formiato e benzoato de grupos funcionais álcool e amina nos compostos da presente invenção.

"Quantidade terapeuticamente eficaz" é pretendida incluir uma quantidade de um composto da presente invenção sozinho ou uma quantidade da combinação de compostos reivindicados ou uma quantidade de um composto da presente invenção em combinação com outros ingredientes

ativos eficazes para tratar as doenças inflamatórias descritas aqui.

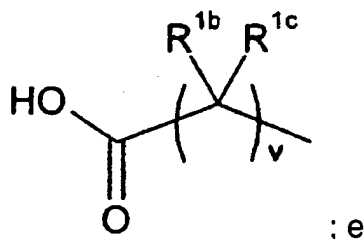
Como empregado aqui, "tratando" ou "tratamento" abrange o tratamento de um estado de doença em um mamífero, particularmente em um humano, e inclui:

- 5 (a) prevenção do estado de doença de ocorrência em um mamífero, em particular, quando tal mamífero é predisposto ao estado de doença porém não foi ainda diagnosticado como tendo-o;
- (b) inibição do estado de doença, isto é, impedindo-o de desenvolver; e/ou
- (c) alívio do estado de doença, isto é, causando regressão do estado de
- 10 doença.

Síntese

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

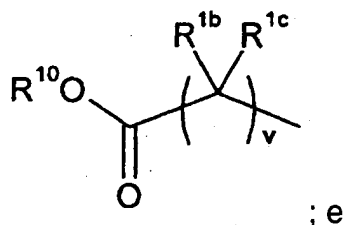
- 15 (i) (A) para a preparação de compostos de fórmula (I), em que R^1 é $R^{1a}S-$, $R^{1a}O-$ ou $R^{1a}NR^9$, onde R^{1a} é



todos os outros símbolos são como anteriormente definidos, clivando um grupo éster $-COOR^{10}$ em um composto de fórmula (I), em que

R^1 é $R^{1a}S-$, $R^{1a}O-$ ou $R^{1a}NR^9$, onde

20 R^{1a} é



R^{10} é selecionado de C_1 - C_8 alquila, C_3 - C_{15} -cicloalquila, C_1 - C_8 -alquil(grupo carbocíclico C_6 - C_{15} -aromático) e grupo carboxílico C_6 - C_{15} -aromático; e todos os outros símbolos são como anteriormente definidos;

(B) para a preparação de compostos de fórmula (I), em que

R^1 é OH;

Q é -COOH; e

5 todos os outros símbolos são como anteriormente definidos, apropriadamente clivando um grupo éster em um composto de fórmula (I), em que

Q é -COOR⁶;

R^1 é OH;

R^6 é C₁-C₈-alquila, C₃-C₅-cicloalquila, C₁-C₈-alquil(grupo carbocíclico C₆-C₁₅-aromático), ou grupo carboxílico C₆-C₁₅-aromático; e

10 todos os outros símbolos são como anteriormente definidos; ou

(C) para a preparação de compostos de fórmula (I), em que

Q é -COOR⁶ ou -C(O)NR⁷R⁸;

R^6 é grupo C₁-C₈-alquila, C₃-C₅-cicloalquila, carbocíclico), e grupo carboxílico C₆-C₁₅-aromático; e

15 R^7 e R^8 são, como anteriormente definidos, apropriadamente esterificando ou amidificando um composto de fórmula (I), onde Q é -COOH; e

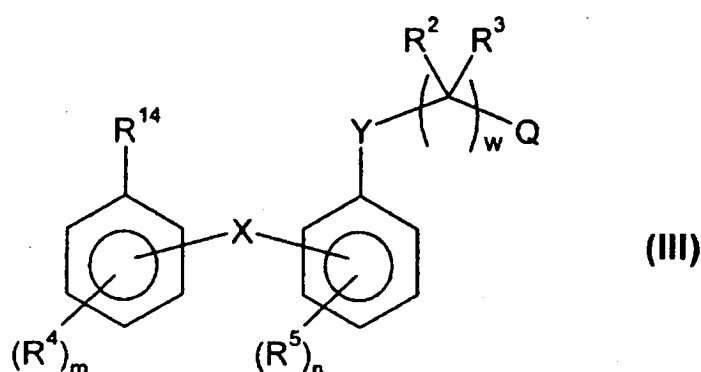
(ii) recuperação do composto de fórmula (I) resultante, em forma de sal livre ou farmaceuticamente aceitável.

20 Variantes de processo (A), (B) e (C) podem ser realizadas empregando-se procedimentos conhecidos para clivagem de éster ou analogamente como posteriormente descrito nos Exemplos.

25 Variante de processo (C) pode ser realizada empregando-se procedimentos conhecidos para conversão de um ácido carboxílico em um éster ou amida do ácido ou analogamente, como posteriormente descrito nos Exemplos.

30 Materiais de partida para variantes de processo (A)-(C), e compostos para a preparação daqueles materiais de partida, podem ser novos ou conhecidos; eles podem ser preparados de acordo com procedimentos conhecidos ou analogamente, como posteriormente descrito nos Exemplos.

Outra modalidade da presente invenção fornece compostos de fórmula (III)



em forma de sal livre ou farmaceuticamente aceitável, em que

Q é $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$,

R^2 e R^3 são, independentemente, H, C_1 - C_8 -alquila ou juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados formam um grupo C_3 - C_8 -cicloalifático divalente;

R^4 e R^5 são, independentemente, halogênio, C_1 - C_8 -alquila, C_1 - C_8 -haloalquila, um grupo C_3 - C_{15} -carbocíclico, nitro, ciano, C_1 - C_8 -alquilsulfonila, C_1 - C_8 -alquilcarbonila, C_1 - C_8 -alcoxycarbonila, C_1 - C_8 -alcóxi, C_1 - C_8 -haloalcóxi, carbóxi, carbóxi- C_1 - C_8 -alquila, amino, C_1 - C_8 -alquilamino, di(C_1 - C_8 -alquil)amino, SO_2NH_2 , di(C_1 - C_8 -alquil)aminossulfonila, aminocarbonila, C_1 - C_8 -alquilaminocarbonila, di(C_1 - C_8 -alquil)aminocarbonila ou um grupo heterocíclico de 4 a 10 membros tendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre;

R^6 é selecionado de H, C_1 - C_8 -alquila, C_3 - C_5 -cicloalquila, C_1 - C_8 -alquil(grupo carbocíclico C_6 - C_{15} -aromático) e grupo carbocíclico C_6 - C_5 -aromático;

X é $-\text{CH}_2-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{OC}_1\text{-C}_8\text{-alquil})-$, $-\text{C}(\text{halogênio})_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$ ou $-\text{SO}_2-$;

Y é $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CH}_2-$ ou $-\text{NR}^{11}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-alquila})$;

R^{11} é selecionado de H, C_1 - C_8 -alquila, C_3 - C_{15} -cicloalquila, C_1 - C_8 -alquil(grupo carbocíclico C_6 - C_{15} -aromático) e grupo carbocíclico C_6 - C_{15} -aromático;

R^{14} é $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_p\text{CN}$, em que R^{1b} e R^{1c} são, independentemente, H ou C_1 - C_8 -alquila;

m e n são cada, independentemente, um número inteiro selecio-

nado de 0-3;

p é um número inteiro selecionado de 0-2; e

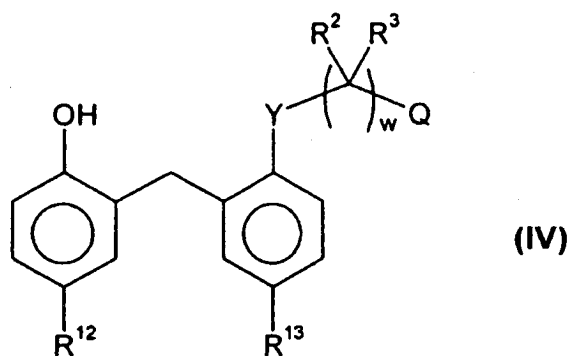
w é um número inteiro selecionado de 0-3.

Compostos de fórmula (III) podem ser usados para preparar
5 compostos de fórmula (I), em que Q é um heterociclo, particularmente tetra-
zol, de acordo com procedimentos conhecidos ou analogamente como pos-
teriormente descrito nos Exemplos ou Esquema 4.

Compostos de fórmula (III), em que

Q é -COOR⁶; e

10 R⁶ é C₁-C₈-alquila, pode ser preparado por reação de um com-
posto de fórmula (IV)



com um nitrilo de haloalquila correspondente, em que

R⁶ é C₁-C₈-alquila; e

R¹² e R¹³ são, independentemente, H, halogênio, C₁-C₈-alquila,
15 C₁-C₈-haloalquila, um grupo C₃-C₁₅-carbocíclico, nitro, ciano, C₁-C₈-
alquilsulfinila, C₁-C₈-alquilsulfonila, C₁-C₈-haloalquilsulfonila, C₁-C₈-
alquilcarbonila, C₁-C₈-alcoxycarbonila, C₁-C₈-alcóxi, C₁-C₈-haloalcóxi, carbó-
xi, carbóxi-C₁-C₈-alquila, amino, C₁-C₈-alquilamino, di(C₁-C₈-alquil)amino,
SO₂NH₂, (C₁-C₈-alquilamino)sulfonila, di(C₁-C₈-alquil)aminossulfonila, ami-
20 nocarbonila, C₁-C₈-alquilaminocarbonila, di(C₁-C₈-alquil)aminocarbonila ou
um grupo heterocíclico de 4 a 10 membros tendo um ou mais heteroátomos
selecionados do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre; e todos
os outros símbolos são como anteriormente definidos.

Os compostos de fórmula (I) podem ser preparados, por exem-
25 plo, empregando-se as reações e técnicas descritas abaixo. As reações po-

dem ser realizadas em um solvente apropriado para os reagentes e materiais empregados e adequado para as transformações a serem executadas. Será entendido por aqueles versados na técnica de síntese orgânica que a funcionalidade presente na molécula deve ser consistente com as transformações propostas. Isto algumas vezes requer um julgamento para modificar a ordem das etapas sintéticas ou para selecionar um esquema de processo particular sobre o outro a fim de obter um composto desejado da invenção.

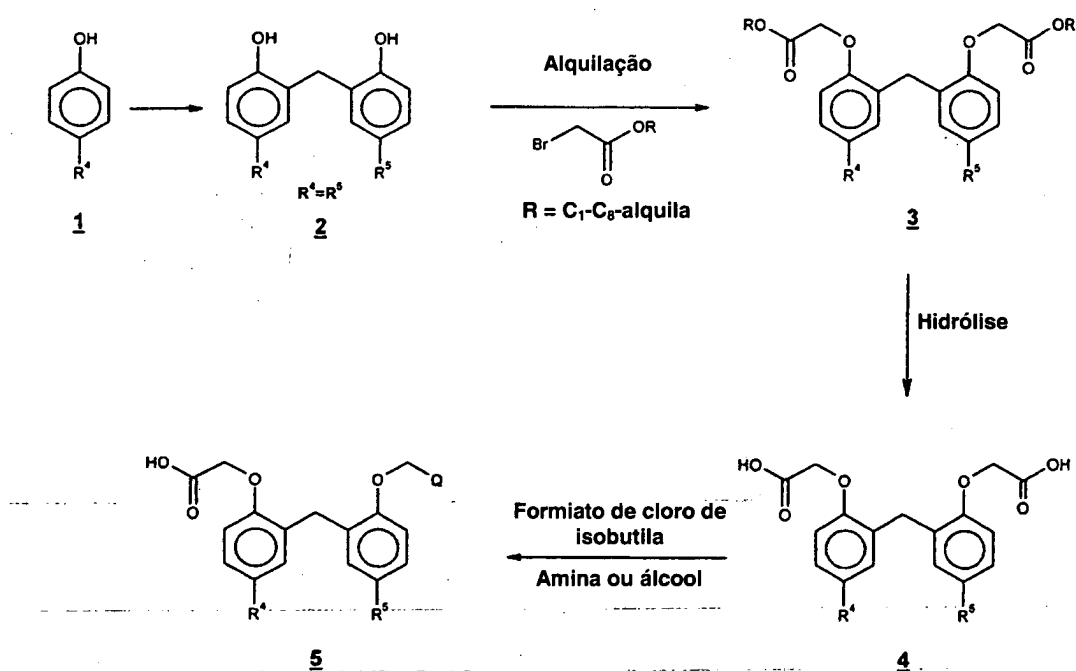
Os vários substituintes dos intermediários sintéticos e produtos finais mostrados nos seguintes esquemas de reação podem estar presentes em suas formas completamente elaboradas, com grupos de proteção adequados onde requerido como entendido por alguém versado na técnica, ou em formas precursoras que podem posteriormente ser elaboradas em suas formas finais por métodos familiares a alguém versado na técnica. Os substituintes podem também ser adicionados em vários estágios em toda a seqüência sintética ou após conclusão da seqüência sintética. Em muitos casos, manipulações de grupo funcional comumente usadas podem ser usadas para transformar um intermediário em outro intermediário, ou um composto de fórmula (I) em outro composto de fórmula (I). Exemplos de tais manipulações são conversão de um éster ou uma cetona em um álcool; conversão de um éster em uma cetona; interconversão de ésteres, ácidos e amidas; alquilação, acilação e sulfonilação de álcoois e aminas; e muitas outras. Os substituintes podem também ser adicionados empregando-se reações comuns, tais como alquilação, acilação, halogenação ou oxidação. Tais manipulações são bem conhecidas na técnica, e muitos trabalhos de referência sumariam procedimentos e métodos para tais manipulações. Alguns trabalhos de referência que fornecem exemplos e referências para a literatura primária de síntese orgânica para muitas manipulações de grupo funcional, bem como outras transformações comumente usadas na técnica de síntese orgânica são March's Organic Chemistry, 5^a Edição, Wiley e Chichester, Eds. (2001); Comprehensive Organic Transformations, Larock, Ed., VCH (1989); Comprehensive Organic Functional Group Transformations, Katritzky e outro (editores de série), Pergamon (1995); e Comprehensive Organic

Synthesis, Trost e Fleming (editores de série), Pergamon (1991).

