



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

(21) **PI0613626-5 A2**

(22) Data de Depósito: 19/07/2006
(43) Data da Publicação: 18/01/2011
(RPI 2089)



★ B R P I 0 6 1 3 6 2 6 A 2 ★

(51) Int.Cl.:
C07D 235/30
C07D 401/12
C07D 403/04
C07D 405/12
A61K 31/4184
A61K 31/4439
A61P 11/08

(54) Título: **DERIVADOS DE BENZIMIDAZOL PARA TRATAMENTO DE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS**

(30) Prioridade Unionista: 21/07/2005 GB 05 15025.5

(73) Titular(es): NOVARTIS AG

(72) Inventor(es): Clive Mccarthy, Lyndon Nigel Brown, Neil John Press, Nicolas Soldermann

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006007110 de 19/07/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/009774 de 25/01/2007

(57) Resumo: DERIVADOS DE BENZIMIDAZOL PARA TRATAMENTO DE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS. A presente invenção refere-se a derivados de benzimidazol, métodos de preparar os mesmos e seus usos farmacêuticos para o tratamento de doenças inflamatórias incluindo COPD.

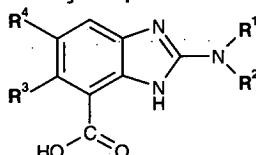


PI0613626-5

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**DERIVADOS DE BENZIMIDAZOL PARA TRATAMENTO DE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS**".

A presente invenção refere-se aos derivados de benzimidazol, a sua preparação e utilização como produtos farmacêuticos.

- 5 Em um aspecto, a invenção provê compostos da fórmula I



na forma livre ou sal, onde

R¹ é hidrogênio ou C₁-C₈-alquila;

- 10 R² é fenila substituída em uma posição por flúor e em outra posição por flúor, cloro ou C₁-C₈-alquila, e R³ e R⁴ são ambos hidrogênio;

- ou R² é fenila monossustituída por cloro ou fenila, e R³ e R⁴ são ambos hidrogênio; ou R² é fenila substituída em uma, duas ou três posições por halo, e um dentre R³ e R⁴ é hidrogênio, e outro dentre R³ e R⁴ é -SO₂-NH₂, C₁-C₈-alquiltio opcionalmente substituído por C₆-C₁₀-arila, C₁-C₈-alquilsulfonila opcionalmente substituída por C₆-C₁₀-arila, ou grupo heterocíclico com 5 ou 6 membros, contendo, pelo menos, um heteroátomo no anel selecionado dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre;

- 20 ou R² é fenila substituída em uma, duas ou três posições por halo, R³ é hidrogênio, e R⁴ é flúor;

- ou R² é um grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros, contendo, pelo menos, um heteroátomo no anel selecionado dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre, preferivelmente nitrogênio e oxigênio, R³ e R⁴ são, independentemente, hidrogênio, halo, ciano, hidróxi, nitro, carbóxi, aminocarbonila, C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-alquenila, C₁-C₈-alquinila, C₁-C₈-haloalquila, C₁-C₈-alquiltio opcionalmente substituído por C₆-C₁₀-arila, C₁-C₈-alquilsulfonila opcionalmente substituída por C₆-C₁₀-arila, C₁-C₈-alquilsulfonila opcionalmente substituída por C₆-C₁₀-arila, C₁-C₈-alcóxi, C₁-C₈-haloalcóxi, C₃-C₈-cicloalquila, C₃-C₈-cicloalquil-C₁-C₈-alquila, C₃-C₈-cicloalquil-óxi, -CO-NR⁵R⁶, -NH-SO₂R⁷, -NH-CO, -SO₂NH₂, ou grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros, contendo, pelo
- 30

menos, um heteroátomo no anel selecionado dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre,

ou R^3 e R^4 juntos formam um grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros contendo pelo menos um heteroátomo no anel selecionado dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre, e R^5 , R^6 e R^7 são independentemente hidrogênio ou C₁-C₈-alquila;

ou R^2 é C₁-C₈-alquila opcionalmente substituída por 5 ou 6 membros do grupo heterocíclico, contendo, pelo menos, um heteroátomo no anel selecionado dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre, R^3 e R^4 são, independentemente, hidrogênio, halo, ciano, hidróxi, nitro, carbóxi, aminocarbonila, C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-alquenila, C₁-C₈-alquinila, C₁-C₈-haloalquila, C₁-C₈-alquiltio opcionalmente substituído por C₆-C₁₀-arila, C₁-C₈-alquilsulfinila opcionalmente substituída por C₆-C₁₀-arila, C₁-C₈-alquilsulfonila opcionalmente substituída por C₆-C₁₀-arila, C₁-C₈-alcóxi, C₁-C₈-haloalcóxi, C₃-C₈-cicloalquila, C₃-C₈-cicloalquila-C₁-C₈-alquil, C₃-C₈-óxi-cicloalquila, -CO-NR⁵R⁶, -NH-SO₂R⁷, -NH-COH, -SO₂NH₂, ou grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros, contendo, pelo menos, um heteroátomo no anel selecionado dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre, ou R^3 e R^4 juntos formam um grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros contendo pelo menos um heteroátomo no anel selecionado dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre, e R^5 , R^6 e R^7 são independentemente hidrogênio ou C₁-C₈-alquila.

Termos usados no relatório tem os seguintes sentidos:

Por "opcionalmente substituído" entende-se que o grupo referido pode ser substituído em uma ou mais posições, preferivelmente uma ou duas posições, por qualquer uma ou qualquer combinação dos radicais descritos.

"C₁-C₈-alquila" como usado aqui denota alquila de cadeia reta ou ramificada contendo de um a oito átomos de carbono. Preferivelmente, C₁-C₈-alquila é C₁-C₄-alquila.

"C₂-C₈-alquenila" como usado aqui denota cadeias de hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada que contém de dois a oito átomos de carbono e uma ou mais ligações duplas carbono-carbono. Preferivelmente "C₂-C₈-alquenila" é "C₂-C₄-alquenila".

"C₂-C₈-alquinila" como usado aqui denota cadeias de hidrocarbonetos de cadeia reta ou ramificada que contém dois a oito átomos de carbono e uma ou mais ligações triplas carbono-carbono. Preferivelmente "C₂-C₈-alquinila" é "C₂-C₄-alquinila".

