



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

(21) **PI0619489-3 A2**

(22) Data de Depósito: 07/12/2006
(43) Data da Publicação: 04/10/2011
(RPI 2126)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 209/10
A61K 31/437
A61P 29/00

(54) **Título:** COMPOSTOS ORGÂNICOS

(30) **Prioridade Unionista:** 09/12/2005 GB 05 25141.8

(73) **Titular(es):** Novartis AG

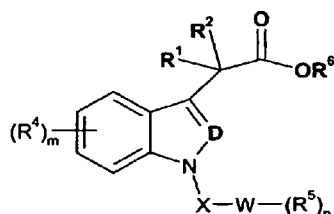
(72) **Inventor(es):** David Andrew Sandham

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2006011771 de
07/12/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/065684de
14/06/2007

(57) **Resumo:** COMPOSTOS ORGÂNICOS. A presente invenção refere-se a compostos da fórmula (I). Na forma livre ou de sal, onde R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , D,X,W, m e n são como definidos no relatório descritivo, um processo para prepará-los e seu uso como produtos farmacêuticos.

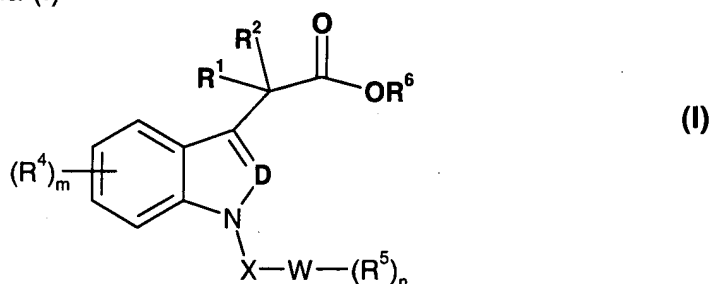


(I)

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

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

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



na forma livre ou de sal, onde

D é selecionado independentemente entre CR³ e N;

R¹ e R² são, independentemente, H, halogênio ou alquila de C₁-

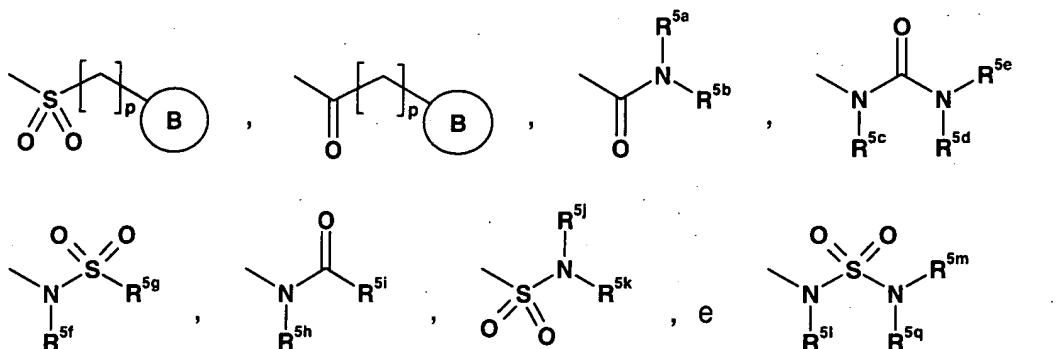
10 C₈, ou

R¹ e R², em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão anexados, formam um grupo carbocíclico de C₃-C₁₅;

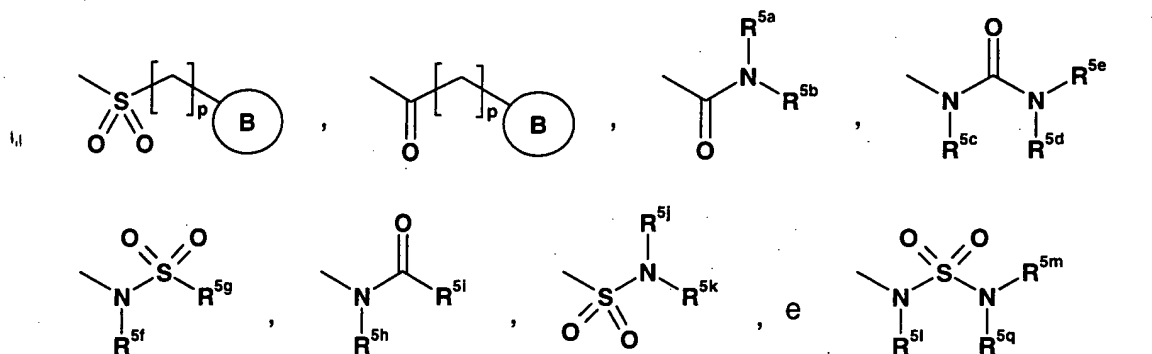
R³ é selecionado entre alquila de C₁-C₈, halogênio, ciano, hidroxila, amino, amino-alquila, amino-dialquila, um grupo carbocíclico de C₃-C₁₅, halo-alquila de C₁-C₈, alcóxi(C₁-C₈)-alquila de C₁-C₈, e hidróxi-alquila de C₁-C₈;

15 cada R⁴ é selecionado independentemente entre halogênio, alquila de C₁-C₈, halo-alquila de C₁-C₈, um grupo carbocíclico de C₃-C₁₅, um grupo carbocíclico aromático de C₆-C₁₅, nitro, ciano, alquil(C₁-C₈)-sulfonila, alquil(C₁-C₈)-sulfinila, alquil(C₁-C₈)-carbonila, alcóxi(C₁-C₈)-carbonila, alcóxi de C₁-C₈, halo-alcóxi de C₁-C₈, carboxila, carbóxi-alquila de C₁-C₈, amino, alquil(C₁-C₈)-amino, dialquil(C₁-C₈)-amino, SO₂NH₂, (alquil(C₁-C₈)-amino)-sulfonila, dialquil(C₁-C₈)-amino-sulfonila, amino-carbonila, alquil(C₁-C₈)-amino-carbonila, dialquil(C₁-C₈)-amino-carbonila e um grupo heterocíclico de 4 a 10 membros;

25 cada R⁵ é selecionado independentemente entre halo-alquila de C₁-C₈, -SO₂-alquila de C₁-C₈, -SO₂-halo-alquila de C₁-C₈, ou um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros,



quando n é um número inteiro entre 2 e 3, ou R^5 é selecionado independentemente entre



quando n é 1;

- R^{5a} e R^{5b} são selecionados independentemente entre H, um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros, um grupo carbocíclico aromático de C_6 - C_{15} , um grupo carbocíclico de C_3 - C_{15} , e alquila de C_1 - C_8 opcionalmente substituída com um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros ou um grupo carbocíclico de C_3 - C_{15} , onde pelo menos um entre R^{5a} ou R^{5b} é alquila de C_1 - C_8 substituída com um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros ou um grupo carbocíclico de C_3 - C_{15} , ou R^{5a} e R^{5b} , em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão anexados, formam um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros,

- R^{5c} , R^{5d} e R^{5e} são selecionados independentemente entre H, e alquila de C_1 - C_8 opcionalmente substituída com um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros, um grupo carbocíclico aromático de C_6 - C_{15} , ou um grupo carbocíclico de C_3 - C_{15} , ou R^{5c} junto com R^{5d} ou R^{5e} , em conjunto com os átomos de nitrogênio aos quais eles estão anexados e a carbonila, formam um grupo heterocíclico de 5 a 14 membros;

R^{5f} é H, alquila de C_1 - C_8 opcionalmente substituída com um gru-

po heterocíclico de 4 a 14 membros ou um grupo carbocíclico de C₃-C₁₅;

R^{5g} é selecionado entre H, e alquila de C₁-C₈ opcionalmente substituída com um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros ou um grupo carbocíclico de C₃-C₁₅;

5 R^{5f} e R^{5g}, em conjunto com o grupo NSO₂ ao qual eles estão anexados, formam um grupo heterocíclico de 5 a 14 membros;

R^{5h} e R⁵ⁱ são selecionados independentemente entre H, e alquila de C₁-C₈ opcionalmente substituída com um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros ou um grupo carbocíclico de C₃-C₁₅, ou R^{5h} e R⁵ⁱ, em conjunto com
10 o grupo NCO ao qual eles estão anexados, formam um heterociclo de 5 a 14 membros;

R^{5j} e R^{5k} são selecionados independentemente entre H, e alquila de C₁-C₈ opcionalmente substituída com um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros ou um grupo carbocíclico de C₃-C₁₅, ou R^{5j} e R^{5k}, em conjunto com
15 o átomo de nitrogênio ao qual eles estão anexados, formam um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros;

R^{5l}, R^{5m} e R^{5q} são selecionados independentemente entre H, e alquila de C₁-C₈ opcionalmente substituída com um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros ou um grupo carbocíclico de C₃-C₁₅, ou R^{5l} junto com R^{5m} ou
20 R^{5q}, em conjunto com os átomos de nitrogênio da amino-sulfonamida aos quais eles estão anexados, formam um grupo heterocíclico de 5 a 14 membros;

 é selecionado entre um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros, um grupo carbocíclico aromático de C₆-C₁₅, e um grupo carbocíclico de C₃-C₁₅;
25

R⁶ é H ou alquila de C₁-C₈ opcionalmente substituída com um grupo carbocíclico de C₃-C₁₅, ou um grupo carbocíclico de C₃-C₁₅;

W é um grupo carbocíclico aromático de C₆-C₁₅ ou um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros, desde que W não seja benzotiazol;

30 X é uma ligação, alquila de C₁-C₈ opcionalmente substituída com um ou mais grupos selecionados entre alquila de C₁-C₈, halo-alquila de C₁-C₈, halogênio, oxo, hidroxila, amino, amino-alquila; e amino-dialquila, (V₁)-T-

(V), um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros, um grupo carbocíclico aromático de C₆-C₁₅, -SO₂-, -CONR⁷-alquila de C₁-C₈, ou um grupo carbocíclico de C₃-C₁₅;

5 V₁ é alquila de C₁-C₇ opcionalmente substituída com alquila de C₁-C₈, halogênio, oxo, hidroxila, amino, amino-alquila de C₁-C₈, aminodialquila de C₁-C₈;

V é alquila de C₀-C₇ opcionalmente substituída com alquila de C₁-C₈, halogênio, oxo, hidroxila, amino, amino-alquila de C₁-C₈, aminodialquila de C₁-C₈;

10 T é oxigênio ou NR⁷;

R⁷ é H ou alquila de C₁-C₈;

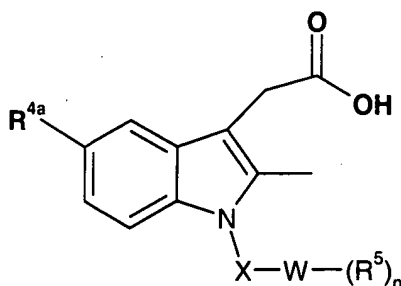
14 onde cada grupo carbocíclico de C₃-C₁₅, cada grupo carbocíclico aromático de C₆-C₁₅ e cada grupo heterocíclico de 4 a 14 membros, a menos que diferentemente especificado, é de forma independente opcionalmente
 15 substituído com um ou mais grupos selecionados entre halogênio, oxo, hidroxila, ciano, amino, nitro, carboxila, alquila de C₁-C₈, halo-alquila de C₁-C₈, alcóxi de C₁-C₈, alquil(C₁-C₈)-carbonila, alquil(C₁-C₈)-sulfonila, -SO₂NH₂, alquil(C₁-C₈)-amino-sulfonila, dialquil(C₁-C₈)-amino-sulfonila, amino-carbonila, alquil(C₁-C₈)-amino-carbonila e dialquil(C₁-C₈)-amino-carbonila, um grupo
 20 carbocíclico de C₃-C₁₅, um grupo carbocíclico aromático de C₆-C₁₅, um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros, ciano-alquila de C₁-C₈, hidróxi-alquila de C₁-C₈, halo-alquila de C₁-C₈, amino-alquila de C₁-C₈, amino-(hidróxi)-alquila de C₁-C₈ e alcóxi de C₁-C₈ opcionalmente substituído com amino-carbonila;

m é um número inteiro entre 0 e 3;

25 n é um número inteiro entre 1 e 3; e

p é um número inteiro entre 0 e 4.