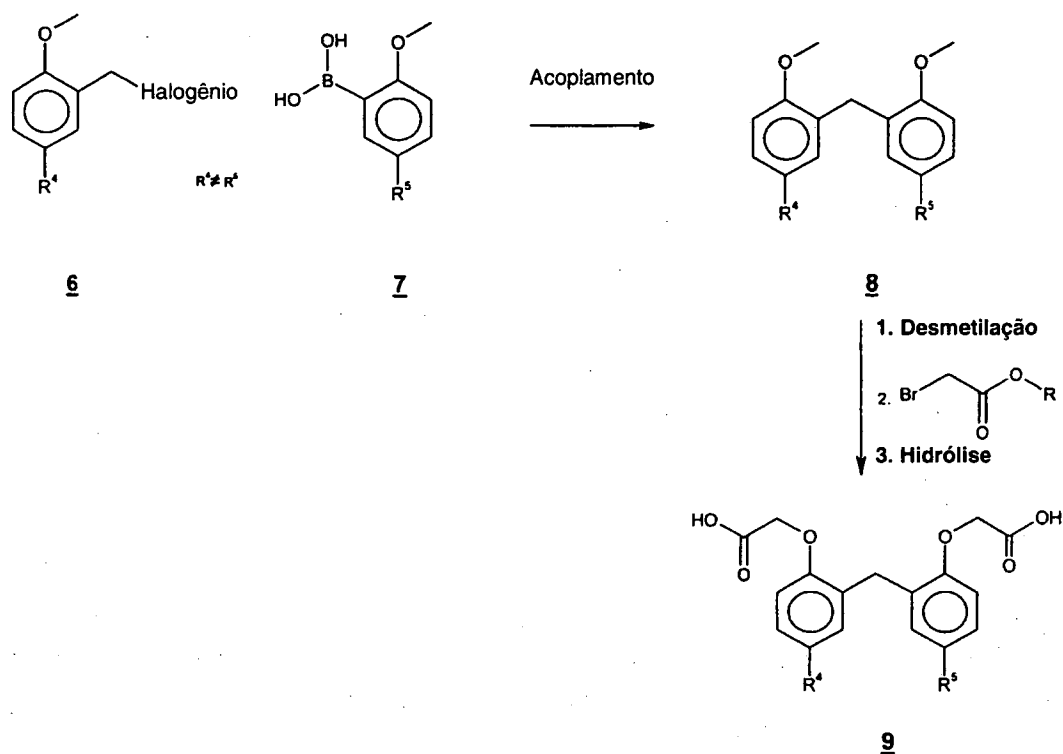
Geralmente, compostos descritos no escopo deste pedido de patente podem ser sintetizados pelas rotinas descritas nos Esquemas 1-3.

No Esquema 1, condensação de um fenol substituído 1 com formaldeído (preferivelmente na presença de um ácido mineral, tal como, porém não limitado a, H_2SO_4) para gerar o intermediário 2. Bis-alquilação do intermediário 2 com um éster de haloacetato (preferivelmente bromo acetato de etila) na presença de uma base inorgânica fornece o intermediário 3. Hidrólise subsequente do intermediário 3 com uma base inorgânica aquosa fornece o derivado 4 de ácido carboxílico que é seletivamente ativado e em seguida tratado com um álcool ou amina para fornecer o composto 5 de acordo com o procedimento em J Org Chem, Vol. 58, p. 7948 (1993).

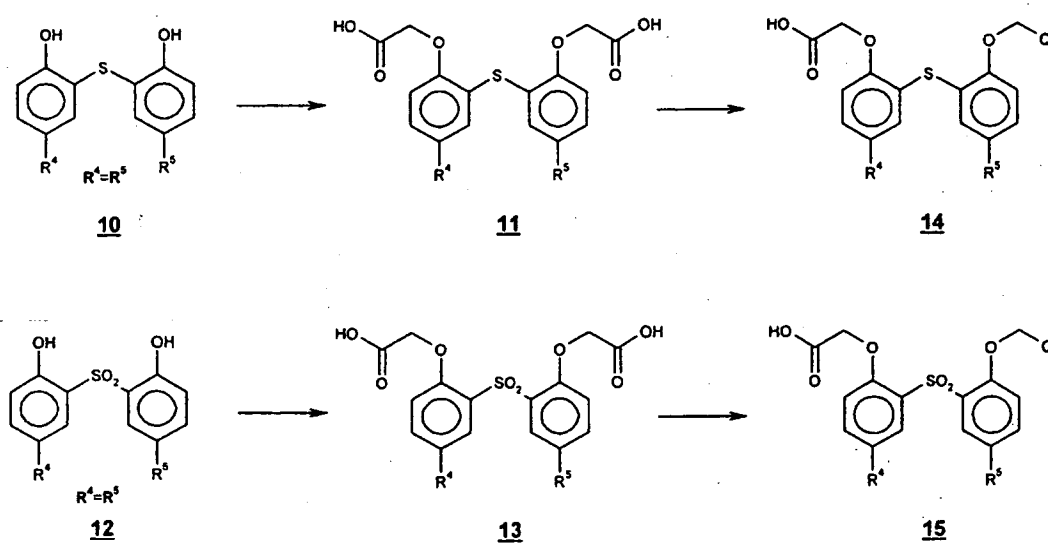
Esquema 1



O Esquema 2 também demonstra outro método para a preparação de compostos de fórmula (I). Este método envolve o acoplamento cruzado de um haleto de benzila, isto é, um brometo de benzila 6 com um ácido borônico aromático 7 e um catalisador de paládio para gerar o intermediário 8. Desmetilação de 8 e subsequente bis-alquilação com um haloacetato e hidrólise produzem o composto 9.

Esquema 2

Como esboçado nos Esquemas 1 e 2 prévios, os compostos sulfeto de diarila **10** e sulfona de diarila **12** podem ser transformados nos respectivos compostos **11** e **13** ou alternativamente nos respectivos compostos **14** e **15**, como mostrado no Esquema 3, abaixo.

Esquema 3

Em um método adicional para preparar compostos com R^2 e R^3 ambos CH_3 , fenóis, tal como **2** (Esquema 1) são tratados com acetona e clo-

rofórmio na presença de uma base inorgânica, tal como NaOH como em J Med Chem, Vol. 32, páginas 2460-2467 (1989).

Em um método adicional para preparar compostos com $X=CO$, diésteres, tal como **3** (Esquema 1) são tratados com trióxido de cromo na presença de um ácido carboxílico, tal como ácido acético como em J Org Chem, Vol. 8, páginas 316-319 (1943), seguido por hidrólise de éster.

EXEMPLOS

Condições Gerais

LCMS são registrados em um sistema Agilent 1100 LC com uma coluna Waters Xterra MS C18 4,6 x 100 5 μ M, eluindo com 5 - 95% de 10 mM de bicarbonato de amônio aquoso em acetonitrilo durante 2,5 minutos, com ionização de eletrovaporização de íon negativo ou 5 - 95% de água + 0,1% de TFA em acetonitrilo com ionização de eletrovaporização de íon positivo. MH^+ e $[M-H]^-$ referem-se a pesos moleculares monoisotópicos.

Pontos de fusão (m.p.) são incorretos.

NMR são registrados em 400 MHz em $CDCl_3$, a menos que de outro modo observado.

Abreviações

	$CHCl_3$	clorofórmio		$MgSO_4$	sulfato de magnésio
20	DCM	diclorometano		$NaHCO_3$	bicarbonato de sódio
	DIPEA	diisopropiletilamina		NaH	hidreto de sódio
	DMAP	4-(dimetilamino)piridina		NaOH	hidróxido de sódio
	DMF	dimetilformamida		Na_2SO_4	sulfato de sódio
	EtOAc	acetato de etila		$Pd(PPh_3)_4$	tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0)
25	HATU	hexafluorofato	de	O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio	
	HCl	ácido hidrolórico		TEA	triethylamina
	TFA	ácido trifluoroacético			
30	HPLC	cromatografia líquida de desempenho elevado			
	MeOH	metanol		THF	tetraidrofurano

Exemplo 1

a) Preparação de éster de metila de ácido [4-cloro-2-(5-cloro-2-metoxi-carbonilmetóxi-benzil)-fenóxi]-acético

Carbonato de cézio (60 g, 184 mmol) é adicionado em porções a uma solução resfriada (0°C) de 2,2'-metileno-bis(4-clorofenol) (24,48 g, 91 mmol) em DMF (120 mL), seguido por bromoacetato de metila (17,3 mL, 184 mmol). A reação é agitada em temperatura ambiente durante 16 horas, em seguida despejada em 1 M de HCl aquoso (1.000 mL) com resfriamento de banho de gelo. O sólido resultante coletado por filtração, lavado com água, re-cristalizado de etanol e secado em vácuo para fornecer éster de metila de ácido [4-cloro-2-(5-cloro-2-metoxycarbonilmetóxi-benzil)-fenóxi]-acético.

^1H NMR: δ 3,81 (6H, s), 4,05 (2H, s), 4,65 (4H, s), 6,78 (2H, d, $J = 8,7$), 7,12 (2H, dd, $J = 2,2 - 8,7$), 7,21 (2H, s).

b) Preparação de ácido 2-(2-carboximetóxi-5-cloro-benzil)-4-cloro-fenóxi]-acético

2 M de NaOH aquoso (100 mL) são adicionados a uma suspensão de éster de metila de ácido [4-cloro-2-(5-cloro-2-metoxycarbonilmetóxi-benzil)-fenóxi]-acético (23,5 g, 56,9 mmol) em THF (100 mL) e a reação agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente orgânico é evaporado, o resíduo é diluído com água e acidificado para pH 1 com HCl concentrado. O sólido resultante é coletado por filtração, lavado com água e secado em vácuo para fornecer ácido 2-(2-carboximetóxi-5-cloro-benzil)-4-cloro-fenóxi]-acético; $\text{MH}^+ = 386$.

c) Preparação de ácido [4-cloro-2-(5-cloro-2-metoxycarbonilmetóxi-benzil)-fenóxi]-acético.

Cloroformiato de isobutila (30 μL , 0,23 mmol) é adicionado a uma solução resfriada (-15°C) de ácido 2-(2-carboximetóxi-5-cloro-benzil)-4-cloro-fenóxi]-acético (0,100 g, 0,26 mmol) e TEA (40 μL , 0,26 mmol) em THF (20 mL). Após 1,5 hora, a reação é aquecida para 0°C, em seguida MeOH (5 mL) e DMAP (31 mg, 0,25 mmol) são adicionados sequencialmente e a reação é agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente é evaporado e o resíduo é apreendido em EtOAc contendo 10% de MeOH, lavado

com 1 M de HCl aquoso e salmoura, secado (MgSO_4) e evaporado. O produto cru é purificado por cromatografia flash sobre sílica, eluindo com 20:1 de CH_2Cl_2 : MeOH para fornecer ácido [4-cloro-2-(5-cloro-2-metoxicarbonilmetóxi-benzil)-fenóxi]-acético.

- 5 ^1H NMR (DMSO): δ 3,70 (3H, s), 3,90 (2H, s), 4,72 (2H, s), 4,85 (2H, s), 6,89 - 7,50 (2H, m), 7,18 - 7,28 (4H, m), 13,0 (1 H br, s).