- 5 "C₃-C₈-cicloalquila" como usado aqui pode ser, por exemplo ciclopentila, ciclobutila, ciclopentila, metilciclopentila, ciclohexila, metilciclohexila, dimetilciclohexila, cicloheptila, bicicloheptila, ciclooctila e biciclooctila. Preferivelmente "C₃-C₈-cicloalquila" é "C₃-C₆-cicloalquila".

- 10 "C₃-C₈-cicloalquil-C₁-C₈-alquila" como usado aqui denota C₁-C₈-alquila como previamente definida, substituída por C₃-C₈-cicloalquila como previamente definido. Preferivelmente "C₃-C₈-cicloalquil-C₁-C₈-alquila" é "C₃-C₆-cicloalquil-C₁-C₄-alquila".

- 15 "C₁-C₈-alquiltio" como usado aqui denota C₁-C₈-alquila como previamente definido ligado a -S-. Preferivelmente "C₁-C₈-alquiltio" é "C₁-C₄-alquiltio".

"C₁-C₈-alquilsulfinila" como usado aqui denota C₁-C₈-alquila como previamente definido ligada a -S(=O)-. Preferivelmente "C₁-C₈-alquilsulfinila" é "C₁-C₄-alquilsulfinila".

- 20 "C₁-C₈-alquilsulfonila" como usado aqui denota C₁-C₈-alquila como previamente definido, ligado a -S(=O)₂-. Preferivelmente "C₁-C₈-alquilsulfonila" é "C₁-C₄-alquilsulfonila".

- 25 "C₆-C₁₀-arila" como usado aqui denota o grupo aromático monovalente carbocíclico que contém de seis a dez átomos de carbono e cada um pode ser, por exemplo, um grupo monocíclico como fenila ou um grupo bicíclico como naftila. Preferivelmente C₆-C₁₀-arila é C₆-C₈-arila, especialmente fenila.

- 30 "Halo" ou "halogênio" como usado aqui denota um elemento pertencente ao grupo 17 (anteriormente grupo VII) da Tabela Periódica de Elementos, cada, pode ser, por exemplo: flúor, cloro, bromo ou iodo. Preferivelmente halo ou halogênio é cloro ou flúor.

"Grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros contendo pelo menos um heteroátomo no anel selecionado dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre" co-

mo usado aqui pode ser, por exemplo pirrol, pirrolidina, pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, tiadiazol, isotiazol, oxadiazol, piridina, oxazol, isoxazol, pirazina, piridazina, pirimidina, piperazina, morfolino, triazina, oxazina, furanila ou tiazol. O grupo heterocíclico, que é preferivelmente aromático, é não substituído ou é substituído por halo, ciano, hidróxi, carbóxi, nitro, amido, C₆-C₁₀-arila, C₁-C₈-alquila, ou C₁-C₈-alcóxi opcionalmente substituído por aminocarbonila.

"C₃-C₈-cicloalquil-óxi " como usado aqui denota C₃-C₈-cicloalquila como previamente definida, ligada a um grupo óxi. Preferivelmente "C₃-C₈-cicloalquil-óxi " é "C₃-C₆-cicloalquil-óxi ".

"C₁-C₈-haloalquila" como usado aqui denota C₁-C₈-alquila como previamente definido substituída por um ou mais átomos de halogênio , preferivelmente um, dois ou três átomos de halogênio. Preferivelmente "C₁-C₈-haloalquila" é "C₁-C₄-haloalquila".

"C₁-C₈-alcóxi" como usado aqui denota alcóxi de cadeia reta ou ramificada possuindo de um a oito átomos de carbono. Preferivelmente, C₁-C₈-alcóxi é C₁-C₄-alcóxi.

"C₁-C₈-haloalcóxi" como usado aqui denota C₁-C₈-alcóxi como previamente definida substituída por um ou mais átomos de halogênio, preferivelmente um, dois ou três átomos de halogênio. Preferivelmente "C₁-C₈-haloalcóxi" é "C₁-C₄-haloalcóxi".

"Carbóxi-C₁-C₈-alcóxi" como usado aqui denota C₁-C₈-alcóxi como previamente definido, substituído por um ou mais grupos carbóxi, preferivelmente um ou dois grupos carbóxi . Preferivelmente "carbóxi-C₁-C₈-alcóxi" é "carbóxi-C₁-C₄-alcóxi".

"Aminocarbonila" como usado aqui denota amino fixado através do átomo de nitrogênio para o grupo carbonila

Em todo este relatório e nas reivindicações que seguem, salvo especificado em contrário, a palavra "incluir", ou variações como "incluir" ou "incluindo", serão entendidas para indicar a inclusão de um número inteiro declarado ou etapa ou grupo de números inteiros ou etapas mas não a exclusão de qualquer outro número inteiro ou etapas, ou grupo de números intei-

ros ou etapas.

Compostos preferidos incluem os de fórmula I em forma de sal ou livre, onde

R^1 é hidrogênio;

5 R^2 é fenila substituída em uma posição por flúor e em outra posição por flúor, cloro ou C_1 - C_8 -alquila, e R^3 e R^4 são ambos hidrogênio;

ou R^2 é fenila monossustituída por cloro ou fenila, e R^3 e R^4 são ambos hidrogênio;

10 ou R^2 é fenila substituída em uma, duas ou três posições por halo, e um dentre R^3 e R^4 é hidrogênio, e de outro dentre R^3 e R^4 é $-SO_2-NH_2$, C_1 - C_8 -alquiltio opcionalmente substituído por C_6 - C_{10} -arila, C_1 - C_8 -alquilsulfonila opcionalmente substituída por C_6 - C_{10} -arila, ou grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros, contendo, pelo menos, um heteroátomo no anel selecionado dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre;

15 ou R^2 é fenila substituída em uma, duas ou três posições por halo, R^3 é hidrogênio, e R^4 é flúor;

ou R^2 é um grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros, contendo, pelo menos, um heteroátomo no anel selecionado dentre nitrogênio e oxigênio, e R^3 e R^4 são ambos hidrogênio;

20 ou R^2 é C_1 - C_8 -alquila opcionalmente substituída por grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros, contendo, pelo menos, um heteroátomo no anel selecionado dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre, e R^3 e R^4 são, independentemente, hidrogênio ou halo.