De acordo com a fórmula (I), os compostos da fórmula (I) são adequadamente



na forma livre ou de sal,

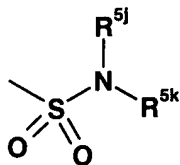
R^{4a} é H ou halogênio.

X é $-\text{CH}_2-$.

De acordo com a fórmula (I), W é um grupo carbocíclico de C_6 - C_{15} , por exemplo, fenila. Quando W é fenila, ele é adequadamente 2,4-substituído com R^5 .

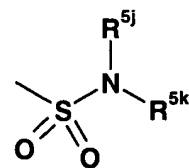
De acordo com a fórmula (I), cada R^5 é selecionado independentemente de forma adequada entre halo-alquila de C_1 - C_8 , de preferência trifluór-metila, e $-\text{SO}_2$ -alquila de C_1 - C_8 , de preferência $-\text{SO}_2\text{-CH}_3$.

De acordo com a fórmula (I), R^5 é adequadamente



onde R^{5j} e R^{5k} , em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão anexados, formam um grupo heterocíclico de 4 a 6 membros, isto é, piperazina, azetidina, morfolina, piperidina, e pirrolidina. O grupo heterocíclico de 4 a 6 membros pode ser opcionalmente substituído com alquila de C_1 - C_8 , de preferência metila, ou R^{5j} e R^{5k} são selecionados independentemente entre alquila de C_1 - C_8 , de preferência metila, ou um grupo carbocíclico de C_3 - C_{15} , tal como ciclohexano, onde n é 1.

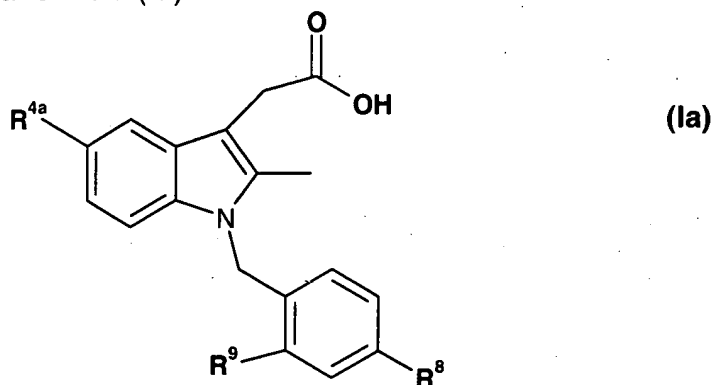
De acordo com a fórmula (I), quando n é um número inteiro entre



2 e 3, cada R^5 é independentemente de forma adequada onde R^{5j} e R^{5k} , em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão anexados, formam um grupo heterocíclico de 4 a 6 membros, isto é, piperazina, azetidina, morfolina, piperidina, e pirrolidina. O grupo heterocíclico de 4 a 6 membros pode ser opcionalmente substituído com alquila de C_1 - C_8 , de pre-

ferência metila, ou R^{5j} e R^{5k} são selecionados independentemente entre alquila de C_1-C_8 , de preferência metila ou um grupo carbocíclico de C_3-C_{15} , tal como ciclohexano.

5 Uma modalidade mais preferida da presente invenção fornece compostos da fórmula (Ia)

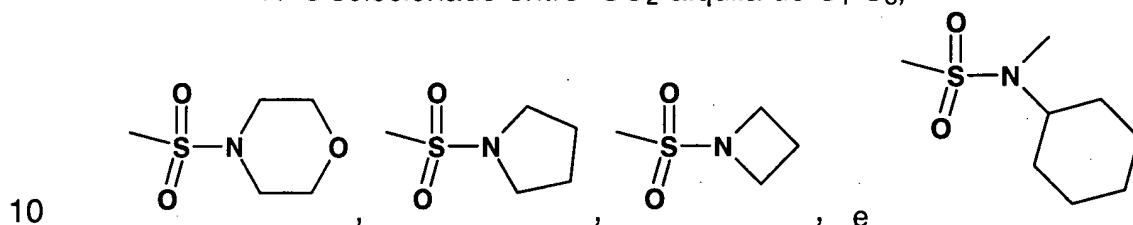


onde

R^{4a} é H ou flúor;

R^9 é H ou halo-alquila de C_1-C_8 ; e

R^8 é selecionado entre $-SO_2$ -alquila de C_1-C_8 ,



Os termos utilizados neste relatório descritivo têm os seguintes significados:

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

15

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

"Alquila de C_1-C_8 " denota uma alquila de C_1-C_8 com cadeia linear ou ramificada, 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.

20

"Grupo carbocíclico de C_3-C_{15} ", como aqui utilizado, denota um grupo carbocíclico que tem 3 a 15 átomos de carbono no anel, que é satura-

do ou parcialmente saturado, tal como ciclo-alquila de C_3-C_8 . Os exemplos de grupos carbocíclicos de C_3-C_{15} incluem, porém sem limitações, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila, ou ciclooctila, ou um grupo bicíclico, tal como biciclooctila, biciclononila, incluindo indanila e indenila, e biciclododecila.

"Grupo carbocíclico aromático de C_6-C_{15} ", como aqui utilizado, denota um grupo aromático que tem 6 a 15 átomos de carbono no anel. Os exemplos de grupos carbocíclicos aromáticos de C_6-C_{15} incluem, porém sem limitações, fenila, fenileno, benzenotriila, naftila, naftileno, naftalenotriila ou antrileno.

"Alcóxi de C_1-C_8 " denota alcóxi de C_1-C_8 com cadeia linear ou ramificada, que pode ser, por exemplo, metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, isobutóxi, sec-butóxi, t-butóxi, pentóxi linear ou ramificado, hexilóxi linear ou ramificado, heptilóxi linear ou ramificado ou octilóxi linear ou ramificado. De preferência, alcóxi de C_1-C_8 é alcóxi de C_1-C_4 .

"Halo-alquila de C_1-C_8 " e "halo-alcóxi de C_1-C_8 " denotam alquila de C_1-C_8 e alcóxi de C_1-C_8 como definidos anteriormente, substituídos com um ou mais átomos de halogênio, de preferência um, dois ou três átomos de halogênio, de preferência flúor, bromo ou cloro. De preferência, halo-alquila de C_1-C_8 é alquila de C_1-C_4 substituída com um, dois ou três átomos de flúor, bromo ou cloro.

"Alquil(C_1-C_8)-sulfonila", como aqui utilizado, denota alquila de C_1-C_8 como definida anteriormente, ligada a $-SO_2-$.

"Alquil(C_1-C_8)-sulfinila", como aqui utilizado, denota alquila de C_1-C_8 como anteriormente definido, ligado a $-SO-$.

"Amino-alquila de C_1-C_8 " e "amino-alcóxi de C_1-C_8 " denotam amino anexado por um átomo de nitrogênio a uma alquila de C_1-C_8 , por exemplo, $NH_2-(C_1-C_8)-$, ou a um alcóxi de C_1-C_8 , por exemplo, $NH_2-(C_1-C_8)-O-$, respectivamente, como aqui definido anteriormente.

"Amino-(hidróxi)-alquila de C_1-C_8 " denota amino anexado por um átomo de nitrogênio a uma alquila de C_1-C_8 e hidróxi anexado por um átomo de oxigênio à mesma alquila de C_1-C_8 .

"Carbóxi-alquila de C₁-C₈" e "carbóxi-alcóxi de C₁-C₈" denotam carbóxi anexado por um átomo de carbono a uma alquila de C₁-C₈ ou alcóxi de C₁-C₈, respectivamente, como aqui definidos anteriormente.

"Alquil(C₁-C₈)-carbonila", "alcóxi(C₁-C₈)-carbonila" e "halo-alquil (C₁-C₈)-carbonila" denotam alquila de C₁-C₈, alcóxi de C₁-C₈ ou halo-alquila de C₁-C₈, respectivamente, como aqui definidos anteriormente, anexados por um átomo de carbono a um grupo carbonila. "Alcóxi(C₁-C₈)-carbonila" denota alcóxi de C₁-C₈ como aqui definido anteriormente, onde o oxigênio do grupo alcóxi está anexado ao carbono da carbonila.

"Alquil(C₁-C₈)-amino" e "dialquil((C₁-C₈)-amino" denotam alquila de C₁-C₈ como aqui anteriormente definida, anexada por um átomo de carbono a um grupo amino. Os grupos alquila de C₁-C₈ em dialquil(C₁-C₈)-amino podem ser iguais ou diferentes.

"Alquil(C₁-C₈)-amino-carbonila" e "dialquil(C₁-C₈)-amino-carbonila" denotam alquil(C₁-C₈)-amino e dialquil(C₁-C₈)-amino, respectivamente, como aqui anteriormente definidos, anexados por um átomo de nitrogênio ao átomo de carbono de um grupo carbonila.

"Dialquil(C₁-C₈)-amino-alquila de C₁-C₈" e "dialquil(C₁-C₈)-amino-alcóxi de C₁-C₈" denotam dialquil(C₁-C₈)-amino como aqui definido anteriormente, anexado por um átomo de nitrogênio ao átomo de carbono de um grupo alquila de C₁-C₈ ou de um grupo alcóxi de C₁-C₈, respectivamente.

"Grupo heterocíclico de 4 a 14 membros" refere-se a um anel heterocíclico com 4 a 14 membros, contendo pelo menos um heteroátomo no anel, selecionado no grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre, que pode ser saturado, parcialmente saturado ou insaturado (aromático). Os exemplos de grupos heterocíclicos de 4 a 14 membros incluem, porém sem limitações, furano, azetidina, pirrol, pirrolidina, pirazol, imidazol, triazol, isotriazol, tetrazol, tiadiazol, isotiazol, oxadiazol, piridina, piperidina, pirazina, oxazol, isoxazol, pirazina, piridazina, pirimidina, piperazina, pirrolidina, pirrolidinona, morfolina, triazina, oxazina, tetraidrofurano, tetraidrotiofeno, tetraidrotiopirano, tetraidropirano, 1,4-dioxano, 1,4-oxatiano, indazol, quinolina, indazola, indol ou tiazol. O grupo heterocíclico de 4 a 14 membros pode ser

não-substituído ou substituído. Os substituintes preferidos incluem halo, ciano, oxo, hidróxi, carbóxi, nitro, alquila de C₁-C₈, alquil(C₁-C₈)-carbonila, ciano-alquila de C₁-C₈, hidróxi-alquila de C₁-C₈, halo-alquila de C₁-C₈, amino-alquila de C₁-C₈, amino-(hidróxi)-alquila de C₁-C₈ e alcóxi de C₁-C₈, opcionalmente substituídos com amino-carbonila. Os substituintes especialmente preferidos incluem halo, oxo, alquila de C₁-C₄, alquil(C₁-C₄)-carbonila, hidróxi-alquila de C₁-C₄, halo-alquila de C₁-C₄, amino-alquila de C₁-C₄ e amino-(hidróxi)-alquila de C₁-C₄.