Exemplos 2, 3, 4 e 5

- Estes exemplos, a saber, ácido [4-cloro-2-(5-cloro-2-etoxicarbonilmetóxi-benzil)-fenóxi]-acético; ácido [4-cloro-2-(5-cloro-2-isobutoxicarbonilmetóxi-benzil)-fenóxi]-acético; ácido [4-cloro-2-(5-cloro-2-isopropoxicarbonilmetóxi-benzil)-fenóxi]-acético; e ácido [4-bromo-2-(5-bromo-2-carboximetóxi-benzil)-fenóxi]-acético, são preparados por um processo similar como aquele descrito para o Exemplo 1.

Exemplo 6

- 15 Preparação de ácido [4-cloro-2-(5-cloro-2-ciclopropilcarbamoilmetóxi-benzil)-fenóxi]-acético

- Cloroformiato de isobutila (30 μL , 0,23 mmol) é adicionado a uma solução resfriada (-15°C) de ácido 2-(2-carboximetóxi-5-cloro-benzil)-4-cloro-fenóxi]-acético (Exemplo 1b; 0,10 g, 0,26 mmol) e TEA (40 μL , 0,29 mmol) em THF (20 mL). A reação é agitada a -15°C a -10°C durante 2 horas, antes da adição seqüencial de aminociclopropano (90 μL , 0,13 mmol) e DMAP (31 mg, 0,26 mmol). Após mais 1,5 hora, a mistura de reação é aquecida para a temperatura ambiente e o solvente é evaporado. O resíduo é apreendido em EtOAc contendo 10% de MeOH, lavado com 1 M de HCl aquoso seguido por salmoura, Na_2SO_4 seco e evaporado. O produto cru é purificado por cromatografia flash sobre sílica (elução gradiente de 20:1-10:1 de CH_2Cl_2 : MeOH) para fornecer ácido [4-cloro-2-(5-cloro-2-ciclopropilcarbamoilmetóxi-benzil)-fenóxi]-acético); $\text{MH}^+ = 424$.

Exemplo 7

- 30 a) Preparação de 4-cloro-1-metóxi-2-(2-metóxi-benzil)-benzeno

1-Bromometil-2-metóxi-benzeno (1,0 g, 5,0 mmol), ácido 5-cloro-2-metoxifenilborônico (1,03 g, 5,5 mmol) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,311 g, 0,27 mmol)

são dissolvidos em THF (90 ml). Uma solução de Na_2CO_3 (1,5 g, 14 mmol) em água (4,5 ml) é adicionada e a reação é aquecida até o refluxo com agitação vigorosa durante 16 horas. A mistura de reação é resfriada para a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado é evaporado e o resíduo purificado por cromatografia flash sobre sílica gel eluindo com 5:95 de EtOAc: isoexano para fornecer 4-cloro-1-metóxi-2-(2-metóxi-benzil)-benzeno.

^1H NMR (DMSO-d_6): δ 3,72 (3H, s), 3,74 (3H, s), 3,79 (2H, s), 6,88 (2H, m), 6,97 (3H, m), 7,25 (2H, m).

b) Preparação de 4-cloro-2-(hidroxil-benzil)-fenol

4-Cloro-1-metóxi-2-(2-metóxi-benzil)-benzeno (0,880 g, 3,35 mmol) é dissolvido em CH_2Cl_2 (10 ml) e resfriado para 0°C com agitação. Tribrometo de boro (1 M de solução em CH_2Cl_2 ; 6,7 ml, 6,7 mmol) é adicionado em gotas, mantendo a temperatura interna $< 5^\circ\text{C}$. A solução é agitada a 0°C durante 1 hora e em seguida em temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura de reação foi despejada em água e a camada orgânica é separada e evaporada. O resíduo é purificado por cromatografia flash sobre sílica gel eluindo com 15:85 de EtOAc: isoexano produzindo 4-cloro-2-(hidroxil-benzil)-fenol.

^1H NMR (DMSO-d_6): δ 3,75 (2H, s), 6,70 (1 H, t), 6,80 (2H, m), 6,85 (1H, d), 6,97 (1H, d), 7,03 (2H, m), 9,50 (2H, br, s).

c) Preparação de éster de metila de ácido [2-(5-cloro-2-metoxicarbonilmetóxi-benzil)-fenóxi]-acético

4-Cloro-2-(hidroxil-benzil)-fenol (0,180 g, 0,77 mmol) e carbonato de potássio (0,212 g, 1,53 mmol) são suspensos em DMF (2,5 ml). Bromoacetato de metila (0,145 ml, 1,53 mmol) é adicionado e a mistura de reação agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura de reação é evaporada e água e EtOAc são adicionados ao resíduo. A camada orgânica é separada e lavada com salmoura, secada (MgSO_4) e evaporada para produzir éster de metila de ácido [2-(5-cloro-2-metoxicarbonilmetóxi-benzil)-fenóxi]-acético.

^1H NMR (DMSO-d_6): δ 3,70 (6H, s), 3,94 (2H, s), 4,83 (2H, s), 4,86 (2H, s), 6,88 (3H, m), 7,12 (1 H, d), 7,19 (3H, m).

d) Preparação de ácido [2-(2-carboximetóxi-5-cloro-benzil)-fenóxi]-acético

Éster de metila de ácido [2-(5-Cloro-2-metoxycarbonilmetóxi-benzil)-fenóxi]-acético (0,230 g, 0,6 mmol) é dissolvido em MeOH quente (5 mL) e resfriado para a temperatura ambiente. 2 M de NaOH aquoso (1,2 mL, 2,4 mmol) são adicionados e a reação agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura de reação é evaporada e o resíduo dissolvido em água e lentamente acidificado para pH 1 com 1 M de HCl aquoso. O sólido precipitado é filtrado, lavado com água e secado para produzir ácido [2-(2-carboximetóxi-5-cloro-benzil)-fenóxi]-acético; $MH^+ = 351$.

10 Exemplo 8

Este exemplo, a saber, ácido [4-fluoro-2-(5-fluoro-2-carboximetóxi-benzil)-fenóxi]-acético.

a) Preparação de (5-fluoro-2-metóxi-fenil)-metanol

Boroidreto de sódio (61 mg, 1,62 mmol) é adicionado a uma solução de 5-fluoro-2- metoxibenzaldeído (1,0 g, 6,49 mmol) em MeOH (10 mL). Após 1 hora, a reação é despejada em 1 M de HCl aquoso e extraída com DCM. As fases orgânicas são secadas (Na_2SO_4), evaporadas e purificadas por cromatografia flash (0-100% de eluição gradiente de EtOAc-isoexanos) para fornecer (5-fluoro-2-metóxi-fenil)-metanol.

20 b) Preparação de 2-bromometil-4-fluoro-1-metóxi-benzeno

Tribrometo fosforoso (0,312 mL, 3,28 mmol) é adicionado a uma solução de (5-fluoro-2- metóxi-fenil)-metanol (1,03 g, 6,56 mmol) em DCM (10 mL). Após 30 minutos, a mistura de reação é despejada sobre uma coluna de sílica gel e eluída com DCM para fornecer 2-bromometil-4-fluoro-1-metóxi-benzeno.

c) Preparação de 1,1'-metilenobis[5-fluoro-2-metóxi]-benzeno

Carbonato de sódio (1,459 g, 13,8 mmol) é adicionado a uma mistura de 2-bromometil-4-fluoro-1-metóxi-benzeno (1,37 g, 6,25 mmol) e ácido 5-fluoro-2-metoxifenilborônico (1,1,7 g, 6,28 mmol) em THF (20 mL), seguido por tetracis(trifenilfosfina)paládio (0) (0,288 g, 0,25 mmol). A reação é aquecida até o refluxo sob argônio durante 16 horas e evaporada. O produto cru é dividido entre água e EtOAc e as fases orgânicas combinadas são

lavadas com salmoura, secadas (MgSO_4) e evaporadas. Cromatografia flash (0-100% de eluição gradiente de EtOAc-isoexanos) fornece 1,1'-metilenobis[5-fluoro-2-metóxi]-benzeno cru.

d) Preparação de 2,2'-metilenobis[4-fluorofenol]

- 5 Tribrometo de boro (1 M de solução de DCM; 8,4 mL, 4,06 mmol) é adicionado a uma solução resfriada (0°C) de 1,1'-metilenobis[5-fluoro-2-metóxi]-benzeno (1,07 g, 4,06 mmol) em DCM (10 mL). A reação é agitada em temperatura ambiente durante 16 horas e saciada em gotas com água (20 mL). As camadas são separadas e a fase orgânica é lavada com
- 10 salmoura, secada (MgSO_4) e evaporada. Cromatografia flash (0-40% de eluição gradiente de EtOAc-isoexanos) seguido por cristalização de água fornece 2,2'-metilenobis[4-fluorofenol].

e) Preparação de éster de metila de ácido [4-fluoro-2-(5-fluoro-2-metoxycarbonilmetóxi-benzil)-fenóxi]-acético.

- 15 Uma mistura de 2,2'-metilenobis[4-fluorofenol] (0,10 g, 0,42 mmol), 2-bromoacetato de metila (77 μL , 0,85 mmol) e carbonato de potássio (0,117 g, 0,85 mmol) em DMF (1 mL) é agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. O solvente é evaporado e o produto cru purificado por
- 20 cromatografia flash (0-100% de EtOAc em gradiente de isoexano) para fornecer éster de metila de ácido [4-fluoro-2-(5-fluoro-2-metoxycarbonilmetóxi-benzil)-fenóxi]-acético.

f) Preparação de ácido [2-(2-carboximetóxi-5-fluoro-benzil)-4-fluoro-fenóxi]-acético.

- 25 NaOH (2 M aquoso; 1 mL, 2,0 mmol) é adicionado a uma solução de éster de metila de ácido [4-fluoro-2-(5-fluoro-2-metoxycarbonilmetóxi-benzil)-fenóxi]-acético (0,117 g, 0,31 mmol) em MeOH (10 mL) e a reação é agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. O solvente é evaporado, água (5 mL) é adicionada e a mistura é acidificada para pH 1 com HCl concentrado. O sólido resultante é coletado por filtração e secado em vácuo
- 30 para fornecer ácido [2-(2-carboximetóxi-5-fluoro-benzil)-4-fluoro-fenóxi]-acético; $[\text{M}-\text{H}]^- = 351$.

Exemplo 9

a) Preparação de éster de etila de ácido [4-cloro-2-(5-cloro-2-etoxycarbonilmetóxi-fenilsulfanil)-fenóxi]-acético .

Carbonato de cézio (2,3 g, 6,96 mmol) é adicionado em porções a uma solução de bis(2-hidróxi-5-clorofenil)sulfeto (1,0 g, 3,48 mmol) em DMF (10 mL), seguido por bromoacetato de etila (0,772 mL, 6,96 mmol). A reação é agitada em temperatura ambiente durante 16 horas, em seguida despejada em 1 M de HCl aquoso (100 mL) com resfriamento de banho de gelo. O produto é extraído com EtOAc, lavado com salmoura e secado (Na₂SO₄). Filtração seguida por evaporação até a secura em vácuo fornece o material cru que é triturado em 1:8 de EtOAc:isoexano (10 mL). Filtração, seguida por secagem em vácuo a 50°C fornece éster de etila de ácido [4-cloro-2- (5-cloro-2-etoxycarbonilmetóxi-fenilsulfanil)-fenóxi]-acético.

¹H NMR: δ 1,30 (6H, t), 4,28 (4H, q), 4,68 (4H, s), 4,86 (4H, s), 6,75 (2H, d), 7,20 (4H, m).

b) Preparação de ácido {4-cloro-2-[2-carboximetóxi-5-cloro-fenilsulfanil]-fenóxi}-acético

Éster de etila de ácido [4-cloro-2-(5-cloro-2-etoxycarbonilmetóxi-fenilsulfanil)-fenóxi]-acético (0,50 g, 1,09 mmol) é suspenso em MeOH:THF (12 mL + 10 mL) em temperatura ambiente. Quatro (4) M de NaOH aquoso (4 mL, 16 mmol) são adicionados e a mistura de reação é agitada a 60°C durante 30 minutos. A mistura de reação é filtrada quente, em seguida evaporada e o resíduo é dissolvido em água, resfriado em um banho de gelo e lentamente acidificado com HCl concentrado para pH 1-2. O sólido precipitado é filtrado, lavado com água fria e secado para produzir ácido {4-cloro-2-[2-carboximetóxi-5-cloro-fenilsulfanil]-fenóxi}-acético; [M-H]⁻ = 401.

Exemplo 10

a) Preparação de éster de etila de ácido {4-cloro-2-[benzenossulfonil-5-cloro-2-carboximetóxi]-fenóxi}-acético.