25 Compostos adicionais preferidos incluindo os da fórmula I em forma livre ou sal, onde

R^1 é hidrogênio;

R^2 é fenila substituída em uma posição por flúor e em outra posição por flúor, cloro ou C_1 - C_4 -alquila, e R^3 e R^4 são ambos hidrogênio;

30 ou R^2 é fenila monossustituída por cloro ou fenila, e R^3 e R^4 são ambos hidrogênio;

ou R^2 é fenila substituída em uma, duas ou três posições por halo, e um dentre R^3 e R^4 é hidrogênio, e de outro dentre R^3 e R^4 é $-SO_2-NH_2$, C_1 -

C₄-alquiltio opcionalmente substituído por fenila, C₁-C₄-alquilsulfonila opcionalmente substituída por fenila, ou grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros, contendo, pelo menos, um heteroátomo no anel selecionado dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre;

5 ou R² é fenila substituída em uma, duas ou três posições por halo, R³ é hidrogênio, e R⁴ é flúor;

 ou R² é grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros, contendo, pelo menos, um heteroátomo no anel selecionado dentre nitrogênio e oxigênio, e R³ e R⁴ são ambos hidrogênio;

10 ou R² é C₁-C₄-alquila opcionalmente substituída por grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros, contendo, pelo menos, um oxigênio como o heteroátomo, e R³ e R⁴ são, independentemente, hidrogênio ou halo.

Compostos especialmente preferidos incluem os da fórmula I em forma livre ou de sal, onde

15 R¹ é hidrogênio;

 R² é fenila substituída em uma posição por flúor e em outra posição por flúor, cloro ou C₁-C₄-alquila, e R³ e R⁴ são ambos hidrogênio;

 ou R² é fenila monossustituída por cloro ou fenila, e R³ e R⁴ são ambos hidrogênio;

20 ou R² é fenila substituída em uma, duas ou três posições por halo, e um dentre R³ e R⁴ é hidrogênio, e de outro dentre R³ e R⁴ é -SO₂-NH₂, C₁-C₄-alquiltio opcionalmente substituído por fenila, C₁-C₄-alquilsulfonila opcionalmente substituída por fenila, ou grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros, contendo, pelo menos, um heteroátomo no anel selecionado dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre;

25 ou R² é fenila substituída em uma, duas ou três posições por halo, R³ é hidrogênio, e R⁴ é flúor;

30 ou R² é C₁-C₄-alquila opcionalmente substituída por grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros, contendo, pelo menos, um oxigênio como o heteroátomo, e R³ e R⁴ são, independentemente, hidrogênio ou halo.

Os compostos representados pela fórmula I podem formar sais de adição de ácido, particularmente sais de adição de ácido farmacologicamente

aceitáveis.

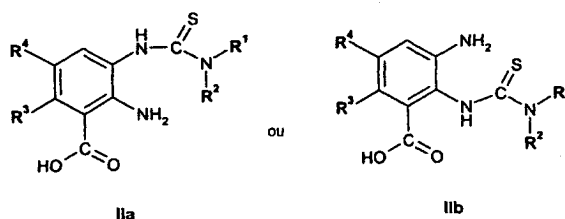
Sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis do composto da fórmula I incluem os de ácidos inorgânicos, por exemplo ácidos halídricos tais como ácido fluorídrico, ácido clorídrico, ácido bromídrico ou ácido iodídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; e ácidos orgânicos, por exemplo ácidos alifáticos monocarboxílicos como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoracético, ácido propiônico e ácido butírico, ácidos hidróxi-alifáticos tais como ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico ou ácido málico, ácidos dicarboxílicos tais como ácidos maleico ou ácido succínico, ácidos carboxílicos aromáticos tais como ácido benzóico, ácido p-cloro benzóico, ácido difenilacético ou ácido trifenilacético, ácidos hidróxi-aromáticos como ácido o-hidróxi-benzóico, ácido p-hidróxi-benzóico, ácido 1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico ou ácido 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico, e ácidos sulfônicos tais como ácido metanossulfônico ou ácido benzenossulfônico. Esses sais podem ser preparados de compostos da fórmula I por procedimentos de formação de sal conhecidos.

Compostos da fórmula I que contêm grupos ácidos, por exemplo carboxila, grupos, são também capazes de formar sal com bases, em particular bases farmacêuticamente aceitáveis como as bem-conhecidas na arte; tais sais apropriados incluem sais metálicos, particularmente sais de metal alcalino ou de metal alcalino-terroso, como sais de sódio, potássio, magnésio ou cálcio, ou sais com amônia ou aminas orgânicas farmacêuticamente aceitáveis ou bases heterocíclicas como etanolaminas, benzilaminas ou piridina. Esses sais podem ser preparados de compostos da fórmula I por procedimentos de formação de sal conhecidos.

Específicos compostos especialmente preferidos da invenção são aqui descritos nos exemplos a seguir.

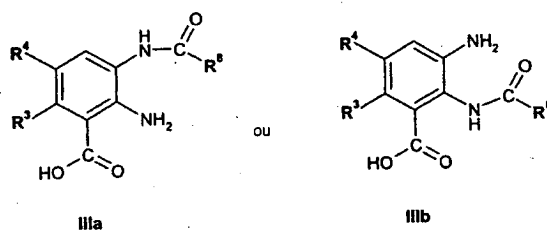
A invenção também provê processos para preparação de compostos da fórmula I que compreendem

(i) (A) para a preparação de compostos da fórmula I, ciclizar um composto da fórmula IIa ou IIb nos casos opcionalmente na forma protegida

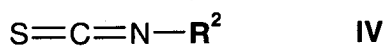


onde R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 são como previamente definidos; e desproteger onde necessário;

(B) para a preparação de compostos da fórmula I onde R^1 é hidrogênio, reagir um composto da fórmula IIa ou IIb nos casos opcionalmente na
5 forma protegida



onde R^3 e R^4 são como previamente definidos e R^8 é C_1 - C_4 -alquila, com um composto da fórmula IV



onde R^2 é como previamente definido na presença de um agente de
10 copulação, e desproteger onde necessário; ou

(C) para preparação de compostos da fórmula I onde pelo menos um de R^3 e R^4 é C_1 - C_8 -alquilsulfonila ou C_1 - C_8 -alquilsulfonila nos casos opcionalmente substituídos por C_6 - C_{10} -arila, oxidar um composto da fórmula I onde R^1 e R^2 são como previamente definidos, e pelo menos um dentre R^3 e
15 R^4 como previamente definido é C_1 - C_8 -alquiltio opcionalmente substituído por C_6 - C_{10} -arila, ou uma forma protegida do mesmo, e desprotegido onde necessário; e

(ii) recuperar o produto em forma livre ou sal.