Neste relatório descritivo inteiro e nas reivindicações que se seguem, a menos que o contexto requeira diferentemente, a palavra "compreender", ou variações, tais como "compreende" ou "compreendendo", deve ser entendida como inferindo a inclusão de um número inteiro ou etapa assinalada ou um grupo de números inteiros ou etapas, mas não a exclusão de qualquer outro número inteiro ou etapa, ou grupo de numerosos inteiros ou etapas.

Quando na fórmula (I), m ou n são 2, os dois substituintes podem ser iguais ou diferentes. Quando m ou n são 3, dois ou todos substituintes podem ser iguais, ou todos três podem ser diferentes.

Em ainda outro aspecto, a presente invenção fornece o uso de um composto da fórmula (I) em qualquer uma das modalidades supramencionadas, na forma livre ou de sal, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma condição inflamatória ou alérgica, particularmente uma doença inflamatória ou obstrutiva das vias aéreas.

Sais e Isômeros

Muitos dos compostos representados pela fórmula (I) são capazes de formar sais de adição de ácido, particularmente sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis. Os sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis do composto da fórmula (I) incluem aqueles de ácidos inorgânicos, por exemplo, ácidos halogenídricos, tais como ácido clorídrico ou ácido bromídrico; ácido nítrico; ácido sulfúrico; ácido fosfórico; e ácidos orgânicos, por exemplo, ácidos monocarboxílicos alifáticos, tais como ácido fórmico, ácido acético, ácido difenil-acético, ácido trifenil-acético, ácido caprílico, ácido di-

cloro-acético, ácido trifluor-acético, ácido hipúrico, ácido propiônico, e ácido butírico; hidroxiácidos alifáticos, tais como ácido láctico, ácido cítrico, ácido glicônico, 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; hidroxiácidos aromáticos, tais como ácido o-hidróxi-benzóico, ácido p-hidróxi-benzóico, ácido 1-hidróxi-naftaleno-2-carboxílico ou ácido 3-hidróxi-naftaleno-2-carboxílico; e ácidos sulfônicos, tais como ácido etano-sulfônico, ácido etano-1,2-dissulfônico, ácido 2-hidróxi-etano-sulfônico, ácido metano-sulfônico, ácido (+)-canfor-10-sulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido naftaleno-2-sulfônico, ácido naftaleno-1,5-dissulfônico ou ácido p-toluensulfônico. Estes sais podem ser preparados a partir de compostos da fórmula (I) por processos formadores de sais conhecidos.

Os compostos da fórmula (I) que contêm grupos ácidos, como por exemplo, grupos carboxílicos, também são capazes de formar sais com bases, particularmente, bases farmacologicamente aceitáveis, tais como aquelas bem conhecidas nessas técnicas; tais sais apropriados incluem sais metálicos, particularmente, sais de metais alcalinos ou sais de metais alcalino-terrosos, tais como sais de sódio, potássio, magnésio, cálcio ou zinco; ou sais com amônia ou aminas orgânicas ou bases heterocíclicas farmacologicamente aceitáveis, tais como benetamina, arginina, benzatina, dietanol-amina, etanol-amina, 4(2-hidróxi-etil)-morfolino-1-(2-hidróxi-etil)-pirrolidina, N-metil-glicamina, piperazina, trietanol-amina ou trometamina. Estes sais podem ser preparados a partir de compostos da fórmula (I) por procedimentos formadores de sais conhecidos.

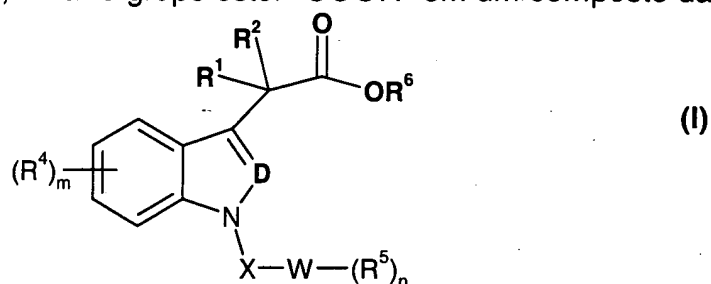
Nos compostos nos quais há um átomo de carbono assimétrico ou um eixo geométrico de quiralidade, os compostos existem em formas isoméricas individuais opticamente ativas ou como misturas delas, como por exemplo, misturas racêmicas ou diastereoisoméricas. A presente invenção engloba os isômeros individuais opticamente ativos, R e S, bem como as

misturas, por exemplo, misturas racêmicas ou diastereoisoméricas deles.

Os compostos específicos preferidos da fórmula (I) estão aqui descritos abaixo nos exemplos.

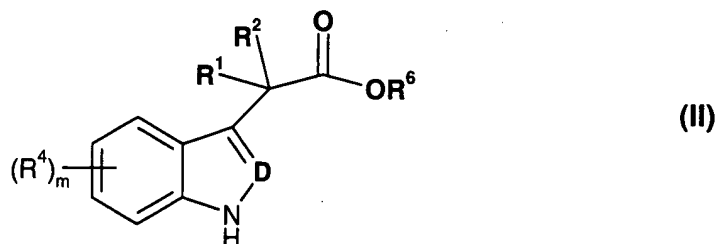
A invenção fornece também um processo para a preparação de compostos da fórmula (I), na forma livre ou de sal, compreendendo as etapas de:

(i) (A) para a preparação de compostos da fórmula (I) nos quais R^6 é H, clivar o grupo éster $-COOR^6$ em um composto da fórmula (I),



onde R^6 é alquila de C_1-C_8 opcionalmente substituída com um grupo carbocíclico de C_3-C_{15} , ou um grupo carbocíclico de C_3-C_{15} , e R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , D, W, X, m, e n são como aqui definidos anteriormente; ou

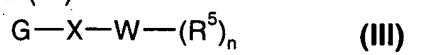
(B) para a preparação de compostos da fórmula (I) nos quais R^6 é alquila de C_1-C_8 opcionalmente substituída com um grupo carbocíclico de C_3-C_{15} , ou um grupo carbocíclico de C_3-C_{15} , reagir um composto da fórmula (II)



onde

R^6 é alquila de C_1-C_8 opcionalmente substituída com um grupo carbocíclico de C_3-C_{15} , ou um grupo carbocíclico de C_3-C_{15} ; e

R^1 , R^2 , R^4 , D, e m são como aqui definidos anteriormente, com um composto da fórmula (III)



onde

G é um grupo de saída, por exemplo, um átomo de halogênio; e

R^5 , W, X e n são como aqui definidos anteriormente; e

(ii) recuperar o composto resultante da fórmula (I) na forma livre ou de sal.

A variante (A) do processo pode ser conduzida usando métodos conhecidos (ou de forma análoga, como aqui descrito abaixo nos exemplos) para a clivagem de grupos éster carboxílicos e pode ser conduzida *in situ* depois da preparação de um composto da fórmula (I), onde R^6 é alquila de C_1 - C_8 opcionalmene substituída com um grupo carbocíclico de C_3 - C_{15} , ou um grupo carbocíclico de C_3 - C_{15} . Por exemplo, o composto da fórmula (I), onde R^6 é alquila de C_1 - C_8 opcionalmente substituída com um grupo carbocíclico de C_3 - C_{15} , ou um grupo carbocíclico de C_3 - C_{15} , que está convenientemente em solução em um solvente orgânico polar ou uma mistura dele com água, pode ser reagido com uma base inorgânica aquosa, tal como NaOH ou LiOH, para hidrolisar o grupo éster; onde a base é NaOH, a reação pode ser conduzida em uma temperatura de 10-40°C, convenientemente à temperatura ambiente, enquanto que, quando a base é LiOH, a reação pode ser iniciada a -5°C-5°C e depois continuada a 10-40°C, convenientemente à temperatura ambiente.

A variante (B) do processo pode ser conduzida usando procedimentos conhecidos ou de forma análoga como aqui descrito abaixo nos exemplos. Por exemplo, o composto da fórmula (II) pode ser reagido com um halogeneto de alquila da fórmula (III),

onde

G é halogênio;

R^5 , W, X e n são como aqui definidos anteriormente,

na presença de uma base orgânica, tal como NaH; a reação pode ser conduzida em um solvente orgânico, por exemplo, um solvente aprótico polar, tal como *N,N*-dimetil-formamida (DMF), e pode ser conduzida a 10-40°C, convenientemene à temperatura ambiente.

A clivagem de ésteres de ácidos carboxílicos pode ser realizada

in situ quando se reage um composto da fórmula (II) com um composto da fórmula (III), usando DMSO e NaH. Por exemplo, ao isolar um composto da fórmula (I), o excesso da base inorgânica, NaH, na presença de água adventícia pode gerar a base aquosa NaOH, que pode hidrolisar o composto da fórmula (I) para gerar o derivado de ácido carboxílico, como descrito na variante (A) do processo.

Os compostos da fórmula (II) são conhecidos ou podem ser obtidos por métodos conhecidos, como descrito, por exemplo, na patente nº US 3.320.268, ou de forma análoga, como aqui descrito nos exemplos. Os compostos da fórmula (III) são conhecidos ou podem ser obtidos por métodos conhecidos, ou de forma análoga, como aqui descrito abaixo nos exemplos.

Os compostos da fórmula (I), na forma livre, podem ser convertidos na forma de sal, e vice-versa, de uma maneira convencional. Os compostos, na forma livre ou de sal, podem ser obtidos na forma de hidratos ou solvatos, contendo um solvente usado para a cristalização. Os compostos da fórmula (I) podem ser recuperados a partir de misturas reativas, e purificados de uma maneira convencional. Os isômeros, tais como enantiômeros, podem ser obtidos de uma maneira convencional, por exemplo, por cristalização fracionada, resolução por HPLC quiral ou síntese assimétrica a partir de materiais de partida opticamente ativos substituídos de forma correspondentemente assimétrica.

Uso e Ensaio Farmacêutico

Os compostos da fórmula (I) e seus sais farmacêuticamente aceitáveis, aqui doravante denominados alternativamente como "agentes da invenção", são úteis como produtos farmacêuticos. Particularmente, os compostos têm boa atividade moduladora do receptor CRTh2 e podem ser testados nos ensaios que se seguem.