Carbonato de cézio (613 mg, 1,88 mmol) é adicionado em porções a uma solução de 4-cloro-2-[(5-cloro-2-hidróxi-fenil)sulfonil]fenol (300 mg, 0,94 mmol) em DMF (2,5 mL), seguido por bromoacetato de etila (208 µl, 1,88 mmol). A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente du-

rante 16 horas, em seguida despejada em 1 M de HCl aquoso (100 mL) com resfriamento de banho de gelo. O produto é extraído com EtOAc, lavado com salmoura, e secado (Na_2SO_4). Filtração, seguida por evaporação até a secura em vácuo, fornece éster de etila de ácido {4-cloro-2-[benzenossulfonil-5-cloro-2-carboximetóxi]-fenóxi}-acético; $\text{MH}^+ = 491$.

b) Preparação de ácido {4-cloro-2-[benzenossulfonil-5-cloro-2-carboximetóxi]-fenóxi}-acético.

Éster de etila de ácido {4-cloro-2-[benzenossulfonil-5-cloro-2-carboximetóxi]-fenóxi}-acético (70 mg, 0,14 mmol) é suspenso em MeOH (3 mL) em temperatura ambiente. Quatro (4) M de NaOH aquoso (1 mL, 4 mmol) são adicionados e a reação é agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura de reação é evaporada em vácuo, resfriada em um banho de gelo e lentamente acidificada com HCl concentrado para pH 1-2. O sólido precipitado é filtrado, lavado com água fria e secado para produzir ácido {4-cloro-2-[benzenossulfonil-5-cloro-2-carboximetóxi]-fenóxi}-acético; $[\text{M-H}]^- = 435$.

Exemplo 11

a) Preparação de éster de benzila de ácido [4-cloro-2-(5-cloro-2-hidróxi-benzil)-fenóxi]-acético.

2,2'-Metileno-bis(4-cloro-fenol) (12 g, 44,6 mmol) é dissolvido em DMF (100 mL). Carbonato de lítio (3,3 g, 44,6 mmol) foi adicionado, seguido por benzil-2-bromoacetato (7,7 mL, 49 mmol). A suspensão é agitada a 80°C durante 8 horas. Mais benzil-2-bromoacetato (1 mL, 6,4 mmol) é adicionado e a agitação continuada a 100°C durante 4 horas. A mistura de reação é evaporada até a secura, água é adicionada ao resíduo que é acidificado para pH 1 com 2 M de HCl aquoso e extraído com EtOAc. A camada orgânica é lavada com salmoura, secada (MgSO_4) e evaporada. O produto cru é purificado por cromatografia de coluna flash sobre sílica gel eluindo com 4:1 de isoexano: EtOAc. O produto é suspenso em isoexanos, dissolvido no volume mínimo de EtOAc, semeado e deixado descansar. O sólido resultante é coletado por filtração, lavado com isoexano e secado para fornecer éster de benzila de ácido [4-cloro-2-(5-cloro-2-hidróxi-benzil)-fenóxi]-acético; ponto

de fusão = 135-137°C.

b) Preparação de éster de metila de ácido 4-[2-(2-benziloxicarbonilmetóxi-5-cloro-benzil)-4-cloro-fenóxi]-butírico.

Uma solução compreendendo éster de benzila de ácido [4-cloro-2-(5-cloro-2-hidróxi-benzil)-fenóxi]-acético (0,21 g, 0,5 mmol), butirato de metil-4-bromo (0,091 g, 0,5 mmol) e carbonato de potássio (0,138 g, 1 mmol) em DMF (2 mL) é agitada em temperatura ambiente durante 60 horas. A mistura de reação é concentrada em vácuo e água (20 mL) é adicionada ao resíduo cru. A porção aquosa é extraída com EtOAc (20 mL) e a camada orgânica é lavada com salmoura (10 mL), secada (MgSO_4) e evaporada para fornecer éster de metila de ácido 4-[2-(2-benziloxicarbonilmetóxi-5-cloro-benzil)-4-cloro-fenóxi]-butírico que é usado cru na etapa seguinte.

c) Preparação de ácido 4-[2-(2-carboximetóxi-5-cloro-benzil)-4-cloro-fenóxi]-butírico.

Éster de metila de ácido 4-[2-(2-benziloxicarbonilmetóxi-5-cloro-benzil)-4-cloro-fenóxi]-butírico (0,2 g, 0,386 mmol) é dissolvido em THF (5 mL) e tratado com 2 M de NaOH (0,773 mL, 1,55 mmol), ao mesmo tempo que agitando. A mistura de reação é deixada agitar em temperatura ambiente durante a noite. O solvente é removido em vácuo e o resíduo é dissolvido em água (10 mL) e acidificado usando 2M de HCl (1 mL), ao mesmo tempo que agitando. O precipitado resultante é filtrado, lavado com água e secado sob vácuo para fornecer ácido 4-[2-(2-carboximetóxi-5-cloro-benzil)-4-cloro-fenóxi]-butírico como um sólido branco; $\text{MH}^+ = 413$.

Exemplo 12

a) Preparação de 4-cloro-1-metóxi-2-(2-metóxi-benzil)-nitrobenzeno

Brometo de 2-metóxi-5-nitrobenzila (3,23 g, 13,11 mmol) e ácido 5-cloro-2-metoxifenilborônico (2,43 g, 13,11 mmol) são dissolvidos em THF (180 mL) e tratados com $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,72 g, 0,625 mmol). A mistura de reação é agitada sob uma atmosfera de argônio no escuro e uma solução de Na_2CO_3 (3,5 g, 33 mmol) em água (10 mL) é adicionada e a reação é aquecida até o refluxo durante 23 horas. A mistura de reação é resfriada para a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado é evaporado e o resíduo purificado

por cromatografia flash sobre sílica gel eluindo com 25:75 de EtOAc:isoexano para fornecer 4-cloro-1-metóxi-2-(2-metóxi-benzil)-nitrobenzeno; $MH^+ = 308$.

b) Preparação de 4-cloro-2-(2-hidróxi-nitrobenzil)-fenol

5 Uma solução compreendendo 4-cloro-1-metóxi-2-(2-metóxi-benzil)-nitrobenzeno (1,5 g, 4,87 mmol) em tolueno (15 mL) é tratada com cloreto de berílio (2,3 g, 28,8 mmol). A mistura de reação é agitada ao refluxo sob uma atmosfera de argônio durante 23 horas e em seguida resfriada para a temperatura ambiente. O solvente é removido em vácuo e o resíduo
10 cru é apreendido em uma solução aquosa de 2 M de HCl. A solução é extraída com $CHCl_3$ (150 mL) e a porção orgânica é secada ($MgSO_4$) e evaporada até a secura. O resíduo é purificado por cromatografia flash sobre sílica gel eluindo com 20:80 de EtOAc: isoexano para fornecer 4-cloro-2-(2-hidróxi-nitrobenzil)-fenol.

15 c) Preparação de éster de metila de ácido [2-(5-cloro-2-metoxicarbonilmetóxi-benzil)-4-nitro-fenóxi]-acético.

4-Cloro-2-(2-hidróxi-nitrobenzil)-fenol (0,091 g, 0,33 mmol) e carbonato potássio (0,091 g, 0,66 mmol) são suspensos em DMF (3 mL). Bromoacetato de metila (0,063 mL, 0,66 mmol) é adicionado e a mistura de
20 reação agitada em temperatura ambiente durante 17 horas. A mistura de reação é evaporada e EtOAc é adicionado ao resíduo. A porção orgânica é lavada com salmoura, secada ($MgSO_4$) e evaporada até a secura para fornecer éster de metila de ácido [2-(5-cloro-2-metoxicarbonilmetóxi-benzil)-4-nitro-fenóxi]-acético.

25 d) Preparação de ácido [2-(2-carboximetóxi-5-cloro-benzil)-4-nitro-fenóxi]-acético.

Éster de metila de ácido [2-(5-cloro-2-metoxicarbonilmetóxi-benzil)-4-nitro-fenóxi]-acético (0,076 g, 0,18 mmol) é dissolvido em MeOH quente (5 mL) e tratado com 2 M de NaOH aquoso (0,36 mL, 0,72 mmol).
30 Algumas gotas de THF são adicionadas para ajudar na dissolução. A mistura de reação é resfriada para a temperatura ambiente e agitada durante 2,5 horas. A mistura de reação é evaporada e o resíduo dissolvido em água e

lentamente acidificado para pH 1 com 1 M de HCl aquoso. O sólido precipitado é filtrado, lavado com água e secado para produzir ácido [2-(2-carboximetóxi-5-cloro-benzil)-4-nitro-fenóxi]-acético; $[M-H]^+ = 394$.

Exemplo 13

- 5 a) Preparação de éster de benzila de ácido [4-cloro-2-(5-cloro-2-hidróxi-benzil)-fenóxi]-acético.

2,2'-Metileno-bis(4-cloro-fenol) (12 g, 44,6 mmol) é dissolvido em DMF (100 ml). Carbonato de lítio (3,3 g, 44,6 mmol) foi adicionado, seguido por benzil-2-bromoacetato (7,7 ml, 49 mmol). A suspensão é agitada a 80°C
10 durante 8 horas. Mais benzil-2-bromoacetato (1 ml, 6,4 mmol) é adicionado e a agitação é continuada a 100°C durante 4 horas. A mistura de reação é evaporada até a secura, água é adicionada ao resíduo que é acidificado para pH 1 com 2 M de HCl aquoso e extraído com EtOAc. A camada orgânica é lavada com salmoura, secada ($MgSO_4$) e evaporada. O produto cru é purificado por cromatografia de coluna flash sobre sílica gel eluindo com 4:1 de isoexano: EtOAc. O produto é suspenso em isoexanos, dissolvido no volume mínimo de EtOAc, semeado e deixado descansar. O sólido resultante é coletado por filtração, lavado com isoexano e secado para fornecer éster de benzila de ácido [4-cloro-2-(5-cloro-2-hidróxi-benzil)-fenóxi]-acético; ponto de fusão = 135 - 137°C.
15
20

- b) Preparação de ácido 2-[2-(2-carboximetóxi-5-cloro-benzil)-4-cloro-fenóxi]-2-metil-propiónico.

Éster de benzila de ácido [4-cloro-2-(5-cloro-2-hidróxi-benzil)-fenóxi]-acético (0,5 g, 1,20 mmol), $CHCl_3$ (0,13 mL, 1,62 mmol), péletes de NaOH (0,268 g, 6,71 mmol) são adicionados à acetona (1,43 mL) e sonica-
25 dos para ajudar a dissolução. A mistura de reação é aquecida até o refluxo durante 7 horas e outras porções de acetona são adicionadas gradualmente (1,5 mL em total) durante aquecimento. O solvente é removido em vácuo e o resíduo é apreendido em água. O pH da porção aquosa é ajustado para pH 12 com 2 M de NaOH e em seguida lavado com DCM e EtOAc. A solução é
30 em seguida acidificada para pH 0 com 2 M de HCl. O precipitado resultante é extraído com EtOAc e a camada orgânica é secada ($MgSO_4$) e evaporada.

O resíduo cru é purificado por HPLC preparativa direcionada à massa para produzir o composto título; $[M-H]^+ = 411$.

Exemplo 14

a) Preparação de éster de metila de ácido (4-cloro-2-formil-fenóxi)-acético.

- 5 5-cloro-2-hidróxi-benzaldeído (3,9 g, 22,7 mmol) é dissolvido em DMF (20 mL) e carbonato de potássio (4,7 g, 34,1 mmol) é adicionado. Após agitar a suspensão durante 10 minutos em temperatura ambiente, bromoacetato de metila (3,22 mL, 34,1 mmol) é adicionado. A suspensão é agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura de reação é evaporada até a secura. Água é adicionada ao resíduo e a mistura extraída com EtOAc. A camada orgânica é lavada com água e salmoura. A camada orgânica é secada ($MgSO_4$) e evaporada até a secura para fornecer éster de metila de ácido (4-cloro-2-formil-fenóxi)-acético.

- 10 1H NMR ($DMSO-d_6$): δ 3,70 (3H, s), 5,05 (2H, s), 7,27 (1H, d), 7,65 (1 H, d), 7,70 (1H, dd), 10,35 (1 H, s).

b) Preparação de éster de metila de ácido (4-cloro-2-hidroximetil-fenóxi)-acético

- Éster de metila de ácido (4-cloro-2-formil-fenóxi)-acético (5 g, 22 mmol) é dissolvido em metanol sob atmosfera de argônio e resfriado para 20 0°C sob agitação. Boroidreto de sódio (0,413 g, 11 mmol) é adicionado e a mistura de reação agitada a 0°C durante 1 hora. Água (1 mL) é adicionada e a mistura de reação evaporada até a secura. EtOAc é adicionado ao resíduo e a mistura lavada com água e salmoura. A camada orgânica é secada ($MgSO_4$) e evaporada até a secura. O resíduo é purificado por cromatografia 25 flash empregando-se 1:3 de EtOAc:isoexano como eluente para fornecer éster de metila de ácido (4-cloro-2-hidroximetil-fenóxi)-acético.