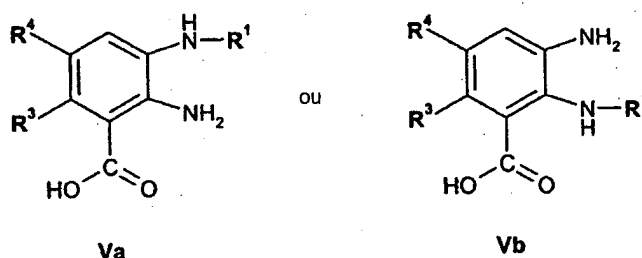
A variante do processo (A) pode ser efetuada utilizando processos
20 conhecidos de ciclar as aminofenil-tiouréias para forma benzoimidazóis ou analogamente como descrito nos exemplos a seguir. A reação é convenientemente realizada em um solvente orgânico, por exemplo etanol ou acetonitrila na presença de um agente de copulação, por exemplo cloridrato de 1-(-

3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida (também conhecido como cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida ou EDCI). A reação é realizada em uma elevada temperatura, por exemplo entre 70° C e 120° C, mas convenientemente em cerca de 80° C ou temperatura de refluxo.

- 5 A variante do processo (B) pode ser efetuada utilizando processos conhecidos de condensação de diaminas aromáticas com tioisocianatos, ou analogamente como descrito nos exemplos a seguir. O agente de copulação é preferivelmente cloridrato de 1-(-3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida (também conhecido como cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-
10 etilcarbodiimida ou EDCI). A reação é convenientemente realizada em um solvente orgânico, por exemplo acetonitrila. As temperaturas adequadas de reação são de 10° C a 40° C, por exemplo temperatura ambiente.

- A variante do processo (C) pode ser efetuada utilizando processos conhecidos de oxidação de grupos sulfanila para formar grupos sulfinila ou sulfonila, ou analogamente por exemplo como descrito nos exemplos a seguir. O agente oxidante usado preferivelmente é o ácido perbenzóico, especialmente ácido meta cloro-per-benzóico, por exemplo ácido 3-cloro-benzenocarboperoxóico. A reação é convenientemente realizada em um solvente orgânico como diclorometano. A temperatura de reação pode ser, por
20 exemplo, de 5 a 25 °C, preferivelmente em cerca de 15 °C.

Compostos da fórmula IIa ou IIb podem ser preparados pela reação de um composto da fórmula Va ou Vb respectivamente



- onde R¹, R³ e R⁴ são como previamente definidos, com o composto da fórmula IV onde R² é como previamente definido usando conhecidos métodos de condensação de diaminas aromáticas com tioisocianatos, ou analogamente como descritos nos exemplos a seguir. A reação é convenientemente realizada em um solvente orgânico, por exemplo etanol . As tempera-
25

turas adequadas de reação são de 10° C a 40° C, por exemplo temperatura ambiente.

Compostos da fórmula IIIa ou IIIb são conhecidos ou podem ser preparados pela reação correspondente de nitro-fenilamina com o agente redutor apropriado.

Compostos da fórmula IV são conhecidos ou podem ser preparados por procedimentos conhecidos.

Compostos de fórmula Va ou Vb são conhecidos ou podem ser preparados pela correspondente reação de nitro-fenilamina com um apropriado agente redutor.

Onde a referência aqui feita é para grupos funcionais protegidos ou para grupos protetores, os grupos protegidos podem ser escolhidos em conformidade com a natureza do grupo funcional, por exemplo como descrito em Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene e P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons Inc, Terceira Edição, 1999, cuja referência também descreve procedimentos apropriados de substituição de grupos de proteção por hidrogênio.

Compostos da fórmula I na forma livre podem ser convertidos em forma de sal, e vice-versa, em uma maneira convencional. Os compostos em forma livre ou sal podem ser obtidos na forma de hidratos ou solvatos contendo um solvente usado para cristalização. Compostos da fórmula I podem ser recuperados de misturas de reação e purificados de maneira convencional. Isômeros, como enantiômeros, podem ser obtidos de maneira convencional, por exemplo por cristalização fracionada ou síntese assimétrica de materiais de partida correspondentemente assimetricamente substituídos, por exemplo opticamente ativos.

Compostos da fórmula I em forma livre ou de sal farmacologicamente aceitável, referidos alternativamente a seguir como agentes da invenção, são úteis como fármacos. Consequentemente a invenção também provê o composto da fórmula I em forma livre ou de sal farmacologicamente aceitável para uso farmacêutico. Os agentes da invenção agem como receptores de CXCR2 dos antagonistas, inibindo, assim, a infiltração e ativação de células

inflamatórias, em particular neutrófilos, monócitos e Células CD8+ T e mediadores envolvidos na doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD). Os agentes da invenção então proporcionam alívio sintomático e redução da progressão da doença.

5 As vias aéreas do indivíduo com COPD exibem uma resposta inflamatória que é predominantemente neutrofílica. Quando as vias aéreas são expostas a macrófagos da fumaça de cigarro, Células CD8+ T e células epiteliais são ativadas e liberam mediadores pró-inflamatórios, oxidantes, citocinas e fatores quimiotáticos neutrofílicos, IL-8, GRO α , ENA-78 e leucotrienos. IL-8, GRO α e ENA-78 são quimioatraentes seletivos de neutrófilos. Em neutrófilos humanos, IL-8 liga dois receptores distintos com afinidade similar, CXCR1 e CXCR2. Quimioquinas intimamente relacionadas incluindo GRO α , β , γ , NAP-2 e ENA-78 ligam somente ao CXCR2. Inibindo o recrutamento de neutrófilos é, então, uma estratégia terapêutica reconhecida de tratamento de várias doenças pulmonares. O bloqueio da ligação de IL-8, GRO α e ENA-78 para o receptor de quimioquina CXCR2 pode proporcionar efeitos benéficos nos pacientes com COPD por supressão de infiltração e ativação das células inflamatórias chaves, reduzindo assim dano residual subsequente, secreção de muco, obstrução do fluxo de ar e progressão da doença.