Protocolo do Ensaio de Ligação com Filtração

A ligação de moduladores de CRTh2 é determinada usando membranas preparadas a partir de células de ovário do *hamster* chinês que expressam CRTh2 (CHO.K1-CRTh2). Para produzir as membranas celula-

res, as células CHO.K1-CRTh2 cultivadas em frascos rolantes são colhidas usando tampão de dissociação celular (Invitrogen). As células são peletizadas por centrifugação (167 x g, 5 min). O pélete celular é incubado em tampão hipotônico (Tris-OH 15 mM, MgCl₂ 2 mM, EDTA 0,3 mM), EGTA 1 mM, 1 x comprimido Complete[®]) a 4°C por 30 min. A 4°C, as células são homogeneizadas usando um Polytron[®] (IKA Ultra Turrax T25) por 5 choques de 1 segundo. O homogeneizador é centrifugado (Beckman Optima TM TL Ultracentrífuga, 48.000 x g, 30 min a 4°C). O sobrenadante é descartado e o pélete de membrana é recolocado em suspensão em tampão de homogeneização (Tris-OH 75 mM, MgCl₂ 12,5 mM, EDTA 0,3 mM), EGTA 1mM, Sacarose 250 mM, 1 x comprimido Complete^{T®}. As preparações de membrana são fracionadas e estocadas a 80°C. O teor protéico é estimado usando o Corante de Ensaio de Proteínas Bradford (Bio Rad).

A ligação de [³H]-PGD₂ (157 Ci/mmol) às membranas de to CHO.K1-CRTh2 é determinada na ausência (ligação total) e na presença (ligação inespecífica) de PGD₂ (1 µM) não-marcado. A subtração das cpm (contagens por minuto) da ligação de [³H]-PGD₂ na presença de excesso de PGD₂ não-marcado daquelas observadas na ausência de excesso de PGD₂ não marcado é definida como ligação específica. Os moduladores de CRTh2 ativos são capazes de competir com [³H]-PGD₂ pela ligação ao receptor CRTh2 e são identificados em um decréscimo no número de cpm ligado.

O ensaio é realizado em placas Greiner com fundo em U e 96 cavidades, em um volume final de 100 µL por cavidade. As membranas de CHO.K1-CRTh2 foram diluídas em tampão de ensaio (HEPES-KOH 10 mM (pH 7,4), EDTA 1 mM e MnCl₂ 10 mM), e 10 µg são adicionados a cada cavidade. [³H]-PGD₂ é diluído em tampão de ensaio e adicionado a cada cavidade em uma concentração final 2,5 nM. Para determinar a ligação inespecífica, a ligação de [³H]-PGD₂ ao receptor CRTh2 é competida com PGD₂ não-marcado em uma concentração final na cavidade 1 µM. O experimento é feito em triplicata, sendo os reagentes adicionados aos cavidades da seguinte maneira:

- 25 µL de tampão de ensaio para ligação total, ou

- 25 µL de PGD₂ para determinar a ligação inespecífica
- 25 µL de [³H]PGD₂
- 50 µL de membranas
- 25 µL de composto em teste em DMSO/tampão de ensaio

5 As placas são incubadas à temperatura ambiente em uma bate-deira por 1 hora, e depois colhidas (Tomtec Harvester 9600) sobre placas de filtro GF/C, usando tampão de lavagem (HEPES-KOH 10 mM, pH 7,4). A placa é secada por 2 horas, antes da adição de Micro-Scint 20[®] (50 µL) e vedar com TopSeal-S[®]. As placas são então contadas usando um instru-

10 mento Packard Top Count. As placas são então lidas no Packard Topcount com o programa de cintilação 3H (1 min por cavidade).

Os valores da Ki (constante de dissociação para a inibição) para os moduladores de CRTh2 estão relatados. Os valores de Ki são determinados usando o *software* Sigma Plot[®], usando a equação de Cheng-Prusoff.

15
$$Ki = CI_{50} / 1 + [S]/Kd$$

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

Protocolo do Ensaio de cAMP de CRTH2

Este ensaio é conduzido em células CHO.K1-CRTh2. cAMP é

20 gerado na célula estimulando as células com forskolina 5 µM, um ativador de adenilato ciclase. PGD₂ é adicionado para ativar o receptor CRTh2, o que resulta na atenuação da acumulação de cAMP induzida por forskolina. Os antagonistas potenciais de CRTh2 são testados quanto à sua capacidade para inibir a atenuação mediada por PGD₂ da acumulação de cAMP induzida

25 por forskolina em células CHO.K1-CRTh2.

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

30 placa do ensaio (Optiplat branca com 384 cavidades).

As CHO.K1-CRTh2 cultivadas em frascos para cultura de tecidos são lavadas com PBS e colhidas com tampão de dissociação. As células

são lavadas com PBS e recolocadas em suspensão em tampão de estimulação até uma concentração de $0,4 \times 10^6/\text{mL}$ e adicionadas à placa do ensaio ($10 \mu\text{L}/\text{cavidade}$).

5 A placa do ensaio é incubada à temperatura ambiente em uma bateadeira por 15 minutos.

Uma mistura de agonista (Prostaglandina D_2 10 nM) e forskolina $5 \mu\text{M}$ é preparada em tampão de estimulação de ensaio e adicionada à placa do ensaio ($5 \mu\text{L}/\text{cavidade}$).

10 Além disso, um padrão de cAMP é diluído serialmente em tampão de estimulação de ensaio e adicionado para separar as cavidades vazias na placa do ensaio ($20 \mu\text{L}/\text{cavidade}$). O padrão de cAMP permite a quantificação de cAMP gerado em células CHO.K1-CRTH2.

A placa do ensaio é incubada à temperatura ambiente em uma bateadeira por 60 min.

15 Tampão de lise celular (Tampão de lise: Milli-Q H_2O , HEPES 5 mM , $0,3\%$ de Tween-20, $0,1\%$ de albumina de soro humano) é adicionado a uma mistura de pérolas (contendo aceptoras de anti-cAMP Alphascreen® $0,06 \text{ unidades}/\mu\text{L}$, pérolas doadoras revestidas com estreptavidina Alphascreen® $0,06 \text{ unidades}/\mu\text{L}$, $0,06 \text{ unidades}/\mu\text{L}$ de cAMP biotinilado, IBMX $10 \mu\text{M}$) é preparada sob condições escurecidas 60 minutos antes da adição à
20 placa do ensaio. A mistura de lise resultante é adicionada a todos as cavidades da placa do ensaio ($40 \mu\text{L}/\text{cavidade}$).

A placa do ensaio é vedada com Topseal-S® e incubada no escuro à temperatura ambiente em uma bateadeira por 45 minutos. A placa é
25 contada usando um instrumento Packard Fusion®.

As contagens por minuto resultantes são convertidas em cAMP nM usando a curva do padrão de cAMP preparada. Os valores de CI_{50} (concentração de antagonista de CRTh2 necessária para inibir 50% da atenuação mediada por PGD_2 da acumulação de cAMP induzida por forskolina em
30 células CHO.K1-CRTh2) são então determinados usando o *software* Prism®.

Os compostos dos exemplos aqui fornecidos abaixo têm geral-

mente valores de K_i no ensaio de ligação de SPA abaixo de 1 μM . Por exemplo, os compostos dos Exemplos 2, 4, e 5 têm valores de K_i de 0,008, 0,052, e 0,036 μM , respectivamente.

Os compostos dos exemplos aqui fornecidos abaixo têm genericamente valores de CI_{50} no ensaio funcional abaixo de 1 μM . Por exemplo, os compostos dos Exemplos 2, 4, e 5 têm valores de CI_{50} de 0,073, 0,033, e 0,099 μM , respectivamente.

Os compostos da fórmula (I), na forma livre ou de sal, são moduladores receptor CRTh2 quimioatrator acoplado à proteína G, expressado em células Th2, eosinófilos, e basófilos. PGD_2 é o ligante natural para CRTh2. Assim sendo, os moduladores que inibem a ligação de CRTh2 a PGD_2 são úteis no tratamento de condições alérgicas e inflamatórias. O tratamento de acordo com a invenção pode ser sintomático ou profilático. O termo "moduladores", como aqui utilizado, pretende englobar antagonistas, agonistas, antagonistas parciais e/ou agonistas parciais. De preferência, os moduladores são antagonistas. Conseqüentemente, os agentes da invenção são úteis no tratamento de doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias aéreas, que resultam, por exemplo, na redução de lesão tecidual, inflamação das vias aéreas, hiperatividade brônquica, remodelagem ou progressão da doença.

As doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias aéreas para as quais a presente invenção é aplicável incluem asma de qualquer tipo ou gênese incluindo asma intínseca (não-alérgica) e asma extrínseca (alérgica), asma branda, asma moderada, asma grave, asma bronquítica, asma induzida por exercícios físicos, asma ocupacional e asma induzida após infecção bacteriana. O tratamento de asma deve ser entendido também como englobando o tratamento de indivíduos, por exemplo, com menos de 4 ou 5 anos de idade, que apresentam sintomas de som sibilante e diagnosticados ou diagnosticáveis como "crianças ofegantes", uma categoria estabelecida de pacientes de preocupação médica, e agora identificados freqüentemente como asmáticos incipientes ou em fase precoce (por conveniência, esta condição asmática específica é referida como "síndrome da criança ofegante").

A eficiência profilática no tratamento de asma será evidenciada

pela freqüência ou gravidade reduzida do ataque sintomático, por exemplo, de ataque asmático agudo ou broncoconstritor, melhora na função pulmonar ou hiperatividade melhorada das vias aéreas. Ela pode ser ainda evidenciada por menor necessidade de outra terapia sintomática, isto é, terapia para restringir ou intencionada para restringir ou frustrar um ataque sintomático quando ele ocorre, por exemplo, antiinflamatório (por exemplo, com corticosteróides) ou broncodilatador. O benefício profilático em asma pode ficar particularmente evidente em indivíduos suscetíveis à "dispnéia da madrugada". A "dispnéia da madrugada" é uma síndrome asmática reconhecida, comum a uma porcentagem substancial de asmáticos, e caracterizada por ataque de asma, por exemplo, entre cerca de 4:00 e 6:00h da madrugada, isto é, em uma hora normalmente substancialmente distante de qualquer terapia sintomática de asma administrada anteriormente.

Outras doenças e condições inflamatórias ou obstrutivas das vias aéreas, para as quais a presente invenção é aplicável, incluem lesão pulmonar aguda (ALI), síndrome da angústia respiratória do adulto (ARDS), doença pulmonar obstrutiva crônica, doença obstrutiva crônica das vias aéreas, ou doença obstrutiva crônica dos pulmões (COPD, COAD or COLD), incluindo bronquite crônica ou dispnéia associadas com elas, enfisema, bem como exacerbação da hiperatividade das vias aéreas conseqüente a outra terapia com fármaco, particularmente outra terapia com fármaco inalado. A invenção é aplicável também para o tratamento de bronquite de qualquer tipo ou origem, incluindo, por exemplo, bronquite aguda, araquídica, catarral, crupal ou consumptiva. Outras doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias aéreas para as quais a presente invenção é aplicável incluem pneumoconiose (uma doença inflamatória, comumente ocupacional, dos pulmões, acompanhada freqüentemente de obstrução das vias aéreas, seja crônica ou aguda, e ocasionada por inalação repetida de poeiras) de qualquer tipo ou origem, incluindo, por exemplo, aluminose, antracose, asbestose, calicose, ptilose, siderose, silicose, tabacose e bissinose.