1H NMR ($DMSO-d_6$): δ 1,20 (3H, t), 4,15 (2H, q), 4,55 (2H, d), 4,82 (2H, s), 5,25 (1H, 1), 6,90 (1H, d), 7,22 (1H, dd), 7,38 (1H, s).

- 30 c) Preparação de éster de metila de ácido (2-bromometil-4-cloro-fenóxi)-acético

 Éster de etila de ácido (4-cloro-2-hidroximetil-fenóxi)-acético (0,500 g, 2,04 mmol) é dissolvido em DCM (10 mL) e resfriado para 0°C com

agitação. Tribrometo de fósforo (0,116 mL, 1,02 mmol) é adicionado e a mistura de reação agitada a 0°C durante 30 minutos. A mistura de reação é purificada por cromatografia flash eluindo com DCM para fornecer éster de etila de ácido (2-bromometil-4-cloro-fenóxi)-acético.

- 5 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1,20 (3H, t), 4,15 (2H, q), 4,65 (2H, s), 4,91 (2H, s), 7,00 (1H, d), 7,35 (1H, dd), 7,55 (1H, d).

d) Preparação de ácido (E)-3-[2-(2-carboximetóxi-5-cloro-benzil)-fenil]-acrílico.

- Éster de metila de ácido (2-bromometil-4-cloro-fenóxi)-acético
 10 (0,7 g, 2,38 mmol) e ácido borônico de 2-2-carboxivinilbenzeno (0,5 g, 2,62 mmol) são dissolvidos em THF (33 mL) sob uma atmosfera inerte de argônio. A mistura de reação agitada é em seguida tratada com Pd(PPh₃)₄ (0,131 g, 0,14 mmol) e uma solução de Na₂CO₃ (0,64 g, 5,99 mmol) em água (2 mL) é adicionada e a reação é aquecida até o refluxo com agitação vigorosa
 15 durante 21 horas. A mistura de reação é resfriada para a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado é evaporado e o resíduo purificado por cromatografia flash sobre sílica gel eluindo com MeOH:DCM (1:4 aumentando para 4:1) para fornecer ácido (E)-3-[2-(2-carboximetóxi-5-cloro-benzil)-fenil]-acrílico; [M-H]⁻ = 345.

- 20 e) Preparação de ácido 3-[2-(2-carboximetóxi-5-cloro-benzil)-fenil]-propiónico.

- Ácido (E)-3-[2-(2-carboximetóxi-5-cloro-benzil)-fenil]-acrílico
 (0,122 g, 0,35 mmol) é dissolvido em MeOH (10 mL) e agitada em temperatura ambiente sob uma atmosfera de argônio. A solução é em seguida tratada com 5% de paládio sobre carbono (0,018 g). A mistura de reação é purificada com argônio e em seguida duas vezes com nitrogênio e colocada sob uma atmosfera de hidrogênio durante 5 horas. A mistura é em seguida filtrada através de material filtrante Celite® e o solvente é removido em vácuo para fornecer ácido 3-[2-(2-carboximetóxi-5-cloro-benzil)-fenil]-propiónico;
 25 [M-H]⁻ = 347.
 30

Exemplo 15

a) Preparação de éster de metila de ácido [2-(2-benziloxycarbonilmetóxi-5-

cloro-benzil)-4-clorofenóxi]-acético.

Éster de benzila de ácido [4-cloro-2-(5-cloro-2-hidróxi-benzil)-fenóxi]-acético (3,53 g, 8,46 mmol), bromoacetato de metila (0,803 mL, 8,46 mmol), carbonato de potássio (1,17 g, 8,46 mmol) e iodeto de tetrabutilamônio são suspensos em DMF (20 mL) e agitados em temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura de reação é evaporada até a secura. EtOAc é adicionado ao resíduo e a mistura lavada com 1 M de HCl aquoso e salmoura, secada (MgSO_4) e evaporada para produzir éster de benzila de ácido [2-(2-terc-butoxicarbonilmetóxi-5-clorobenzil)-4-cloro-fenóxi]-acético; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 456$.

b) Preparação de éster de metila de ácido [2-(2-benziloxicarbonilmetóxi-5-cloro-benzoil)-4-cloro-fenóxi]-acético.

Uma solução de trióxido de cromo (1,07 g, 10,71 mmol) em ácido acético (14 mL) é adicionada em porções a uma solução quente (60°C) de éster de metila de ácido [2-(2-benziloxicarbonilmetóxi-5-cloro-benzil)-4-clorofenóxi]-acético (0,906 g, 1,85 mmol) em ácido acético (7 mL). Após 5 minutos a reação é resfriada para a temperatura ambiente, diluída com água e extraída com éter. A fase orgânica é secada (MgSO_4), evaporada e purificada por cromatografia flash sobre sílica gel, eluindo com 4:1 de isoexano: EtOAc para fornecer éster de metila de ácido [2-(2-benziloxicarbonilmetóxi-5-cloro-benzoil)-4-cloro-fenóxi]-acético; $\text{MH}^+ = 503$.

c) Preparação de ácido [2-(2-carboximetóxi-5-cloro-benzoil)-4-cloro-fenóxi]-acético

Dois (2) M de NaOH aquoso (0,70 mL, 1,59 mmol) são adicionados a uma solução de éster de metila de ácido [2-(2-benziloxicarbonilmetóxi-5-cloro-benzoil)-4-cloro-fenóxi]-acético (0,200 g, 0,397 mmol) em MeOH (5 mL). A reação é agitada durante 1 hora em temperatura ambiente e o solvente é evaporado. O resíduo é dividido entre água e éter e a fase aquosa é acidificada para pH 1 com 2 M de HCl. Após extração com CH_2Cl_2 , a fase orgânica é secada (MgSO_4) e evaporada para fornecer ácido [2-(2-carboximetóxi-5-cloro-benzoil)-4-cloro-fenóxi]-acético; $[\text{M}-\text{H}]^- = 397$.

Exemplo 16

a) Preparação de éster de metila de ácido [4-cloro-2-(2-hidróxi-5-metanossulfonil-benzil)-fenóxi]-acético.

Éster de metila de ácido (4-cloro-2-hidroximetil-fenóxi)-acético (230 mg, 1,0 mmol) e 4-metilsulfonil fenol (0,340 g, 2,0 mmol) são fundidos em um vaso de reação de microondas e cloreto de zinco (0,680 g, 5,0 mmol) é adicionado. A mistura é aquecida no microondas Emrys Optimizer™ durante 2 minutos a 180°C. Água quente é adicionada e a mistura é extraída com EtOAc. A camada orgânica é evaporada e o resíduo purificado por cromatografia flash de fase reversa sobre sílica C18, eluindo com um gradiente de acetonitrilo:água 0:100 a 100:0 durante 30 minutos para fornecer éster de metila de ácido [4-cloro-2-(2-hidróxi-5-metanossulfonil-benzil)-fenóxi]-acético; $MH^+ = 385$.

b) Preparação de éster de metila de ácido [2-(2-terc-butoxicarbonilmetóxi-5-metanossulfonil-benzil)-4-cloro-fenóxi]-acético

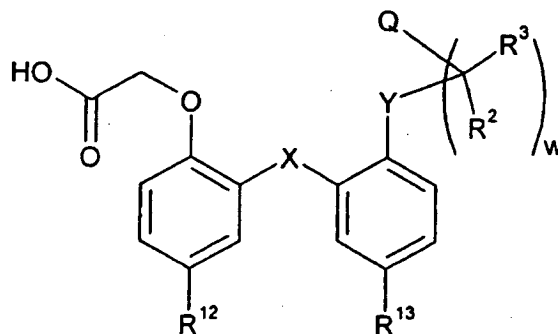
Éster de metila de ácido [4-cloro-2-(2-hidróxi-5-metanossulfonil-benzil)-fenóxi]-acético (60 mg, 0,16 mmol) é dissolvido em DMF (1 mL) e carbonato de potássio (32 mg, 0,23 mmol) é adicionado. Após agitação durante 10 minutos em temperatura ambiente, acetato de terc-butil-2-bromo (46 mg, 0,23 mmol) é adicionado e a suspensão agitada durante 16 horas em temperatura ambiente. A mistura de reação é evaporada. O resíduo é dividido entre água e EtOAc e a fase orgânica é lavada com salmoura. A fase orgânica é secada ($MgSO_4$) e evaporada. O resíduo é purificado por cromatografia flash empregando-se 1:1 de EtOAc:isoexano como eluente para fornecer éster de metila de ácido [2-(2-terc-butoxicarbonilmetóxi-5-metanossulfonil-benzil)-4-cloro-fenóxi]-acético; $[MH^+ - tBu] = 443$.

c) Preparação de ácido [2-(2-carboximetóxi-5-metanossulfonil-benzil)-4-cloro-fenóxi]-acético

Éster de metila de ácido [2-(2-terc-butoxicarbonilmetóxi-5-metanossulfonil-benzil)-4-cloro-fenóxi]-acético (60 mg, 0,12 mmol) é dissolvido em THF (1 mL) e 2 M de NaOH (0,12 mL, 0,24 mmol) são adicionados. Após agitação durante 3 horas em temperatura ambiente, 2M de HCl (0,12

mL) são adicionados e a mistura de reação é evaporada até a secura. O resíduo é dividido entre água e EtOAc. A fase orgânica é secada (MgSO_4) e evaporada. O resíduo é triturado com CH_2Cl_2 para fornecer ácido [2-(2-carboximetóxi-5-metanossulfonil-benzil)-4-cloro-fenóxi]-acético; $\text{MH}^+ = 429$.

- 5 Os seguintes exemplos foram preparados empregando-se o processo descrito acima nos exemplos.



MH^+ refere-se aos pesos moleculares monoisotópicos

$\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$

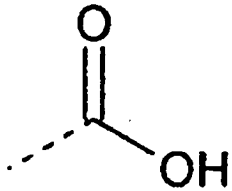
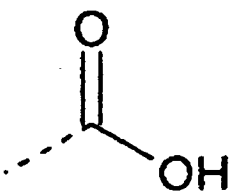
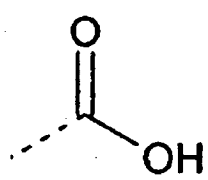
$\text{X} = \text{CH}_2$

10 $\text{Y} = \text{O}$

$w = 1$ exceto onde indicado

Exemplo	R^{12}	R^{13}		MH^+ Ver dados de RMN
1	Cl	Cl		
2	Cl	Cl		413
3	Cl	Cl		441
4	Cl	Cl		427

Exemplo	R ¹²	R ¹³	MH+ Ver dados de RMN
5	Br	Br	473
6	Cl	Cl	424
7	H	Cl	351
8	F	F	353
9	Cl	Cl	[M-H] ⁻ 401
10	Cl	Cl	435
11	Cl	Cl	413
12	NO ₂	Cl	[M-H] ⁻ 394
13	Cl	Cl	[M-H] ⁻ 411

Exemplo	R ¹²	R ¹³	MH+ Ver dados de RMN
14	Cl	H	[M-H] ⁻ 347
			
15	Cl	Cl	[M-H] ⁻ 397
			
16	Cl	SO ₂ CH ₃	429
			

Ensaio e Uso Farmacêutico

- Compostos de fórmulas (I) e (Ia) e seus sais farmacêuticamente aceitáveis, a seguir referidos alternativamente como "agentes da invenção", são úteis como produtos farmacêuticos. Em particular, os compostos têm
- 5 boa atividade antagonista de receptor CRTh₂ e podem ser testados nos seguintes ensaios.

Protocolo de Ensaio de Proximidade de Cintilação (SPA)

- Membranas são preparadas de células de Ovário de Hamster Chinês (CHO) ou K562 estavelmente transfectadas com receptores CRTh₂
- 10 humanos.

- O ensaio é realizado em uma placa de polipropileno de base em U de 96 cavidades em um volume final de 100 µl e os componentes do ensaio são adicionados como segue: composto teste em tampão de DM-SO/ensaio (25 µl), ³H prostaglandina D₂ (PGD₂) (25 µL) e fragmentos de
- 15 membrana de CRTh₂ (50 µL). O ensaio é incubado em temperatura ambiente com agitação durante 60 minutos, em seguida colhido em placas filtrantes. A placa é secada durante 2 horas, antes da adição de Micro-Scint 20® (50 µL) e selagem com TopSeal-S®. As placas são em seguida contadas empregando-se um instrumento Packard Top Count, cada cavidade sendo contada

durante 20 minutos. Valores de K_i são determinados empregando-se software Sigma Plot®.

Protocolo de Ensaio de Assay cAMP de CRTh₂

Compostos teste são preparados em tampão de estimulação de
5 ensaio /DMSO e 5µL/cavidade são adicionadoa a uma placa de ensaio (opti-plate branca de 384 cavidades).