20 As propriedades inibidoras de quimioquinas IL-8 e GRO α dos agentes da invenção podem ser demonstradas nas seguintes análises:

TESTE DE LIGAÇÃO DE RECEPTOR

[¹²⁵I] IL-8 (recombinante humano) foi obtido da Amersham Pharmacia Biotech., com a atividade específica de 2000 Ci/mmols. Todos os outros produtos químicos foram de grau analítico. O receptor de CXCR2 recombinante humano expressado nas células do ovário do hamsters chinês (CHO-K1) foi adquirido de Euroscreen. As membranas do ovário do hamster chinês foram preparadas de acordo com o protocolo fornecido pelo Euroscreen. A membrana de concentração de proteínas foi determinada usando um dosador de proteínas Bio-Rad. Testes foram realizadas em um formato de micro placa de 96 cavidades de acordo com os métodos descritos em White, et al., *J Biol Chem.*, 1998, 273, 10095). Cada mistura de reação continha 0,05 mg/ml da

membrana de proteína CXCR2 em 20 mM Bis-Tris-propano, pH 8,0, contendo 1,2 mM MgSO₄, 0,1 mM EDTA, 25 mM NaCl e 0,03% CHAPS. Em adição, o composto do interesse foi adicionado ao que tinha sido pré-dissolvido em dimetilsulfóxido (DMSO) de modo a atingir a concentração final entre 10
 5 μ M e 0,0005 μ M (concentração final do DMSO 2 % (v/v)). A ligação foi iniciada pela adição de 0,02 nM ¹²⁵I-IL-8. Após duas horas na temperatura ambiente a placa foi coletada utilizando um coletor de 96 cavidades Breell® na placa do filtro de fibra de vidro (GF/c) bloqueado com 1% Polietilenoimina + 0,5% BSA e lavado três vezes com 25 mM NaCl, 10 mM TrisHCl, 1 mM Mg-
 10 SO₄, 0,5 mM EDTA, 0,03% CHAPS, pH 7,4. O filtro foi seco a 50°C durante a noite. Backseal foi então aplicado na placa e 50 μ l de fluido de cintilação líquido adicionado. As contagens foram calculadas no contador de cintilação Packard Topcount®.

15 TESTE DE LIGAÇÃO DO [³⁵S]-GTP γ S PARA RECEPTOR CXCR2 HUMANO UTILIZANDO TECNOLOGIA SPA

[³⁵S]-GTP γ S (com a atividade específica de 1082 Ci/mmol) e contas de cintilação de proximidade de tolueno poli vinílico aglutinina de gérmen de trigo foram compradas de Amersham Pharmacia Biotech. As membranas da célula do ovário do hamster chinês (CHO-K1) expressando receptores de
 20 CXCR2 humano foram compradas de Biosignal Packard Inc. Todos os outros produtos químicos foram de grau analítico. Microplacas Optiplate® de 96 cavidades de superfície de não ligação branca foram obtidas de Packard. O IL-8 recombinante humano foi sintetizado, clonado e expressado em *Escherichia coli* como descrito previamente (Lindley I, et al., Proc. Natl. Acad.
 25 Sci., 1988, 85(23):9199).

O teste foi realizado em duplicata na microplaca Optiplate® de 96 cavidades no volume final de 250 μ l por cavidade. Compostos foram diluídos em DMSO (0,5% concentração final) e incubados em tampão 20 mM HEPES pH 7,4 contendo 10 mM MgCl₂, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA mais 100 nM IL-
 30 8, 50 μ M GDP e 500 pM [³⁵S]GTP γ S por cavidade. Contas de SPA (1 mg/cavidade de concentração final) foram pré-misturadas com as membranas (10 μ g/cavidade de concentração final) no tampão de teste: tampão 20

mM HEPES pH 7,4 contendo 10 mM MgCl₂, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA. A mistura da membrana de contas foi então adicionada a cada cavidade, placas foram seladas e incubadas à temperatura ambiente por 60 minutos. Após este período a placa foi centrifugada e imediatamente lida no contador de cintilação Packard TopCount®, programa [³⁵S dpm] durante 1 min/cavidade. Os dados foram expressos como a % de resposta a 100 nM IL-8 basal menos.

TESTE DE QUIMIOTAXIA

As propriedades inibidoras in vitro desses compostos são determinadas no teste de quimiotaxia de neutrófilos. Os testes foram realizados em um formato de placa de 96 cavidades de acordo com o método previamente publicado (Frevert C W, et al., *J Immunolog. Methods*, 1998, 213, 41). Câmaras quimiotáticas de 96 cavidades de 5 µm foram obtidas de Neuro Probe, todos os tampões de células foram obtidos de Invitrogen Paisley, UK, dextrano -T500 e meio de centrifugação de gradiente de densidade Ficoll-Paque Plus® foram adquiridos de Pharmacia Biotech Buckinghamshire, UK. O corante Calcein-AM foi obtido de Molecular Probes. Neutrófilos foram isolados como previamente descrito (Haslett, C., et al. *Am J Path.*, 1985, 119:101). Sangue total citrado foi misturado com 4% (w/v) dextrano -T500 e deixado permanecer no gelo por 30 minutos para remover eritrócitos. Granulócitos (PMN) foram separados das células mononucleares do sangue periférico colocando 15 ml de suspensão celular sobre 15 ml de gradiente de densidade Ficoll-Paque PLUS e centrifugado a 250 xg durante 25 minutos. Após a centrifugação qualquer contaminação de eritrócitos por pélete de PMN foi removida por lise de choque hipotônico utilizando 10 ml de água estéril isenta de endotoxina resfriada por gelo, durante 50 segundos e neutralizada com 10 ml de solução salina tamponada com fosfato 2x fria. Neutrófilos isolados (1×10^7) foram então classificados com o fluorocromo calceína -AM (5 µg) em um volume total de 1 ml e incubados durante 30 minutos a 37°C. As células classificadas foram lavadas com RPMI sem fenol vermelho + 0,1% albumina sérica bovina, antes de serem usadas as células foram contadas e ajustadas para a concentração final de 5×10^6 células /ml. Os neutrófilos classificados

foram então misturados com compostos de teste (0,001 – 1000 nM) diluídos em DMSO (0,1% concentração final) e incubados durante 10 minutos à temperatura ambiente. Os quimioatraentes (29 µl) são colocados na parte inferior da câmara quimiotática de 96 cavidades na concentração entre (0,1 – 5 nM). O filtro de polycarbonato (5 µm) foi revestido na placa, e as células (25 µl) foram carregadas no topo do filtro. As células foram deixadas migrar durante 90 minutos a 37° C em uma incubadora úmida com 5% CO₂. No final do período de incubação, as células migradas foram quantificadas utilizando uma leitora de placa fluorescente de múltiplas cavidades (Fluoroskan II®, Labsystems) a 485 nm de excitação e 538 nm de emissão. Cada composto é testado em quadrupeto utilizando quatro doadores diferentes. Células de controle positivo, isto é as células que não foram tratadas com o composto, foram adicionadas à cavidade de fundo. Essas representam a resposta quimiotática máxima dessas células. Células de controle negativo, isto é aquelas que não foram estimuladas por um quimioatraente, foram adicionadas à câmara de fundo. A diferença entre o controle positivo e o controle negativo representa a atividade quimiotática das células.