Quanto à sua atividade antiinflamatória, particularmente com relação à inibição da ativação de eosinófilos, os agentes da invenção são

úteis também no tratamento de distúrbios relacionados a eosinófilos, por exemplo, eosinofilia, particularmente distúrbios das vias aéreas relacionados a eosinófilos, por exemplo, que envolvem a infiltração eosinofílica mórbida de tecidos pulmonares, incluindo hipereosinofilia, pois ela afeta as vias aéreas e/ou os pulmões, bem como, por exemplo, distúrbios das vias aéreas relacionados a eosinófilos, conseqüentes ou concomitantes com síndrome de Löffler; pneumonia eosinofílica; infestação parasítica, particularmente matozoária, incluindo eosinofilia tropical; aspergilose broncopulmonar; poliarterite nodosa, incluindo síndrome de Churg-Strauss; granuloma eosinofílico; e distúrbios relacionados a eosinófilos, que afetam as vias aéreas, ocasionados por reação a fármacos.

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

Os agentes da invenção podem ser usados também para o tratamento de outras doenças ou condições, particularmente doenças ou condições que têm um componente inflamatório, por exemplo, o tratamento de doenças e condições do olho, tais como conjuntivite, ceratoconjuntivite seca e conjuntivite vernal; doenças que afetam o nariz, incluindo rinite alérgica; e doença inflamatória, na qual reações auto-imunes estão implicadas ou que têm um componente ou etiologia auto-imune, incluindo distúrbios hematológicos auto-imunes, como por exemplo, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia pura de hemácias e trombocitopenia idiopática; lúpus eritematoso sistêmico; polcondrite; escleroderma; granulomatose de Wegener; dermatomiosite; hepatite ativa crônica; miastenia grave; síndrome de Steven-Johnson; espru idiopático; doença inflamatória auto-imune do intestino, por exemplo, colite ulcerativa e doença de Crohn; oftalmopatia endócrina; doença de Grave; sarcoidose; alveolite; pneumonite de hipersensibilidade crônica; esclerose múltipla; cirrose biliar primária; uveíte (anterior e posterior);

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

- 5 Outras doenças ou condições que podem ser tratadas com os agentes da invenção incluem choque séptico, artrite reumatóide, osteoartrite, doenças proliferativas tais como câncer; mastocitose, aterosclerose; rejeição a aloenxertos após transplante; acidente vascular cerebral; obesidade; restenose; diabetes, por exemplo, diabetes melito tipo I (diabetes juvenil) e diabetes melito tipo II; doenças diarréicas; lesões por isquemia/reperfusão; retinopatia, tal como retinopatia diabética ou retinopatia induzida por oxigênio hiperbárico; e condições caracterizadas por pressão intra-ocular elevada ou secreção de humor aquoso ocular, tal como glaucoma. Outras doenças ou condições tratáveis com os agentes da invenção incluem dor neuropática,
- 10 como descrito no documento nº WO 05/102338.

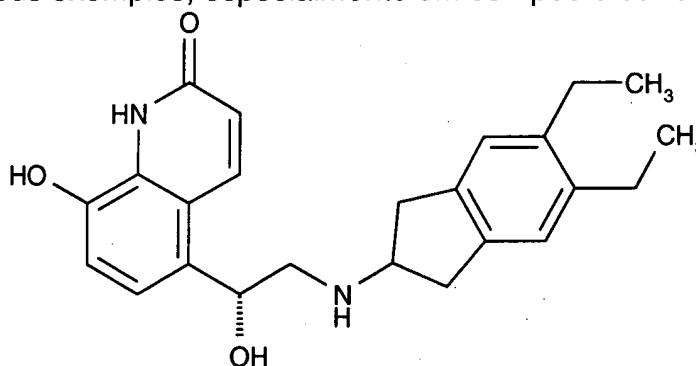
- A eficácia de um agente da invenção para inibir condições inflamatórias, por exemplo, em condições inflamatórias das vias aéreas, pode ser demonstrada em um modelo animal, por exemplo, em um modelo de camundongo ou rato de inflamação das vias aéreas ou outras condições inflamatórias, como descrito, por exemplo, por Szarka *et al.*, *J. Immunol. Methods*, 202: 49-57 (1997); Renzi *et al.*, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 148:932-939 (1993); Tsuyuki *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 96:2924-2931 (1995); Cernadas *et al.*, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 201-8 (1999); e Williams e Galli, *J. Exp. Med.*, 192:455-462 (2000).
- 20

- 25 Os agentes da invenção são úteis também como agentes co-terapêuticos para uso em combinação com outras substâncias farmacológicas, tais como fármacos antiinflamatórios, broncodilatadores ou anti-histamínicos, particularmente no tratamento de doenças obstrutivas ou inflamatórias das vias aéreas, tais como aquelas aqui descritas anteriormente,
- 30 por exemplo, como potencializadores da atividade terapêutica desses fármacos ou como um meio para reduzir a dosagem necessária ou os efeitos colaterais potenciais desses fármacos. Um agente da invenção pode ser mistu-

rado com o outro fármaco em uma composição farmacêutica fixa ou ele pode ser administrado separadamente, antes, simultaneamente, ou depois da outra substância farmacológica. Conseqüentemente, a invenção inclui uma combinação de um agente da invenção como aqui anteriormente descrito
 5 com um fármaco antiinflamatório, broncodilatador, anti-histamínico, antitussígeno, estando o dito agente da invenção e a dita substância farmacológica na mesma composição farmacêutica ou em composições farmacêuticas diferentes.

Tais fármacos antiinflamatórios incluem esteróides, particularmente glicocorticosteróides, tais como budesonida, dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, uroato de ciclesonida ou mometasona; ou esteróides descritos nos documentos n^{os} WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (especialmente aqueles dos exemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 e 101), WO 03/035668,
 15 WO 03/048181, WO 03/062259, WO 03/064445 e WO 03/072592; agonistas de receptores glicocorticóides não-esteróides, tais como aqueles descritos nos documentos n^{os} WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/082280, WO 03/082787, WO 03/104195 e WO 04/005229; antagonistas de LTB₄, tais como aqueles descritos na patente n^o 5.451.700; antagonistas de LTD₄, tais como montelukast e zafirlucast; inibidores de PDE₄, tais como cilomilast (Ari-
 20 flo[®] GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofilina (Almirall Prodesfarma), PD189659 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo),
 25 WO 03/104204, WO 03/104205, WO 04/000814, WO 04/000839 e WO 04/005258 (Merck), bem como aqueles descritos nos documentos n^{os} WO 98/18796 e WO 03/39544; agonistas de A_{2a}, tais como aqueles descritos nos documentos n^{os} EP 1052264, EP 1241176, EP 409595A2, WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO 99/24449, WO 99/24450,
 30 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,

WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462 e WO 03/086408; antagonistas de A2b, tais como aqueles descritos no documento nº WO 02/42298; e agonistas de beta-2-adrenoceptores, tais como albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol, fenoterol, procaterol, e especialmente formoterol e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, e compostos (na forma livre ou de sal ou de solvato) da fórmula (I) do documento nº WO 00/75114, documento este que é aqui incorporado como referência, de preferência os compostos dos seus exemplos, especialmente um composto da fórmula



e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, bem como os compostos (na forma livre ou na forma de sais ou solvatos) da fórmula (I) do documento nº WO 04/16601. Além disso, os agonistas de beta-2-adrenorreceptores incluem os compostos tais como aqueles descritos nos documentos nºs WO 99/64035, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/066422, WO 02/070490, WO 02/076933, WO 2004/011416 e US 2002/0055651.

Tais fármacos broncodilatadores incluem agentes anticolinérgicos ou antimuscarínicos, particularmente brometo de ipratrópio, brometo de oxitrópio, sais de tiotrópio e CHF 4226 (Chiesi), mas também aqueles descritos nos documentos nºs WO 01/04118, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/87094, WO 04/05285, WO 02/00652, WO 03/33495, WO 03/53966, EP 0424021, US 5171744 e US 3714357.

Tais fármacos anti-histamínicos co-terapêuticos incluem cloridrato de cetirizina, paracetamol, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, cloridrato de difenidramina e fexofenadina.

Podem ser usadas combinações de agentes da invenção e esteróides, agonistas β -2, inibidores de PDE4 ou antagonistas de LTD4, por exemplo, no tratamento de COPD ou, particularmente, asma. Podem ser usa-

das combinações de agentes da invenção e agentes anticolinérgicos ou antimuscarínicos, inibidores de PDE4, agonistas de receptores de dopamina ou antagonistas de LTB4, por exemplo, no tratamento de asma ou, particularmente, COPD.

- 5 Outras combinações úteis de agentes da invenção com fármacos antiinflamatórios são aquelas com antagonistas de receptores de quimiocinas, 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; são particularmente úteis os antagonistas de CCR-3, tais com aqueles descritos no documento nº WO 2002/026723, especialmente 4-{3-[(S)-4-(3,4-dicloro-benzil)-morfolin-2-il-metil]-ureidometil}-benzamida e aqueles descritos nos documentos nºs WO 2003/077907, WO 2003/007939 e WO 2002/102775.

- São também especialmente úteis os antagonistas de CCR-5, tais como os antagonistas SC-351125, SCH-55700 e SCH-D da Schering-Plough; antagonistas Takeda, tais como coreto de *N*-[[4-[[[6,7-diidro-2-(4-metil-fenil)-5*H*-benzo-ciclo-hepten-8-il]carbonil]-amino]-fenil]-metil]-tetraidro-*N,N*-dimetil-2*H*-piran-4-amínio (TAK-770); e antagonistas de CCR-5, descritos nos documentos nºs US 6166037, WO 00/66558 e WO 00/66559.

- 20 Os agentes da invenção podem ser administrados por qualquer via apropriada, como por exemplo, por via oral, na forma de um comprimido ou cápsula; por via parenteral, por exemplo, por via intravenosa; por inalação, por exemplo, no tratamento de doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias aéreas; por via intranasal, por exemplo, no tratamento de rinite alérgica; 25 por via tópica, por exemplo, no tratamento de dermatite atópica; ou por via retal, por exemplo, no tratamento de doença inflamatória do intestino.

- A presente invenção fornece também uma composição farmacêutica que compreende um composto da fórmula (I) na forma livre ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável, opcionalmente junto com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável para ele. A composição pode conter um agente co-terapêutico, tal como um fármaco antiinflamatório, broncodilatador ou anti-histamínico como aqui descrito anteriormente. Tais 30

composições podem ser preparadas usando diluentes ou excipientes convencionais e técnicas conhecidas na indústria farmacêutica. Assim sendo, as formas de dosagem orais podem incluir comprimidos e cápsulas. As formulações para administração tópica podem tomar a forma de cremes, pomadas, géis ou sistemas de distribuição transdérmica, por exemplo, emplastros. As composições para inalação podem compreender um aerossol ou outras formulações que podem ser atomizadas ou formulações em pó seco.

Quando a composição compreende uma formulação de aerossol, ela contém, de preferência, um propelente hidro-flúor-alcano (HFA), tal como HFA134a ou HFA227 ou uma mistura deles, e pode conter um ou mais co-solventes conhecidos nessas técnicas, tal como etanol (até 20% em peso); e/ou um ou mais surfactantes, tais como ácido oléico ou trioleato de sorbitano; e/ou um ou mais agentes encorpantes, tais como lactose. Quando a composição compreende uma formulação em pó seco, ela contém, de preferência, o composto da fórmula (I) com um diâmetro de partícula de até 10 microns; opcionalmente junto com um diluente ou veículo, tal como lactose, com a distribuição de tamanho de partícula desejada e um composto que ajuda a proteger contra a deterioração do desempenho do produto devido à umidade. Quando a composição compreende uma formulação nebulizada, ela contém, de preferência, o composto da fórmula (I) dissolvido ou em suspensão, em um veículo que contém água, um co-solvente, tal como etanol ou propilenoglicol e um estabilizador, que pode ser um surfactante.