Células CHO estavelmente transfectadas com o receptor CRTh₂ são preparadas (dissociadas de um frasco de cultura celular e lavadas em PBS) para uma concentração de 4×10^6 /mL em tampão de estimulação de
10 ensaio e adicionadas à placa de ensaio (10 µL/cavidade).

A placa de ensaio é incubada em temperatura ambiente em um agitador durante 15 minutos.

Uma mistura de agonista (10 nM de PGD₂) e 5 µM de forskolina é preparada em tampão de estimulação de ensaio e adicionada à placa de
15 ensaio (5 µL/cavidade).

Além disso, um cAMP padrão é diluído em série em tampão de estimulação de ensaio e adicionado às cavidades vazias separadas na placa de ensaio (20 µL/cavidade).

A placa de ensaio é incubada em temperatura ambiente em um
20 agitador durante 60 minutos.

Uma mistura de lise celular (tampão de lise contendo contas doadoras Alphascreen® e cAMP biotinilado) é preparada sob condições escuras durante 60 minutos antes da adição. Contas aceptoras Alphascreen® são adicionadas à mistura de lise após 60 minutos. A mistura de lise resul-
25 tante é adicionada a todas as cavidades da placa de ensaio (40 µL/cavidade).

A placa de ensaio é selada com Topseal-S® e incubada no escuro em temperatura ambiente em um agitador durante 45 minutos. A placa é em seguida contada empregando-se um instrumento Packard Fusion®.

30 As contagens resultantes por minuto são convertidas em nM de cAMP empregando-se a curva padrão de cAMP preparada. Valores de IC₅₀ são em seguida determinados empregando-se software Prism®.

Compostos dos Exemplos, inclusos, geralmente têm valores de K_i no ensaio de ligação de SPA abaixo de $1\ \mu\text{M}$. Os compostos também geralmente têm valores de IC_{50} nos ensaios funcionais abaixo de $1\ \mu\text{M}$.

Compostos dos Exemplos, inclusos abaixo, geralmente têm valores de K_i no ensaio de ligação de SPA abaixo de $1\ \mu\text{M}$. Por exemplo, os compostos dos Exemplos 2 e 13 têm valores de K_i de $0,008$ e $0,058\ \mu\text{M}$, respectivamente.

Compostos dos Exemplos, inclusos abaixo, geralmente têm valores de IC_{50} no ensaio funcional abaixo de $1\ \mu\text{M}$. Por exemplo, os compostos dos Exemplos 2 e 13 têm valores de IC_{50} de $0,068$ e $0,052\ \mu\text{M}$, respectivamente.

Compostos das fórmulas (I) e (Ia), em forma de sal ou livre, são antagonistas do receptor CRTh_2 quimioatraente acoplado a proteína G, expressos em células Th_2 , eosinófilos e basófilos. PGD_2 é o ligando natural para CRTh_2 . Desse modo, antagonistas que inibem a ligação de CRTh_2 e PGD_2 são úteis no tratamento de condições alérgicas e antiinflamatórias. O tratamento de acordo com a invenção pode ser sintomático ou profilático.

Conseqüentemente, agentes da invenção são úteis no tratamento de doenças das vias aéreas inflamatórias ou obstrutivas, resultando, por exemplo, em redução do dano de tecido, inflamação das vias aéreas, hiperreatividade brônquica, remodelagem ou progressão da doença. Doenças das vias aéreas inflamatórias ou obstrutivas as quais a presente invenção é aplicável incluem asma de qualquer tipo ou gênese incluindo igualmente asma intrínseca (não alérgica) e asma extrínseca (alérgica), asma branda, asma moderada, asma severa, asma bronquítica, asma induzida por exercício, asma ocupacional e asma induzida seguindo infecção bacteriana. Tratamento de asma deve também ser entendido como abrangendo o tratamento de indivíduos, por exemplo, com menos do que 4 ou 5 anos de idade, exibindo sintomas de respiração asmática e diagnosticados ou diagnosticáveis como "crianças asmáticas", uma categoria de paciente estabelecida de maior interesse médico e atualmente freqüentemente identificada como asmáticas incipientes ou de fase precoce. (Por conveniência esta condição asmática par-

ticular é referida como "síndrome da criança asmática").

A eficácia profilática no tratamento de asma será evidenciado por frequência reduzida ou severidade de ataque sintomático, por exemplo, de ataque asmático ou broncoconstritor agudo, melhora em função de pulmão ou hiperreatividade das vias aéreas melhorada. Pode também ser evidenciado por requisito reduzido para outra terapia sintomática, isto é, terapia para ou destinada a restringir ou abortar ataque sintomático quanto ele ocorre, por exemplo, antiinflamatório (por exemplo, corticosteróide) ou broncodilatador. Benefício profilático em asma pode, em particular, ser evidente em indivíduos propensos à "crise matinal". "Crise matinal" é uma síndrome asmática reconhecida, comum a uma percentagem substancial de asmáticos e caracterizada por ataque de asma, por exemplo, entre 4 e 6 horas da manhã, isto é, em um tempo normalmente substancialmente distante de qualquer terapia de asma sintomática anteriormente administrada.

Outras doenças das vias aéreas inflamatórias ou obstrutivas e condições para as quais a presente invenção é aplicável incluem lesão de pulmão aguda (ALI), síndrome da dificuldade respiratória de adulto (ARDS), doença pulmonar obstrutiva crônica, das vias respiratórias ou do pulmão (COPD, COAD ou COLD), incluindo bronquite crônica ou dispnéia associada com elas, enfisema, bem como exacerbação da hiperatividade das vias aéreas conseqüentes à outra terapia de fármaco, em particular, outra terapia de fármaco inalado. A invenção é também aplicável ao tratamento de bronquite de qualquer tipo ou gênero incluindo, por exemplo, bronquite aguda, araquídica, catarral, crúpe, crônica ou fínóide. Outras doenças das vias aéreas inflamatórias ou obstrutivas às quais a presente invenção é aplicável incluem pneumoconiose (uma doença inflamatória, comumente ocupacional, dos pulmões, freqüentemente acompanhada por obstrução das vias aéreas, se crônica ou aguda, e ocasionada por inalação repetida de poeiras) de qualquer tipo ou gênero incluindo, por exemplo, aluminose, antracose, asbestose, calicose, ptilose, siderose, silicose, tabacose e bissinose.

Levando em consideração sua atividade antiinflamatória, em particular, em relação à inibição de ativação eosinófilo, agentes da invenção

são também úteis no tratamento de distúrbios relacionados com eosinófilo, por exemplo, eosinofilia, em particular, distúrbios relacionados com eosinofilia das vias aéreas, por exemplo, envolvendo infiltração eosinofílica mórbida de tecidos pulmonares incluindo hipereosinofilia quando ela afeta as vias aéreas e/ou pulmões, bem como, por exemplo, distúrbios relacionados com eosinófilo das vias aéreas conseqüente ou concomitante à síndrome de Löffler; pneumonia eosinofílica; parasítica, em particular, metazoário, infestação incluindo eosinofilia tropical; aspergilose broncopulmonar; poliarterite nodosa incluindo síndrome Churg-Strauss; granuloma eosinofílico; e distúrbios relacionados com eosinófilo afetando as vias aéreas ocasionados por reação ao fármaco.

Agentes da invenção são também úteis no tratamento de condições inflamatórias ou alérgicas da pele, por exemplo, psoríase, dermatite de contato, dermatite atópica, alopecia em áreas, eritema multiforme, dermatite herpetiforme, escleroderma, vitiligo, angíte de hipersensibilidade, urticária, penfigóide bolhosa, lúpus eritematoso, pênfigo, epidermólise bolhosa adquirida e outras condições inflamatórias ou alérgicas da pele.

Agentes da invenção podem também ser usados para o tratamento de outras doenças ou condições, em particular, doenças ou condições tendo um componente inflamatório, por exemplo, tratamento de doenças e condições do olho, tal como conjuntivite, ceratoconjuntivite seca e conjuntivite vernal; doenças que afetam o nariz incluindo rinite alérgica; e doença inflamatória, em que reações autoimunes são implicadas ou tem um componente autoimune ou etiologia, incluindo distúrbios hematológicos autoimunes, por exemplo, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia de célula vermelha pura e trombocitopenia idiopática; lúpus sistêmico eritematoso; policondrite; esclerodoma; granulomatose Wegener; dermatomiosite; hepatite ativa crônica; miastenia grave; síndrome Steven-Johnson; espru idiopática; doença inflamatória do intestino autoimune, por exemplo, colite ulcerativa e doença de Crohn; oftalmopatia endócrina; doença de Grave; sarcoidose; alveolitis; pneumonite de hipersensibilidade crônica; esclerose múltipla; cirrose biliar primária; uveíte (anterior e posterior); ceratoconjuntivite seca e

ceratoconjuntivite vernal; fibrose de pulmão intersticial; artrite psoriática; e glomerulonefrite, com e sem síndrome nefrótica, por exemplo, incluindo síndrome nefrótica idiopática ou nefropatia de alteração minal.

Outras doenças ou condições que podem ser tratadas com agentes da invenção incluem choque séptico; artrite reumatóide; osteoartrite; doenças proliferativas, tal como câncer; aterosclerose; rejeição de aloenxerto seguindo transplante; acidente vascular cerebral; obesidade; restenose; diabetes, por exemplo, diabetes melito tipo I (diabetes juvenil) e diabetes melito tipo II; doenças diarréicas; danos de isquemia/reperfusão; retinopatia, tal como retinopatia diabética ou retinopatia induzida por oxigênio hiperbárico; e condições caracterizadas por pressão intraocular elevada ou secreção de humor aquoso ocular, tal como glaucoma.

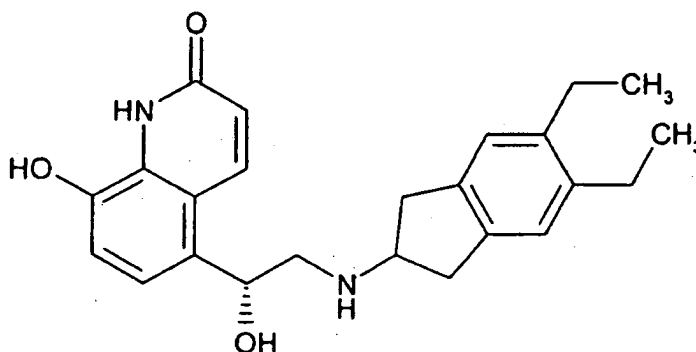
A eficácia de um agente da invenção na inibição de condições inflamatórias, por exemplo, em doenças inflamatórias das vias aéreas, pode ser demonstrada em um modelo animal, por exemplo, um modelo de camundongo ou rato, de inflamação das vias aéreas ou outras condições inflamatórias, por exemplo, como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

Os agentes da invenção são também úteis como agentes co-terapêuticos para uso em combinação com outras substâncias de fármacos, tal como anti-inflamatórias, broncodilatadoras ou substâncias de fármaco antihistamina, particularmente no tratamento de doenças das vias aéreas obstrutivas ou inflamatórias, tal como aquelas mencionadas anteriormente, por exemplo, como potenciadoras de atividade terapêutica de tais fármacos ou como um método de reduzir a dosagem requerida ou efeitos colaterais potenciais de tais fármacos. Um agente da invenção pode ser misturado com a outra substância de fármaco em uma composição farmacêutica fixa ou pode ser administrado separadamente, antes, simultaneamente com ou após a outra substância de fármaco. Conseqüentemente a invenção inclui uma

combinação de um agente da invenção como anteriormente descrito com uma substância de fármaco antiinflamatório, broncodilatador, antihistamina ou anti-tussígeno, o referido agente da invenção e a referida substância de fármaco sendo a mesma ou diferente composição farmacêutica.