Com relação à sua inibição do CXCR2, agentes da invenção são utilizáveis no tratamento de condições mediadas por CXCR2, por exemplo, condições inflamatórias ou alérgicas, particularmente obstrução pulmonar crônica das vias aéreas ou doença pulmonar (COPD, COAD ou COLD), incluindo bronquite crônica ou dispnéia associada aos mesmos, enfisema, e asma grave. O tratamento de acordo com a invenção pode ser sintomático ou profilático.

A eficácia profilática no tratamento de bronquites crônicas ou COPD será evidenciada pela frequência reduzida ou severidade, irá proporcionar um alívio sintomático e redução da progressão da doença, melhoria na função pulmonar. Isso ainda pode ser evidenciado por redução da necessidade de outra terapia sintomática, isto é terapia de ou destinados a restringir ou por abortar o ataque sintomático, quando ele ocorrer, por exemplo antiinflamatório (por exemplo corticosteróide) ou broncodilatador.

Outras doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias aéreas e condi-

ções nas quais a presente invenção é aplicável incluem: lesão pulmonar aguda (ALI), síndrome da dificuldade respiratória aguda/adulta (ARDS), fibrose pulmonar idiopática, fibróide pulmonar, hiperresponsividade das vias aéreas, dispnéia, fibrose pulmonar, inflamação alérgica das vias aéreas, doença das vias aéreas pequenas, carcinoma pulmonar, síndrome torácica aguda em pacientes com doença falciforme e hipertensão pulmonar, bem como a exacerbação da hiperreatividade das vias aéreas a outra terapia com fármacos, em particular outra terapia com fármacos inaláveis. A invenção também é aplicada ao tratamento de bronquite de qualquer tipo ou origem, incluindo, por exemplo, aguda, araquídica, catarral, crupe, bronquite crônica ou fínóide. Outras doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias aéreas em que a presente invenção é aplicável, incluem: pneumoconiose (uma doença dos pulmões inflamatória, comumente ocupacional, , frequentemente acompanhada por obstrução das vias aéreas, se crônica ou aguda, e ocasionada por repetida inalação de poeiras) de qualquer tipo ou origem, incluindo, por exemplo: aluminose, antracose, asbestose, calicose, ptilose, siderose, silicose, tabacose e bissinose.

Agentes da invenção são também úteis para tratamento de infecções respiratórias virais, que agravam as condições crônicas subjacentes como asma, bronquite crônica, COPD, otite média, e sinusite. A infecção respiratória viral tratada pode ser associada com uma secundária infecção bacteriana, como otite média, sinusite ou pneumonia.

Agentes da invenção são também utilizáveis no tratamento de condições inflamatórias da pele, por exemplo psoríase, dermatite atópica, lupus eritematoso, e outras condições inflamatórias ou alérgicas da pele.

Agentes da invenção também podem ser usados no tratamento de outras doenças e condições, em particular doenças ou condições que têm um componente inflamatório, por exemplo: doenças que afetam o nariz, incluindo rinite alérgica, por exemplo rinite atrófica, crônica, ou sazonal, condições inflamatórias do trato gastrointestinal, por exemplo doença inflamatória intestinal como colite ulcerativa e Doença de Crohn, doenças dos ossos e articulações, incluindo artrite reumatóide, artrite psoriática, e outras doenças

como aterosclerose, esclerose múltipla, e rejeição a aloenxertos aguda e crônica por exemplo após transplante de coração, rins, fígado, pulmão ou medula óssea.

5 Agentes da invenção também são úteis no tratamento de choque endotóxico, glomerulonefrite, isquemia cerebral e cardíaca, mal de Alzheimer, fibrose cística, infecções virais e as exacerbações que lhe são associadas, síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) esclerose múltipla (MS), (gastrite associada a *Helicobacter pylori*, e cânceres, particularmente o crescimento de câncer do ovário.

10 Agentes da invenção também são úteis para tratamento de sintomas causados por infecção viral em humanos que é causada pelo rinovírus humano, outros enterovírus, coronavírus, herpesvírus, vírus da influenza, vírus da parainfluenza, vírus sincicial respiratório ou um adenovírus.

15 A eficácia do agente da invenção na inibição das condições inflamatórias, por exemplo em doenças nas vias aéreas inflamatórias, pode ser demonstrada em um modelo animal, por exemplo rato ou coelho, da inflamação das vias aéreas ou outras condições inflamatórias, por exemplo, como descritas por Wada et al, *J. Exp. Med* (1994) 180:1135-40; Sekido et al, *Nature* (1993) 365:654-57; Modelska et al., *Am. J. Respir. Crit. Care. Med* (1999) 160:1450-56; e Laffon et al (1999) *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 20 160:1443-49.

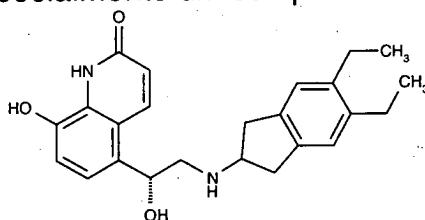
Os agentes da invenção também são úteis como agentes co-terapêuticos para uso na combinação com outras substâncias dos fármacos como: substâncias antiinflamatórias, broncodilatadoras, anti-histamínicas ou 25 antitosse, particularmente no tratamento de doenças nas vias aéreas inflamatórias ou obstrutivas tais como as mencionadas previamente, por exemplo como potenciadores de atividade terapêutica desses fármacos ou como um meio de exigir a dosagem requerida ou potenciais efeitos colaterais destes fármacos. Um agente da invenção pode ser misturado com outra substância do medicamento e fixado na composição farmacêutica ou pode ser 30 administrado separadamente, antes, simultaneamente com ou depois de outra substância do fármaco. Consequentemente a invenção inclui uma

combinação do agente da invenção, como previamente descrito com uma substância antiinflamatória, broncodilatadora, anti-histamínica ou antitosse, referido agente da invenção e referida substância do fármaco sendo composições farmacêuticas iguais ou diferentes.