A invenção inclui:

- (a) um agente da invenção na forma inalável, por exemplo, em uma composição de aerossol ou outra composição que pode ser atomizada, ou em aptrculado inalável, por exemplo, uma forma micronizada;
- (b) um medicamento inalável que compreende um agente da invenção na forma inalável;
- (c) um produto farmacêutico que compreende esse agente da invenção na forma inalável em associação com um dispositivo para inalação; e

- (d) um dispositivo para inalação, que contém um agente da invenção na forma inalável.

As dosagens dos agentes da invenção, empregadas para praticar a presente invenção, evidentemente variarão dependendo, por exemplo, da condição específica a ser tratada, do efeito desejado, e do modo de administração. Geralmente, as dosagens diárias apropriadas para administração oral são da ordem de 0,01-100 mg/kg.

A invenção será ilustrada pelos exemplos que se seguem.

EXEMPLOS

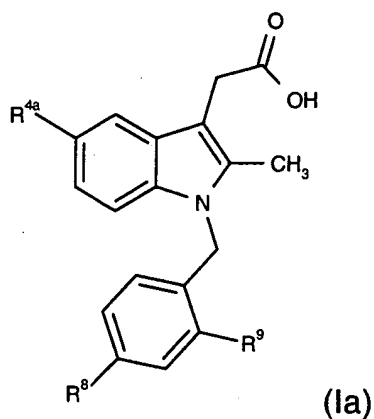
10 Condições Gerais

Os LCMS são registrados em um sistema Agilent 1100 LC com uma coluna Waters Xterra MS C18 com 4,6 x 100, de 5 μ M, eluindo com 5-95% de bicarbonato de amônio 10 mM em acetonitrila durante 2,5 minutos, com ionização por eletrospray de íons negativos ou 5-95% de água + 0,1% de TFA em acetonitrila com ionização por eletrospray de íons positivos. [M+H]⁺ refere-se a pesos moleculares monoisotópicos.

Abreviaturas

	EtOH	etanol
	CH ₂ Cl ₂	dicloro-metano
	MgSO ₄	sulfato de magnésio
5	aq	aquoso
	DMF	N,N-dimetil-formamida
	EtOAc	acetate de etila
	HCl	ácido clorídrico
	MeCN	acetonitrila
10	LiOH	hidróxido de lítio
	HPLC	cromatografia líquida de alto desempenho
14	NaH	hidreto de sódio
	Et ₂ O	etóxi-etano
	PBr ₃	tribrometo de fósforo
15	NaOH	hidróxido de sódio
	THF	tetraidrofurano
	DMSO	sulfóxido de dimetila
	Et ₃ N	tri-etil-amina
	MeOH	metanol
20	H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico

Os exemplos que se seguem foram preparados usando o processo aqui descrito.



$R^{4a} = F$ exceto no Exemplo 1, onde $R^{4a} = H$

Exemplo	R ⁹	R ⁸	[M+H] ⁺ / [M-H] ⁻
1			426
2			444
3	H		448
4	H		473
5	H		431
6	H		417

Exemplo 1

Preparação de ácido [1-(4-metanossulfonil-2-trifluór-metil-benzil)-2-metil-1H-indol-3-il]-acético

a) 4-Metanossulfonil-2-trifluór-metil-benzaldeído:

- 5 4-Metanossulfonil-2-trifluór-metil-benzaldeído (50,0 g, 0,26 mol) é adicionado a uma suspensão de metanossulfonato de sódio (29,6 g, 0,29 mol) em DMSO (200 mL) à temperatura ambiente. A mistura reativa é aquecida a 90 °C por 16 h. A suspensão amarela viscosa formada é vertida sobre gelo picado/água (1 L), e depois filtrada, para produzir um pó esbranquiçado.

10 **b) (4-Metanossulfonil-2-trifluór-metil-fenil)-metanol:**

Adiciona-se em parcelas durante 30 min boridreto de sódio (10,8 g, 0,22 mol) a uma suspensão de 4-metanossulfonil-2-trifluór-metil-benzaldeído (49,2 g, 0,20 mol) em EtOH anidro (500 mL); resfriada em um banho de gelo. A mistura reativa é deixada aquecer lentamente até a temperatura ambiente,

e depois a agitação é continuada por 16 h. A mistura reativa é vertida para dentro de um bécher de gelo picado (700 mL) e seu pH é ajustado para pH 1 com HCl 2 N (aproximadamente 200 mL). A suspensão amarelo-pálida resultante é extraída com CH_2Cl_2 (3 x 150 mL), secada (MgSO_4) e evaporada até
5 secar sob vácuo, para produzir um sólido amarelo-pálido.

c) 1-Bromometil-4-metanossulfonil-2-triflúor-metil-benzeno:

Adiciona-se PBr_3 (6,5 mL, 0,07 mol) sob a forma de gotas durante 10 min a uma suspensão de (4-metanossulfonil-2-triflúor-metil-fenil)-metanol (50,3 g, 0,20 mol) em Et_2O anidro (400 mL), resfriada até 0 °C. Forma-se uma suspensão amarela espessa pegajosa, a qual, após agitação e aquecimento até a temperatura ambiente, muda para uma suspensão branca
10 rala. A mistura reativa é resfriada novamente até 0 °C e adiciona-se água (200 mL) lentamente. A suspensão é neutralizada a 10°C com solução aquosa de NaOH 4 N (30 mL). O produto é coletado por filtração para dar um
15 sólido branco que é secado a 50 °C sob alto vácuo.

d) [1-(4-metanossulfonil-2-triflúor-metil-benzil)-2-metil-1H-indol-3-il]-acetato de metila:

Adiciona-se NaH (0,46 g, 11,5 mols), como uma dispersão a 60% em óleo mineral, a uma solução de (2-metil-1H-indol-3-il)-acetato de metila (2,0 g, 10,5 mmols) em DMF anidra (25 mL) sob agitação a 0°C. A
20 mistura reativa é agitada a 0 °C por 1,5 h, e depois são adicionados NaI (1,72 g, 11,5 mmols) e 1-bromo-metil-4-metanossulfonil-2-triflúor-metil-benzeno (3,65 g, 11,5 mmol). A mistura reativa é agitada à temperatura ambiente por 16 h. A mistura reativa é vertida sobre água (100 mL), e adiciona-se
25 EtOAc (50 mL). Forma-se uma emulsão que é filtrada. Adiciona-se salmoura (20 mL) ao filtrado e a fase orgânica é separada e secada (MgSO_4). A evaporação sob vácuo produz um óleo marrom. A purificação por cromatografia instantânea em sílica-gel, usando iso-hexano:EtOAc 5:1, aumentando a polaridade até 3:1 de iso-hexano:EtOAc, dá o produto desejado; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 440.

e) Ácido [1-(4-metanossulfonil-2-triflúor-metil-benzil)-2-metil-1H-indol-3-il]-acético:

Adiciona-se solução aquosa 1 N de NaOH (5 mL) a uma solução

de [1-(4-metanossulfonil-2-triflúor-metil-benzil)-2-metil-1H-indol-3-il]-acetato de metila (440 mg, 1,0 mmol) em THF:MeOH 1:1 (20 mL) sob agitação à temperatura ambiente. A mistura reativa é agitada à temperatura ambiente por 16 h. A mistura reativa é evaporada sob vácuo, diluída com água (10 mL) e acidificada até pH ácido com solução aquosa 6 N de HCl. O produto precipitado é coletado por filtração e recristalizado em álcool isopropílico:água 1:3. O produto é secado sob alto vácuo a 50 °C; [M+H]⁺ 426.

Exemplo 2

Preparação de ácido [5-flúor-(4-metanossulfonil-2-triflúor-metil-benzil)-2-metil-1H-indol-3-il]-acético

a) (5-flúor-2-metil-1H-indol-3-il)-acetato de etila:

Usando o procedimento relatado na Patente nº US 4.302.589:

Adiciona-se H₂SO₄ concentrado (7,5 ml) a uma suspensão cloridrato de 4-flúor-fenil-hidrazina (12,34 g, 78,5 mmol) e ácido levulínico (7,70 ml, 75,0 mmol), disponíveis comercialmente, em EtOH (95 mL). A mistura reativa é aquecida sob refluxo e argônio por 22 h. A mistura reativa é vertida sobre gelo/água (200 mL), e depois extraída com dicloro-metano (100 mL). A fase orgânica é lavada com salmoura (100 mL), secada (MgSO₄) e concentrada sob vácuo. O óleo marrom resultante é purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel, eluindo com iso-hexano:EtOAc (6:1), para produzir um sólido marrom-claro. A trituração com iso-hexano (4 x 2 mL) dá o composto do título como um sólido amarelo-pálido; [M+H]⁺ 235.

b) [5-flúor-(4-metanossulfonil-2-triflúor-metil-benzil)-2-metil-1H-indol-3-il]-acetato de etila:

Adiciona-se hidreto de sódio (26 mg, 0,65 mmol), como uma dispersão a 60% em óleo mineral, a uma solução de (5-flúor-2-metil-1H-indol-3-il)-acetato de etila (100 mg, 0,43 mmol) em DMSO anidro (2 mL) sob agitação à temperatura ambiente. Depois de agitar à temperatura ambiente por 30 min, são adicionados 1-bromo-metil-4-metanossulfonil-2-triflúor-metil-benzeno (216 mg, 0,68 mmol) (intermediário 1c) e iodeto de sódio (102 mg, 0,68 mmol). A mistura reativa é agitada à temperatura ambiente por 60 h. A mistura reativa é vertida sobre água (20 mL) e extraída com EtOAc (20 mL).

A fase orgânica é secada (MgSO_4) e evaporada até secar sob vácuo. O produto bruto é purificado por cromatografia em fase reversa em um cartucho C18 isolute®, eluindo com 0-100% de MeCN em água, usando um Flash-Master Personal® e GradMaster®; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 472.

5 **c) Ácido [5-flúor-(4-metanossulfonil-2-triflúor-metil-benzil)-2-metil-1H-indol-3-il]-acético:**

Adiciona-se solução aquosa 2 N de LiOH a uma solução de [5-flúor-(4-metanossulfonil-2-triflúor-metil-benzil)-2-metil-1H-indol-3-il]-acetato de etila (28 mg, 0,06 mmol) dissolvido em THF (1 mL) sob agitação à temperatura ambiente. A mistura reativa é agitada à temperatura ambiente por 2 h e fracionada entre água/EtOAc (20 mL). A fase aquosa é separada e acidificada com solução aquosa 1 N de HCl até pH 4. O produto é extraído com EtOAc (20 mL), secado (MgSO_4) e evaporado sob vácuo; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 444.