- 5 Tais fármacos antiinflamatórios incluem esteróides, em particular, glicocorticosteróides, tal como budesonida, dipropionato de beclameta-sona, propionato de fluticasona, ciclesonida ou furoato de mometasona; ou esteróides, descritos em WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (especialmente aqueles de Exemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 10 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 e 101), WO 03/035668, WO 03/048181, WO 03/062259, WO 03/064445 e WO 03/072592, WO 04/039827, WO 04/066920; agonistas de receptor glicocorticóide não-esteroidal, tal como aqueles descritos em WO 00/00531, WO 02/10143, DE 10261874, WO 03/082280, WO 03/082787, WO 03/104195, WO 03/101932, WO 04/019935, 15 WO 04/018429, WO 04/005229, WO 03/086294 e WO 04/26248; antagonistas de LTB₄, tal como aqueles descritos na Patente dos Estados Unidos nº 5.451.700; Os antagonistas de LTD₄, tal como montelukast e zafirlukast; inibidores de PDE₄, tal como cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Sche- 20 ring-Plough), Arofilline (Almirall Prodesfarma), PD189659 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), WO 03/104204, WO 03/104205, WO 04/000814, WO 04/000839 e WO 04/005258 (Merck), bem como aqueles descritos no WO 98/18796 e WO 03/39544; agonistas A_{2a}, tal como aque- 25 les descritos na EP 1052264, EP 1241176, EP 409595A2, WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO 99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO 99/41267, WO 99/67263, WO 99/67264, WO 99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO 01/23399, WO 01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO 01/94368, 30 WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462 e WO 03/086408; antagonistas A_{2b}, tal como aqueles descritos no WO 02/42298; e agonistas de beta(β)-2-adrenoceptor, tal como albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina,

salmeterol, fenoterol, procaterol, e especialmente, formoterol e os sais farmacologicamente aceitáveis destes, e compostos (em forma livre ou sal ou solvato) de fórmula (I) de WO 00/75114, cujo documento é incorporado aqui por referência, preferivelmente compostos dos Exemplos destes, especialmente um composto de fórmula



e sais farmacologicamente aceitáveis deste, bem como compostos (em forma livre ou sal ou solvato) de fórmula (I) de WO 04/16601. Além disso, os agonistas de β -2-adrenorreceptor incluem compostos de JP 05025045, WO 93/18007, WO 99/64035, Patentes dos Estados Unidos nºs 2002/0055651, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, WO 02/70490, WO 02/76933, WO 03/024439, WO 03/072539, WO 03/042160, WO 03/091204, WO 03/042164, WO 03/099764, WO 04/016578, WO 04/022547, WO 04/032921, WO 04/037773, WO 04/037807, WO 04/039762, WO 04/039766, WO 04/045618, WO 04/046083, WO 04/033412, WO 04/037768, WO 04/037773 e EP 1440966.

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

Tais substâncias de fármaco antihistamina co-terapêuticos incluem hidrocloreto de cetirizina, acetaminofen, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenidramina e hidrocloreto de fexofenadina.

Combinções de agentes da invenção e esteróides, β -2 agonists, inibidores de PDE4 ou antagonists de LTD4 podem ser usados, por exemplo, no tratamento de COPD ou, particularmente, asma. Combinções de agentes da invenção e agentes anticolinérgicos ou antimuscarínicos, inibidores de PDE4, dopamina receptor agonists ou LTB4 antagonists pode ser used, por exemplo, no tratamento de asma ou, particularmente, COPD.

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

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

Os agentes da invenção podem ser administrados por qualquer rotina apropriada, por exemplo, oralmente, por exemplo, na forma de um comprimido ou cápsula; parenteralmente, por exemplo, intravenosamente; por inalação, por exemplo, no tratamento de doença das vias aéreas inflamatórias ou obstrutivas; intranasalmente, por exemplo, no tratamento de rinite alérgica; topicamente à pele, por exemplo, no tratamento de dermatite atópica; ou retalmente, por exemplo, no tratamento de doença inflamatória do intestino.

A presente invenção também fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I), em forma livre ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável, opcionalmente juntamente com um diluente ou portador farmaceuticamente aceitável portanto. A com-

posiçãoso pode conter um agente co-terapêutico, tal como um fármaco antiinflamatório, broncodilatador ou antihistamina, como anteriormente descrito. Tais composições podem ser preparadas empregando-se diluentes ou excipientes convencionais e técnicas conhecidas na arte galênica. Desse modo

5 formas de dosagem oral podem incluir comprimidos e cápsulas. Formulações para administração tópica podem tomar a forma de cremes, ungüentos, géis ou sistemas de liberação transdérmica, por exemplo, emplastos. Composições para inalação podem compreender aerosol ou outras formulações atomizáveis ou formulações de pó seco.

10 A presente invenção também provê o uso de um composto da presente invenção em quaisquer das modalidades anteriormente mencionadas, em forma de sal livre ou farmaceuticamente aceitável, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma condição inflamatória ou alérgica, particularmente uma doença das vias aéreas inflamatória ou obstrutiva.

15

A presente invenção também fornece um método para tratar ou prevenir condições inflamatórias ou alérgicas compreendendo administrar a um paciente em necessidade deste uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção, em forma livre ou um sal farmaceuticamente aceitável.

20

Quando a composição compreende uma formulação aerosol, ela preferivelmente contém, por exemplo, um propelente de hidro-fluoro-alcano (HFA), tal como HFA134a ou HFA227 ou uma mistura destes, e pode conter um ou mais co-solventes conhecidos na técnica, tal como etanol (até 20%

25 em peso); e/ou um ou mais tensoativos, tal como ácido oléico ou trioleato de sorbitan; e/ou um ou mais agentes de volume, tal como lactose. Quando a composição compreende uma formulação de pó seco, ela preferivelmente contém, por exemplo, o composto de fórmula (I) tendo um diâmetro de partícula até 10 microns, opcionalmente juntamente com um diluente ou portador, tal como lactose, da distribuição de tamanho de partícula desejado e um

30 composto que ajuda a proteger contra a deterioração do desempenho do produto devido à umidade. Quando a composição compreende uma formu-

lação nebulizada, ela preferivelmente contém, por exemplo, o composto de fórmula (I), ou dissolvido ou suspenso, em um veículo contendo água, um co-solvent, tal como etanol ou propileno glicol e um estabilizador, que pode ser um tensoativo.

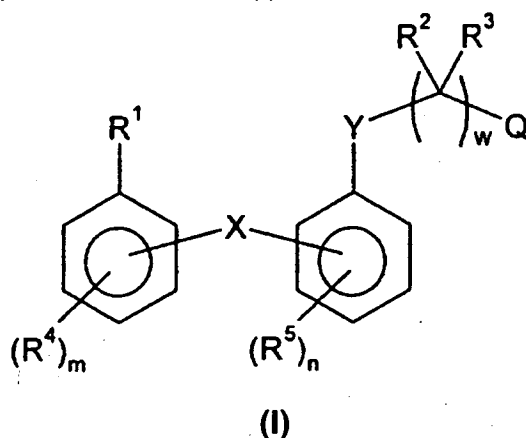
5 A invenção inclui :

- (a) um agente da invenção em forma inalável, por exemplo, em um aerosol ou outra composição atomizável ou em particulado inalável, por exemplo, forma micronizada;
- (b) um medicamento inalável compreendendo um agente da invenção em
10 forma inalável;
- (c) um produto farmacêutico compreendendo um tal agente da invenção em forma inalável em associação com um dispositivo de inalação; e
- (d) um dispositivo de inalação contendo um agente da invenção em forma inalável.

15 As dosagens de agentes da invenção empregados na prática da presente invenção de fato variarão dependendo, por exemplo, da condição particular a ser tratada, o efeito desejado e o modo de administração. Em geral, dosagens diárias adequadas para administração oral são da ordem de 0,01-100 mg/kg.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I)



em forma de sal livre ou farmaceuticamente aceitável, em que

5 Q é selecionado de $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, e $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$;

R¹ é selecionado de OH, $\text{R}^{1a}\text{S}-$, $\text{R}^{1a}\text{O}-$ e $\text{R}^{1a}\text{NR}^9-$, em que R¹ª é
Copiar a fórmula da página 42, em que R¹ᵇ e R¹ᶜ são, independentemente,
H, C₁-C₈-alquila, ou juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são
ligados formam um grupo C₃-C₈-cicloalifático divalente;

10 R² e R³ são, independentemente, H, C₁-C₈-alquila, ou juntamente
com o átomo de carbono ao qual eles são ligados formam um grupo C₃-
C₈-cicloalifático divalente;

R⁴ e R⁵ são, independentemente, halogênio, C₁-C₈-alquila, C₁-
C₈-haloalquila, um grupo C₃-C₁₅-carbocíclico, nitro, ciano, C₁-C₈-
15 alquilsulfonila, C₁-C₈-alquilsulfonila, C₁-C₈-haloalquilsulfonila, C₁-C₈-
alcoxicarbonila, C₁-C₈-alcóxi, C₁-C₈-haloalcóxi, carbóxi, carbóxi-C₁-C₈-
alquila, amino, C₁-C₈-alquilamino, SO_2NH_2 , (C₁-C₈-alquilamino)sulfonila,
di(C₁-C₈-alquil)aminossulfonila, aminocarbonila, C₁-C₈-alquilaminocarbonila,
di(C₁-C₈-alquil)aminocarbonila ou um grupo heterocíclico de 4 a 10 membros
20 tendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em oxi-
gênio, nitrogênio e enxofre;

R⁶ é selecionado de H, C₁-C₈-alquila, C₃-C₅-cicloalquila, C₁-C₈-
alquil(grupo carbocíclico C₆-C₁₅-aromático) e grupo carbocíclico C₆-C₁₅-
aromático;

25 R⁷ é H ou C₁-C₈-alquila;

R^8 é C_3 - C_{15} -cicloalquila;

R^9 e R^{10} são, independentemente selecionados de H, C_1 - C_8 -alquila, C_3 - C_{15} -cicloalquila, C_1 - C_8 -alquil(grupo carbocíclico C_6 - C_{15} -aromático), e grupo carbocíclico C_6 - C_{15} -aromático;

5 X é $-CH_2-$, $-CH(C_1-C_8\text{-alquil})-$, $-CO-$, $-CH(OH)-$, $-CH(OC_1-C_8\text{-alquil})-$, $-C(\text{halogênio})_2-$, $-O-$, $-S-$, $-SO-$ ou $-SO_2-$;

Y é $-O-$, $-S-$, $-CH_2-$ ou $-NR^{11}(C_1-C_8\text{-alquil})-$;

R^{11} é selecionado de H, C_1 - C_8 -alquila, C_3 - C_{15} -cicloalquila, C_1 - C_8 -alquil(grupo carbocíclico C_6 - C_{15} -aromático), e grupo carbocíclico C_6 - C_{15} -aromático;

m e n são cada, independentemente, um número inteiro selecionado de 0-3;

v é um número inteiro selecionado de 1-3; e

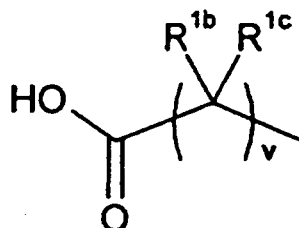
w é um número inteiro selecionado de 0-3,

15 com a condição de que o referido composto de fórmula (I) não seja ácido [2-(2-carboximetóxi-5-cloro-benzil)-4-cloro-fenóxi]-acético, ácido [2-(2-carboximetóxi-5-metil-benzil)-4-metil-fenóxi]-acético, ácido 2-{2-[2-(1-carbóxi-1-metil-etóxi)-5-cloro-benzil]-4-cloro-fenóxi}-2-metil-propiónico, ácido 2-{2-[(1-carboxietóxi)-5-cloro-3-metil-benzil]-4-cloro-6-metil-fenóxi}-propiónico, ácido
20 3',3'-[metilenobis[(4-metil-2,1-fenileno)bis-propanóico], ácido 2,2'-[metilenobis[[4-(1,1-dimetiletil)-2,1-fenileno]óxi]]bis-acético, éster de dietila, ácido 2,2'-[metilenobis[(3,4,6-tricloro-2,1-fenileno)óxi]]bis-acético, ácido 4-[4-cloro-2-[(5-cloro-2-hidroxifenil)metil]fenóxi]-butanóico, sal monossódico, ácido 4-[4-cloro-2-[(4-cloro-2,1-fenileno)óxi]]-butanóico, sal dissódico, ácido 4-
25 cloro-2-[(4-cloro-2-hidroxifenil)metil]fenóxi]-acético, ácido 2,2'-[metilenobis[(4-cloro-2,1-fenileno)óxi]]bis-acético, ácido [tiobis[(4,6-dicloro-o-fenileno)óxi]]di-acético, ácido 3,3'-[metilenobis[(3,4,6-tricloro-o-fenileno)óxi]]di-propiónico, ácido 2,2'-[metilenobis[(4-metil-2,1-fenileno)óxi]]bis-acético, ou ácido 2,2'-[metilenobis[(4-metil-2,1-fenileno)óxi]]bis-acético, éster de dietila.