- 5 Os fármacos antiinflamatórios apropriados, incluindo esteróides, em particular glucocorticosteróides tais como budesonida, dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, ciclesonida ou fuorato de mometasona, ou esteróides descritos em WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (especialmente os dos exemplos: 3, 11, 14, 17,
10 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 e 101), WO 03/35668, WO 03/48181, WO 03/62259, WO 03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827 e WO 04/66920; receptores de agonistas de glucocorticóides não esteroidais, tais como os descritos em DE 10261874, WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO 03/104195, WO 03/101932,
15 WO 04/05229, WO 04/18429, WO 04/19935 e WO 04/26248; antagonistas de LTB₄ como BIIL 284, CP-195543, DPC11870, LTB₄ etanol amida, LY 293111, LY 255283, CGS025019C, CP-195543, ONO-4057, SB 209247, SC-53228 e os descritos em US 5451700; antagonistas de LTD₄ como incluindo montelucaste, pranlucaste, zafirlucaste, accolato, SR2640, Wy-48,252,
20 ICI 198615, MK-571, LY-171883, Ro 24-5913 e L-648051; PDE4 inibidores como cilomilaste (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilaste (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofillina (Almirall Prodesfarma), PD189659 / PD168787 (Parke-davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene),
25 VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), e os descritos em WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 03/39544, WO 04/000814, WO 04/000839, WO 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO
30 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607 e WO 04/037805; A_{2A} agonistas como os descritos em 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,
 5 WO 01/60835, WO 01/94368, WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462, e WO 03/086408; e antagonistas de A_{2B} como os descritos em WO 02/42298.

Os fármacos broncodilatadores apropriados incluem agentes anticolinérgicos ou antimuscarínicos, em particular brometo de ipatrópio, brometo de oxitrópio, sais de tiotrópio e CHF 4226 (Chiesi), e glicopirrolato, mas também aqueles descritos em EP 424021, US 3714357, US 5171744, WO
 10 01/04118, WO 02/00652, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/33495, WO 03/53966, WO 03/87094, WO 04/018422 e WO 04/05285; e beta-2 agonistas de adrenoceptores como albuterol (salbutamol), metaprote-renol, terbutalina, salmeterol, fenoterol, procaterol, e especialmente, formoterol, carmoterol e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, e compos-
 15 tos (em forma livre, de sal ou de solvato) da fórmula I de WO 00/75114, cujo documento é incorporado aqui por referência, preferivelmente compostos dos seus exemplos, especialmente um composto da fórmula



20 e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, bem como compostos (em forma livre, de sal ou de solvato) da fórmula I de WO 04/16601, e também compostos de EP 1440966, JP 05025045, WO 93/18007, WO 99/64035, US 2002/0055651, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, WO 02/ 70490, WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539,
 25 WO 03/91204, WO 03/99764, WO 04/16578, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412, WO 04/37768, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618 WO 04/46083 , WO 04/80964, EP1460064, WO 04/087142, WO 04/089892, EP 01477167, US 2004/0242622, US 2004/0229904, WO 04/108675, WO 04/108676, WO 05/033121, WO

05/040103 e WO 05/044787.

Os fármacos broncodilatadores e antiinflamatórios duais incluem agonista de beta-2 adrenoceptor/ antagonistas muscarínicos duais, como os descritos em US 2004/0167167, WO 04/74246 e WO 04/74812.

- 5 As substâncias de fármacos anti-histamínicos apropriados incluem cloridrato de cetirizina, acetaminofeno, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenilhidramina e cloridrato de fexofenadina, activastina, astemizol, azelastina; epinastina; ebastina, mizolastina e tefenadina bem como as descritas em JP 2004107299, WO 03/099807 e WO
10 04/026841.

- Combinações de agentes da invenção e agentes anticolinérgicos ou antimuscarínicos, esteróides, beta-2 agonistas, inibidores de PDE4, agonistas de receptores de dopamina, antagonistas de LTD4 ou antagonistas de LTB4 podem também ser usadas. Outras combinações úteis dos agentes da
15 invenção com fármacos antiinflamatórios são aqueles com outras antagonistas de receptores da quimioquina, por exemplo CCR-1, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 e CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, particularmente antagonistas de CCR-5 como antagonistas SC-351125, SCH-55700 e SCH-D de Schering-Plough, antagonistas de Ta-
20 keda como cloreto de N-[[4-[[[6,7-dihidro-2-(4-metilfenil)-5H-benzociclohepteno-8-il]carbonil] amino]fenil]-metil]-tetrahydro-N,N-dimetil-2H-piran-4- amônio (TAK-770), antagonistas de CCR-5 descritos em US 6166037 (particularmente as reivindicações 18 e 19), WO 0066558 (particularmente a reivindicação 8), WO 0066559 (particularmente a reivindicação
25 9), WO 04/018425 e WO 04/026873.

- De acordo com o acima, a invenção também provê um método de tratamento para a condição mediada por CXCR2, por exemplo uma condição inflamatória ou alérgica, particularmente uma doença das vias aéreas inflamatória ou obstrutiva, a qual inclui a administração ao indivíduo, particularmente indivíduo humano, em necessidade de uma quantidade efetiva do
30 composto da fórmula I em uma forma livre ou de sal farmaceuticamente aceitável como previamente descrito. Em outro aspecto a invenção provê o

uso do composto da fórmula I, em forma livre ou de sal farmaceuticamente aceitável, como previamente descrito para a fabricação de uma medicação para o tratamento da condição mediada por CXCR2, por exemplo, uma condição inflamatória ou alérgica, particularmente uma doença inflamatória ou obstrutiva das vias aéreas.

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

Em outro aspecto, a invenção também provê uma composição farmacêutica compreendendo como princípio ativo o composto da fórmula I em forma livre ou de sal farmaceuticamente aceitável, opcionalmente junto com um diluente farmaceuticamente aceitável ou veículo para o mesmo. A composição pode conter um agente co-terapêutico como um fármaco broncodilatador antiinflamatório ou anti-histamínico como previamente descrito. Tais composições podem ser preparadas utilizando diluentes ou excipientes convencionais e técnicas conhecidas na arte galênica. Assim as formas de dosagem oral podem incluir comprimidos e cápsulas. Formulações para a administração tópica podem tomar a forma de cremes, pomadas, géis ou sistemas de distribuição transdérmicos, por exemplo adesivos curativos. Composições para inalação podem incluir aerossol e outras formulações atomizáveis ou formulações de pó seco.