Exemplo 3

15 **Preparação de ácido {5-flúor-2-metil-1-[4-(morfolino-4-sulfonil)-benzil]-1H-indol-3-il}-acético**

a) 4-(4-bromo-metil-benzenossulfonil)-morfolina

Adiciona-se em uma parcela trietil-amina (0,575 mL, 4,1 mmol) a uma solução de cloreto 4-bromo-metil-benzenossulfonila disponível comercialmente (1,0 g, 3,71 mmol) em dicloro-metano (8 mL) sob agitação e uma atmosfera de argônio a 0°C. 575 ml, 4.1 mmol), e em seguida, adiciona-se morfolina (0,359 ml, 4,1 mmol). A mistura reativa é agitada por 20 h, aquecendo lentamente até a temperatura ambiente. A mistura reativa é então diluída com solução aquosa 2 N de HCl (40 mL) e extraída com dicloro-metano (20 mL), secada (MgSO_4) e evaporada até secar sob vácuo, para produzir o composto do título. Nenhum íon de massa é detectado.

b) Ácido {5-flúor-2-metil-1-[4-(morfolino-4-sulfonil)-benzil]-1H-indol-3-il}-acético:

Adiciona-se NaH (29 mg, 0,73 mmol) a uma suspensão de (5-flúor-2-metil-1H-indol-3-il)-acetato de etila (100 mg, 0,43 mmol) em DMSO anidro (1 mL) sob agitação. A mistura reativa é agitada à temperatura ambiente por 15 min, após o que adiciona-se 4-(4-bromo-metil-benzenossulfonil)-

morfolina (136 mg, 0,43 mmol). A mistura reativa é diluída com água (2 mL) e tratada com solução aquosa 1 N de HCl até pH ácido. A mistura reativa bruta é purificada por cromatografia em fase reversa em um cartucho C18 isolate[®] (70 g), eluindo com 0-100% de MeCN em água, usando um Flash-Master Personal[®] e GradMaster[®]; [M+H]⁺ 448.

Exemplo 4

Preparação de ácido {1-[4-(ciclohexil-metil-sulfamoil)-benzil]-5-flúor-2-metil-1H-indol-3-il}-acético

a) 4-Bromo-metil-N-ciclo-hexil-N-metil-benzenossulfonamida:

O composto do título é preparado de forma análoga ao Exemplo 3a, substituindo morfolina por N-metil-ciclo-hexil-amina, para dar 4-bromo-metil-N-ciclo-hexil-N-metil-benzenossulfonamida; nenhum íon de massas detectado.

b) Ácido {1-[4-(ciclo-hexil-metil-sulfamoil)-benzil]-5-flúor-2-metil-1H-indol-3-il}-acético:

Adiciona-se NaH (29 mg, 0,73 mmol) a uma suspensão de (5-flúor-2-metil-1H-indol-3-il)-acetato de etila (100 mg, 0,43 mmol) em DMSO anidro (1 mL) sob agitação. A mistura reativa é agitada à temperatura ambiente por 15 min. após o que adiciona-se 4-bromo-metil-N-ciclo-hexil-N-metil-benzenossulfonamida (149 mg, 0,43 mmol). A mistura reativa é diluída com água (10 mL) e tratada com solução aquosa 1 N de HCl até pH ácido. O produto é extraído com EtOAc:Et₂O 1:1 (20 mL), lavado com salmoura, secado (MgSO₄) e evaporado sob vácuo. A mistura reativa bruta é purificada por HPLC preparatória controlada por MS, para produzir o composto do título; [M+H]⁺ 474.

Exemplo 5

Preparação de ácido {5-flúor-2-metil-1-[4-(pirrolidino-1-sulfonil)-benzil]-1H-indol-3-il}-acético

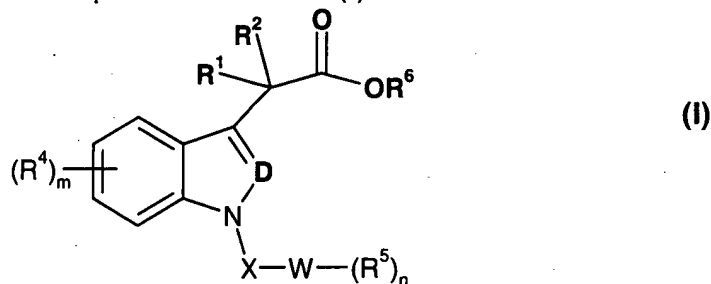
O composto do título é preparado de forma análoga ao Exemplo 4, substituindo N-metil-ciclohexil-amina por pirrolidina, para dar o ácido {5-flúor-2-metil-1-[4-(pirrolidino-1-sulfonil)-benzil]-1H-indol-3-il}-acético; [M+H]⁺ 431.

Exemplo 6**Preparação de ácido {1-[4-(azetidino-1-sulfonil)-benzil]-5-flúor-2-metil-1H-indol-3-il}-acético**

- O composto do título é preparado de forma análoga ao Exemplo 5 4, substituindo a N-metil-ciclohexil-amina por azetidina, para dar o ácido {1-[4-(azetidino-1-sulfonil)-benzil]-5-flúor-2-metil-1H-indol-3-il}-acético; [M+H]⁺ 417.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula (I)



na forma livre ou de sal, onde

D é selecionado independentemente entre CR³ e N;

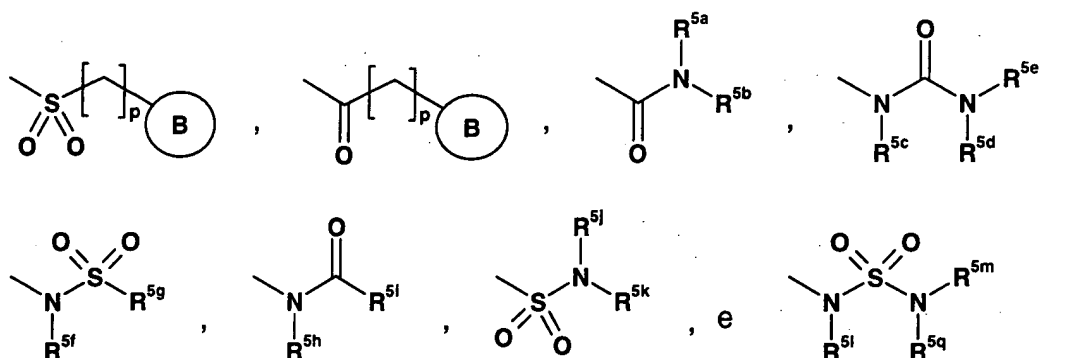
5 R¹ e R² são, independentemente, H, halogênio ou alquila de C₁-C₈, ou

R¹ e R², em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão anexados, formam um grupo carbocíclico de C₃-C₁₅;

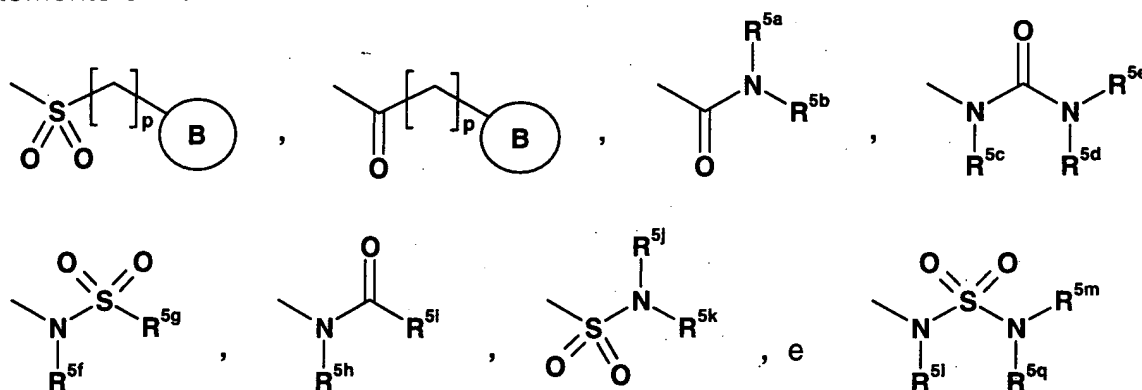
10 R³ é selecionado entre alquila de C₁-C₈, halogênio, ciano, hidroxila, amino, amino-alquila, amino-dialquila, um grupo carbocíclico de C₃-C₁₅, halo-alquila de C₁-C₈, alcóxi(C₁-C₈)-alquila de C₁-C₈, e hidróxi-alquila de C₁-C₈;

15 cada R⁴ é selecionado independentemente entre halogênio, alquila de C₁-C₈, halo-alquila de C₁-C₈, um grupo carbocíclico de C₃-C₁₅, um grupo carbocíclico aromático de C₆-C₁₅, nitro, ciano, alquil(C₁-C₈)-sulfonila, alquil(C₁-C₈)-sulfinila, alquil(C₁-C₈)-carbonila, alcóxi(C₁-C₈)-carbonila, alcóxi de C₁-C₈, halo-alcóxi de C₁-C₈, carboxila, carbóxi-alquila de C₁-C₈, amino, alquil(C₁-C₈)-amino, dialquil(C₁-C₈)-amino, SO₂NH₂, (alquil(C₁-C₈)-amino)-sulfonila, dialquil(C₁-C₈)-amino-sulfonila, amino-carbonila, alquil(C₁-C₈)-amino-carbonila, dialquil(C₁-C₈)-amino-carbonila e um grupo heterocíclico de 4 a 10 membros;

20 cada R⁵ é selecionado independentemente entre halo-alquila de C₁-C₈, -SO₂-alquila de C₁-C₈, -SO₂-halo-alquila de C₁-C₈, ou um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros,



quando n é um número inteiro entre 2 e 3, ou R^5 é selecionado independentemente entre



quando n é 1;

- R^{5a} e R^{5b} são selecionados independentemente entre H, um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros, um grupo carbocíclico aromático de C_6 - C_{15} , um grupo carbocíclico de C_3 - C_{15} , e alquila de C_1 - C_8 opcionalmente substituída com um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros ou um grupo carbocíclico de C_3 - C_{15} , onde pelo menos um entre R^{5a} ou R^{5b} é alquila de C_1 - C_8 substituída com um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros ou um grupo carbocíclico de C_3 - C_{15} , ou R^{5a} e R^{5b} , em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão anexados, formam um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros,

- R^{5c} , R^{5d} e R^{5e} são selecionados independentemente entre H, e alquila de C_1 - C_8 opcionalmente substituída com um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros, um grupo carbocíclico aromático de C_6 - C_{15} , ou um grupo carbocíclico de C_3 - C_{15} , ou R^{5c} junto com R^{5d} ou R^{5e} , em conjunto com os átomos de nitrogênio aos quais eles estão anexados e a carbonila, formam um grupo heterocíclico de 5 a 14 membros;

R^{5f} é H, alquila de C_1-C_8 opcionalmente substituída com um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros ou um grupo carbocíclico de C_3-C_{15} ;

R^{5g} é selecionado entre H, e alquila de C_1-C_8 opcionalmente substituída com um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros ou um grupo carbocíclico de C_3-C_{15} ;

R^{5f} e R^{5g} , em conjunto com o grupo NSO_2 ao qual eles estão anexados, formam um grupo heterocíclico de 5 a 14 membros;

R^{5h} e R^{5i} são selecionados independentemente entre H, e alquila de C_1-C_8 opcionalmente substituída com um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros ou um grupo carbocíclico de C_3-C_{15} , ou R^{5h} e R^{5i} , em conjunto com o grupo NCO ao qual eles estão anexados, formam um heterociclo de 5 a 14 membros;