30 2. Composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, em forma de sal livre ou farmaceuticamente aceitável, em que

Q é selecionado de $-C(O)OR^6$ e $-NR^7C(O)R^8$;

R^1 é selecionado de OH e



onde R^{1b} e R^{1c} são, independentemente, selecionados de H e C_1 - C_8 -alquila;

R^2 e R^3 são H;

R^4 e R^5 são, independentemente, selecionados de H, halogênio,
5 nitro, e C_1 - C_8 -alquila;

X é $-CH_2-$, $-CH(C_1-C_8\text{-alquil})-$, $-CO-$, $-CH(OH)-$, $-CH(OC_1-C_8\text{-alquil})-$, $-C(\text{halogênio})_2-$, $-O-$, $-S-$, $-SO-$ ou $-SO_2-$;

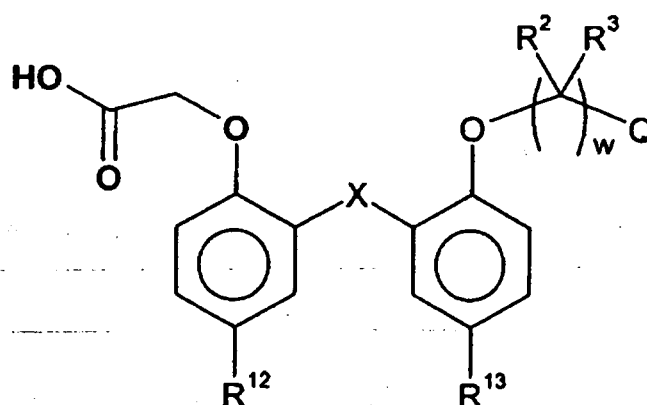
Y é $-O-$, $-S-$, $-CH_2-$ ou $-NR^{11}(C_1-C_8\text{-alquil})-$, onde R^{11} é seleciona-
do de H, C_1 - C_8 -alquila, C_3 - C_{15} -cicloalquila, C_1 - C_8 -alquil(grupo carbocíclico
10 C_6 - C_{15} -aromático), e grupo carbocíclico C_6 - C_{15} -aromático;

m e n são 1;

v é um número inteiro selecionado de 1-3; e

w é 1.

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



em que

Q é selecionado de $-C(O)OR^6$, e $-C(O)NR^7R^8$;

R^2 e R^3 são H;

R^6 é H ou C_1 - C_8 -alquila;

R^7 é H;

R^8 é C_3 - C_{15} cicloalquila;

R^{12} e R^{13} são, independentemente, H, halogênio, nitro, ou C_1 - C_8 -alquilsulfonila;

X é $-CH_2-$, S, $-SO-$ ou $-SO_2-$; e

5

w é 1.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1 selecionado de:

ácido [4-cloro-2-(5-cloro-2-metoxycarbonilmetóxi-benzil)-fenóxi]-acético;

ácido [4-cloro-2-(5-cloro-2-etoxycarbonilmetóxi-benzil)-fenóxi]-acético;

ácido [4-cloro-2-(5-cloro-2-isobutoxycarbonilmetóxi-benzil)-fenóxi]-acético;

10

ácido [4-cloro-2-(5-cloro-2-isopropoxycarbonilmetóxi-benzil)-fenóxi]-acético;

ácido [4-bromo-2-(5-bromo-2-carboximetóxi-benzil)-fenóxi]-acético;

ácido [4-cloro-2-(5-cloro-2-ciclopropilcarbamoilmetóxi-benzil)-fenóxi]-acético;

ácido [2-(2-carbóxi metóxi-5-cloro-benzil)-fenóxi]-acético;

ácido [4-fluoro-2-(5-fluoro-2-carboximetóxi-benzil)-fenóxi]-acético;

15

ácido [2-(2-carboximetóxi-5-fluoro-benzil)-4-fluoro-fenóxi]-acético;

ácido {4-cloro-2-[2-carboximetóxi-5-cloro-fenilsulfanil]-fenóxi}-acético;

ácido {4-cloro-2-[benzenossulfonil-5-cloro-2-carboximetóxi]-fenóxi}-acético;

ácido 4-[2-(2-carboximetóxi-5-cloro-benzil)-4-cloro-fenóxi]-butírico;

ácido [2-(2-carboximetóxi-5-cloro-benzil)-4-nitro-fenóxi]-acético;

20

ácido 2-[2-(2-carboximetóxi-5-cloro-benzil)-4-cloro-fenóxi]-2-metil-propiónico;

ácido 3-[2-(2-carboximetóxi-5-cloro-benzil)-fenil]-propiónico;

ácido [2-(2-carboximetóxi-5-cloro-benzoil)-4-cloro-fenóxi]-acético; e

ácido [2-(2-carboximetóxi-5-metanossulfonil-benzil)-4-cloro-fenóxi]-acético.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1

25

a 4, para uso como um produto farmacêutico.

6. Composições farmacêuticas compreendendo um composto de

acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4.

7. Emprego de um composto de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 4, na fabricação de um medicamento para tratamento de

30

uma doença mediada pelo receptor CRTh₂.

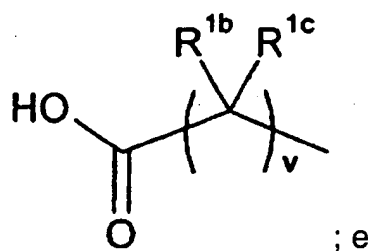
8. Emprego de um composto de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 4, na fabricação de um medicamento para tratamento de

uma condição inflamatória ou alérgica, particularmente uma doença das vias aéreas inflamatória ou obstrutiva.

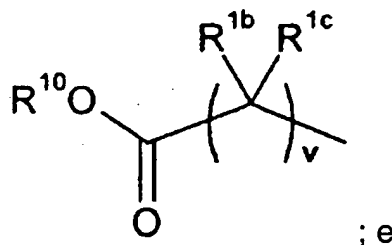
9. Processo para a preparação de compostos de fórmula (I) como definido na reivindicação 1, em forma de sal livre ou farmaceuticamente aceitável, que compreende as etapas de :

(i) (A) para a preparação de compostos de fórmula (I), em que R^1 é $R^{1a}S^-$, $R^{1a}O^-$ ou $R^{1a}NR^9$, onde R^{1a} é



todos os outros símbolos são como anteriormente definidos, clivando um grupo éster $-COOR^{10}$ em um composto de fórmula (I), em que

R^1 é $R^{1a}S^-$, $R^{1a}O^-$ ou $R^{1a}NR^9$, onde R^{1a} é



R^{10} é selecionado de C_1 - C_8 alquila, C_3 - C_{15} -cicloalquila, C_1 - C_8 -alquil(grupo carbocíclico C_6 - C_{15} -aromático) e grupo carboxílico C_6 - C_{15} -aromático; e todos os outros símbolos são como anteriormente definidos;

(B) para a preparação de compostos de fórmula (I), em que R^1 é OH;

Q é $-COOH$; e

todos os outros símbolos são como anteriormente definidos, apropriadamente clivando um grupo éster em um composto de fórmula (I), em

que

Q é $-COOR^6$;

R^1 é OH;

R^6 é C_1 - C_8 -alquila, C_3 - C_5 -cicloalquila, C_1 - C_8 -alquil(grupo carbocí-

clico C₆-C₁₅-aromático), ou grupo carboxílico C₆-C₁₅-aromático; e

todos os outros símbolos são como anteriormente definidos; ou

(C) para a preparação de compostos de fórmula (I), em que

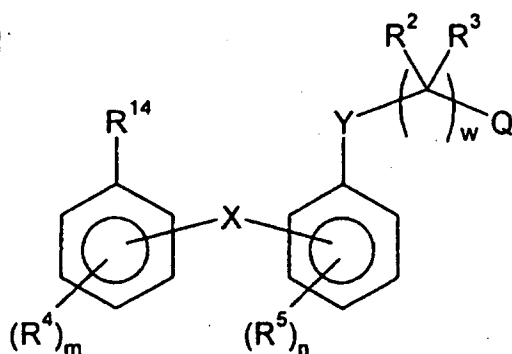
Q é -COOR⁶ ou -C(O)NR⁷R⁸;

- 5 R⁶ é grupo C₁-C₈-alquila, C₃-C₅-cicloalquila, carbocíclico), e grupo carboxílico C₆-C₁₅-aromático; e

R⁷ e R⁸ são, como anteriormente definidos, apropriadamente esterificando ou amidificando um composto de fórmula (I), onde Q é -COOH; e

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

10. Composto de fórmula (III)



em forma de sal livre ou farmaceuticamente aceitável, em que

Q é -C(O)OR⁶,

- 15 R² e R³ são, independentemente, H, C₁-C₈-alquila ou juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados formam um grupo C₃-C₈-cicloalifático divalente;

- 20 R⁴ e R⁵ são, independentemente, halogênio, C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-haloalquila, um grupo C₃-C₁₅-carbocíclico, nitro, ciano, C₁-C₈-alquilsulfonila, C₁-C₈-alquilcarbonila, C₁-C₈-alcoxycarbonila, C₁-C₈-alcóxi, C₁-C₈-haloalcóxi, carbóxi, carbóxi-C₁-C₈-alquila, amino, C₁-C₈-alquilamino, di(C₁-C₈-alquil)amino, SO₂NH₂, di(C₁-C₈-alquil)aminossulfonila, aminocarbonila, C₁-C₈-alquilaminocarbonila, di(C₁-C₈-alquil)aminocarbonila ou um grupo heterocíclico de 4 a 10 membros tendo um ou mais heteroátomos selecionados
- 25 do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre;

R⁶ é selecionado de H, C₁-C₈-alquila, C₃-C₅-cicloalquila, C₁-C₈-

alquil(grupo carbocíclico C₆-C₁₅-aromático) e grupo carbocíclico C₆-C₅-aromático;

X é -CH₂-, -CO-, -CH(OH)-, -CH(OC₁-C₈-alquil)-, -C(halogênio)₂-, -O-, -S-, -SO- ou -SO₂-;

5 Y é -O-, -S-, -CH₂- ou -NR¹¹(C₁-C₈-alquila);

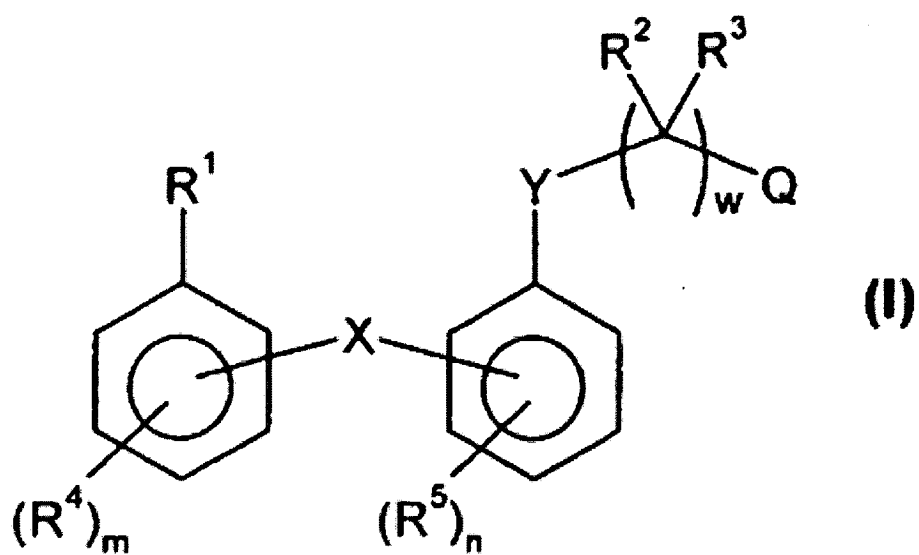
R¹¹ é selecionado de H, C₁-C₈-alquila, C₃-C₁₅-cicloalquila, C₁-C₈-alquil(grupo carbocíclico C₆-C₁₅-aromático) e grupo carbocíclico C₆-C₁₅-aromático;

10 R¹⁴ é -(CR^{1b}R^{1c})_pCN, em que R^{1b} e R^{1c} são, independentemente, H ou C₁-C₈-alquila;

m e n são cada, independentemente, um número inteiro selecionado de 0-3;

p é um número inteiro selecionado de 0-2; e

w é um número inteiro selecionado de 0-3.

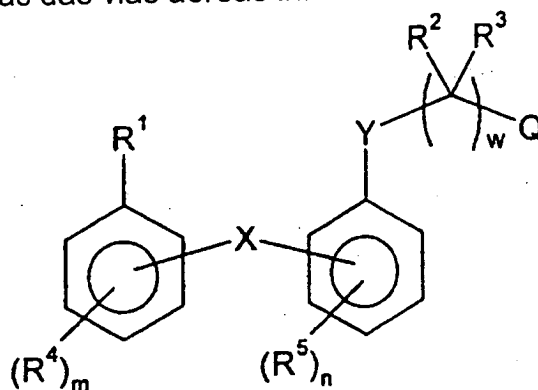


RESUMO

Patente de Invenção: "COMPOSTOS ORGÂNICOS, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO OS MESMOS, SEUS USOS BEM COMO PROCESSO PARA SUA PREPARAÇÃO".

5

A presente invenção refere-se a um composto de fórmula (I); em forma de sal livre ou farmaceuticamente aceitável, onde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m , n , w , X , Y e Q têm os significados como indicado no relatório descritivo, são úteis para tratamento de condições mediadas pelo receptor CRTh₂, especialmente doenças das vias aéreas inflamatórias ou obstrutivas.



(I)