R^{5j} e R^{5k} são selecionados independentemente entre H, e alquila de C_1-C_8 opcionalmente substituída com um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros ou um grupo carbocíclico de C_3-C_{15} , ou R^{5j} e R^{5k} , em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão anexados, formam um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros;

R^{5l} , R^{5m} e R^{5q} são selecionados independentemente entre H, e alquila de C_1-C_8 opcionalmente substituída com um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros ou um grupo carbocíclico de C_3-C_{15} , ou R^{5l} junto com R^{5m} ou R^{5q} , em conjunto com os átomos de nitrogênio da amino-sulfonamida aos quais eles estão anexados, formam um grupo heterocíclico de 5 a 14 membros;

$\textcircled{B}$ é selecionado entre um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros, um grupo carbocíclico aromático de C_6-C_{15} , e um grupo carbocíclico de C_3-C_{15} ;

R^6 é H ou alquila de C_1-C_8 opcionalmente substituída com um grupo carbocíclico de C_3-C_{15} , ou um grupo carbocíclico de C_3-C_{15} ;

W é um grupo carbocíclico aromático de C_6-C_{15} ou um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros, desde que W não seja benzotiazol;

X é uma ligação, alquila de C_1-C_8 opcionalmente substituída com um ou mais grupos selecionados entre alquila de C_1-C_8 , halo-alquila de C_1-

C₈, halogênio, oxo, hidroxila, amino, amino-aquila; e amino-dialquila, (V₁)-T(V), um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros, um grupo carbocíclico aromático de C₆-C₁₅, -SO₂-, -CONR⁷-alquila de C₁-C₈, ou um grupo carbocíclico de C₃-C₁₅;

5 V₁ é alquila de C₁-C₇ opcionalmente substituída com alquila de C₁-C₈, halogênio, oxo, hidroxila, amino, amino-alquila de C₁-C₈, amino-dialquila de C₁-C₈;

V é alquila de C₀-C₇ opcionalmente substituída com alquila de C₁-C₈, halogênio, oxo, hidroxila, amino, amino-alquila de C₁-C₈, amino-dialquila de C₁-C₈;

T é oxigênio ou NR⁷;

R⁷ é H ou alquila de C₁-C₈;

onde cada grupo carbocíclico de C₃-C₁₅, cada grupo carbocíclico aromático de C₆-C₁₅ e cada grupo heterocíclico de 4 a 14 membros, a emnos que dife-

15 rentemente especificado, é de forma independente opcionalmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre halogênio, oxo, hidroxila, ciano, amino, nitro, carboxila, alquila de C₁-C₈, halo-alquila de C₁-C₈, alcóxi de C₁-C₈, alquil(C₁-C₈)-carbonila, alquil(C₁-C₈)-sulfonila, -SO₂NH₂, alquil(C₁-C₈)-amino-sulfonila, dialquil(C₁-C₈)-amino-sulfonila, amino-carbonila, alquil(C₁-C₈)-amino-carbonila e dialquil(C₁-C₈)-amino-carbonila, um grupo carbocíclico

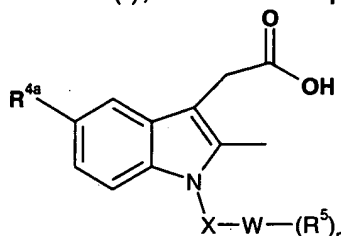
20 de C₃-C₁₅, um grupo carbocíclico aromático de C₆-C₁₅, um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros, ciano-alquila de C₁-C₈, hidróxi-alquila de C₁-C₈, halo-alquila de C₁-C₈, amino-alquila de C₁-C₈, amino-(hidróxi)-alquila de C₁-C₈ e alcóxi de C₁-C₈ opcionalmente substituído com amino-carbonila;

25 m é um número inteiro entre 0 e 3;

n é um número inteiro entre 1 e 3; e

p é um número inteiro entre 0 e 4.

2. Composto da fórmula (I), onde o composto é da fórmula



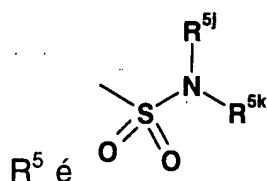
na forma livre ou de sal,

R^{4a} é H ou halogênio.

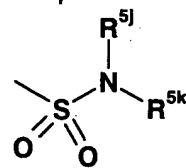
X é $-\text{CH}_2-$.

W é um grupo carbocíclico aromático de $\text{C}_6\text{-C}_{15}$;

- 5 cada R^5 é selecionado entre halo-alquila de $\text{C}_1\text{-C}_8$, $-\text{SO}_2$ -alquila de $\text{C}_1\text{-C}_8$, ou

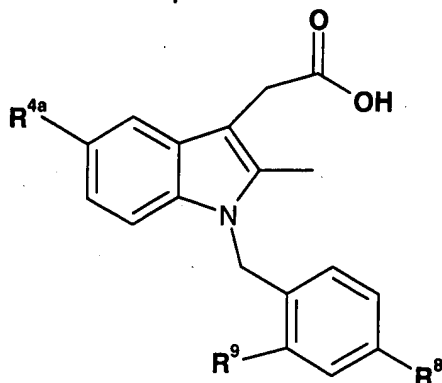


- onde R^{5j} e R^{5k} , em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão anexados, formam um grupo heterocíclico de 4 a 6 membros, onde o grupo heterocíclico de 4 a 6 membros pode ser opcionalmente substituído com alquila de $\text{C}_1\text{-C}_8$, ou R^{5j} e R^{5k} são selecionados independentemente entre alquila de $\text{C}_1\text{-C}_8$, onde n é 1, ou quando n é um
- 10



- número inteiro entre 2 e 3, cada R^5 é independentemente R^{5j} e R^{5k} , em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão anexados, formam um grupo heterocíclico de 4 a 6 membros onde o grupo heterocíclico de 4 a 6 membros pode ser opcionalmente substituído com alquila de $\text{C}_1\text{-C}_8$, ou R^{5j} e R^{5k} são selecionados independentemente entre alquila de $\text{C}_1\text{-C}_8$.
- 15

3. Composto da fórmula (I), de acordo com a reivindicação 2, onde o composto é da fórmula (Ia)



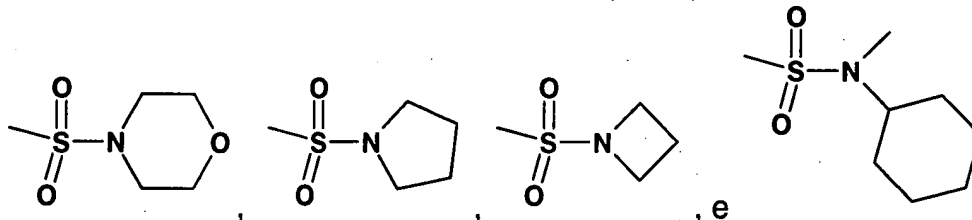
(Ia)

20 onde

R^{4a} é H ou flúor;

R^9 é H ou halo-alquila de C_1-C_8 ; e

R^8 é selecionado entre $-SO_2$ -alquila de C_1-C_8 ,



4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, descrito substancialmente com relação a qualquer um dos exemplos.

5. Composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, para uso como um produto farmacêutico.

6. Composições farmacêuticas que compreendem um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4.

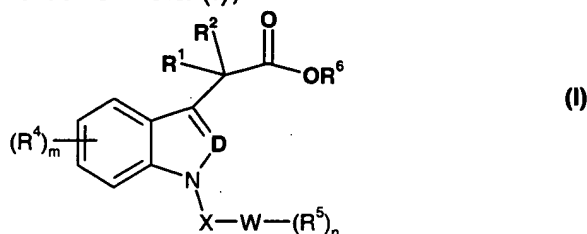
7. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença mediada pelo receptor CRTh2.

8. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, na fabricação de um medicamento para o tratamento de dor neuropática.

9. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma condição inflamatória ou alérgica, particularmente uma doença inflamatória ou obstrutiva das vias aéreas.

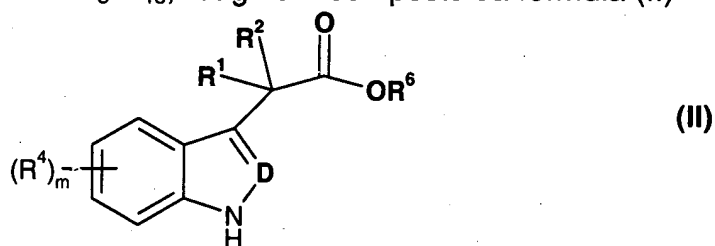
10. Processo para a preparação de compostos da fórmula (I) como definidos na reivindicação 1, na forma livre ou de sal, compreendendo as etapas de:

(i) (A) para a preparação de compostos da fórmula (I) nos quais R^6 é H, clivar o grupo éster $-COOR^6$ em um composto da fórmula (I),



onde R^6 é alquila de C_1-C_8 opcionalmente substituída com um grupo carbocíclico de C_3-C_{15} , ou um grupo carbocíclico de C_3-C_{15} , e R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , D, W, X, m, e n são como aqui definidos anteriormente; ou

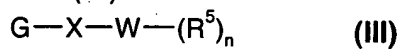
- 5 (B) para a preparação de compostos da fórmula (I) nos quais R^6 é alquila de C_1-C_8 opcionalmente substituída com um grupo carbocíclico de C_3-C_{15} , ou um grupo carbocíclico de C_3-C_{15} , reagir um composto da fórmula (II)



onde

- 10 R^6 é alquila de C_1-C_8 opcionalmente substituída com um grupo carbocíclico de C_3-C_{15} , ou um grupo carbocíclico de C_3-C_{15} ; e

R^1 , R^2 , R^4 , D, e m são como aqui definidos anteriormente, com um composto da fórmula (III)

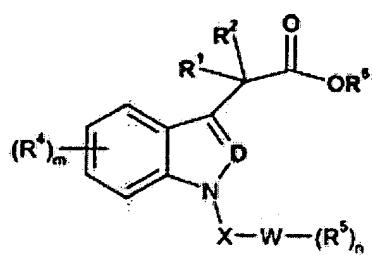


onde

- 15 G é uma porção de saída; e

R^5 , W, X e n são como aqui definidos anteriormente; e

- (ii) recuperar o composto resultante da fórmula (I) na forma livre ou de sal.



(II)

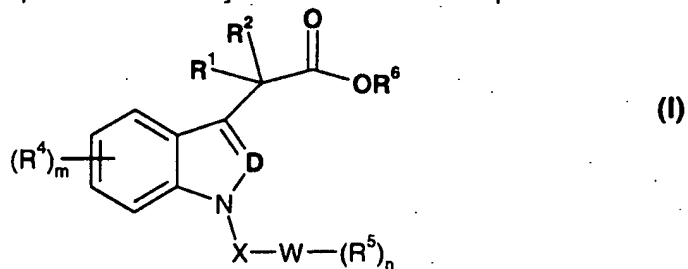
P10019489-3

206/96.88-3

RESUMO

Patente de Invenção: "COMPOSTOS ORGÂNICOS".

A presente invenção refere-se a compostos da fórmula (I)



Na forma livre ou de sal, onde.

- 5 $R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, D, X, W, m$ e n são como definidos no relatório
descriptivo, um processo para prepará-los e seu uso como produtos farma-
cêuticos.