Quando uma composição inclui uma formulação de aerossol, ela preferivelmente contém, por exemplo, um propelente de hidro-flúor-alcano (HFA) como HFA134a ou HFA227 ou uma mistura dos mesmos, e pode conter um ou mais co-solventes conhecidos na técnica, como etanol (até 20% em peso), e/ou um ou mais tensoativos como ácido oléico ou trioleato de sorbitano, e/ou um ou mais agentes de volume como lactose. Quando a composição inclui uma formulação de pó seco, ela preferivelmente contém,

por exemplo, o composto da fórmula I contendo uma partícula de até 10 microns de diâmetro, opcionalmente junto com um diluente ou veículo, como lactose, da distribuição de tamanho desejado da partícula e um composto que ajuda a proteger contra deterioração do desempenho do produto devido

5 à umidade, como estearato de magnésio por exemplo 0,05 até 1,5%. Quando a composição compreende uma formulação nebulizadora, ela preferivelmente contém, por exemplo, o composto da fórmula I dissolvido, ou colocado em suspensão, em um veículo contendo água, um co-solvente como etanol ou propileno glicol e um estabilizador, que pode ser um tensoativo.

10 A invenção (A) inclui um agente da invenção em forma inalável, por exemplo em um aerossol ou outra composição atomizável ou partículas inaláveis, por exemplo forma micronizada, (B) um medicamento inalável incluindo um agente da invenção em forma inalável; (C) um produto farmacêutico compreendendo este tal agente da invenção em forma inalável em associação com um dispositivo de inalação; e (D) um dispositivo de inalação con-

15 tendo um agente da invenção em forma inalável.

As dosagens dos agentes da invenção empregados na prática da presente invenção irão, como evidente, variar dependendo, por exemplo, na condição especial a ser tratada, o efeito desejado e o modo de administração. Em geral, as dosagens diárias apropriadas para administração por inalação são da ordem de 0,01 a 1 mg/kg por dia, enquanto, para administração oral, as doses diárias adequadas são da ordem de 0,005 a 100 mg/kg do peso total do corpo. O regime de dosagem parenteral diário irá, preferivelmente, ser cerca de 0,001 a cerca de 80 mg/kg do peso total do corpo. O

20 regime diário de dosagem tópica será, preferivelmente, de 0,1 mg a 150 mg,

25 administrado um a quatro, preferivelmente duas ou três, vezes ao dia.

A invenção é ilustrada pelos seguintes exemplos.

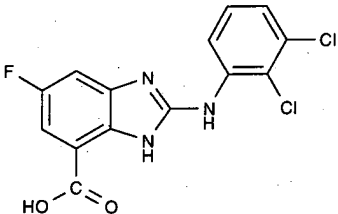
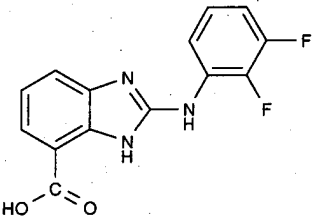
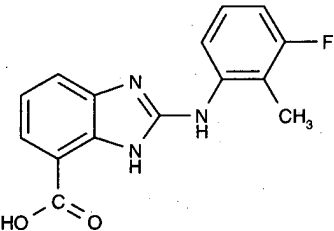
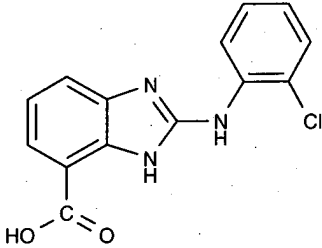
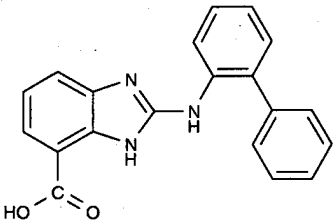
São usadas as seguintes abreviaturas::

RT	temperatura ambiente
30 aq.	aquoso
DMSO	dimetilsulfóxido
THF	tetrahidrofurano

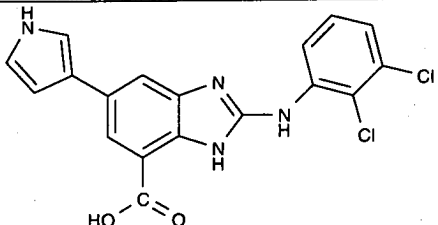
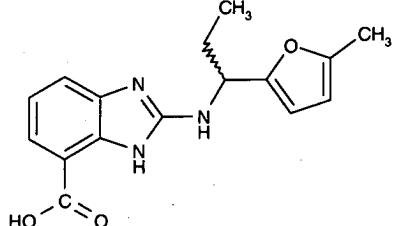
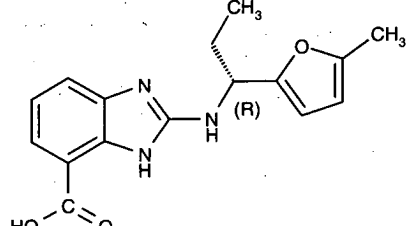
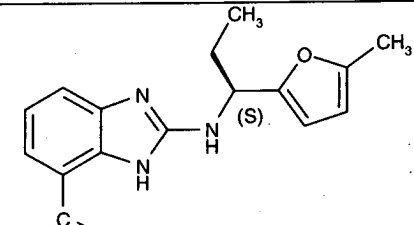
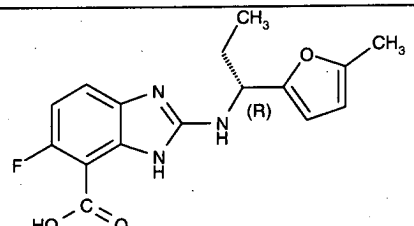
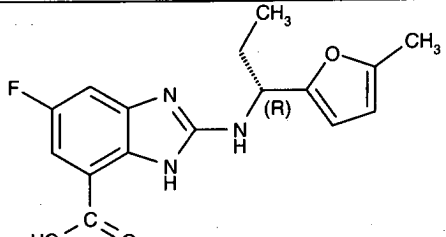
EXEMPLOS

Os compostos especialmente preferidos da fórmula I são mostrados na Tabela I abaixo, os métodos de preparação sendo descritos a seguir. Todos os compostos são sais de ácido trifluoroacético. A tabela também mostra dados de espectrometria de massa caracterizantes.

TABELA I

Ex	Estrutura	MH+	Ki ou Kb (μ M)
1		340	0,2
2		289	-
3		285	0,8
4		288	-
5		329	1,2

Ex	Estrutura	MH+	Ki ou Kb (μM)
6		-	-
7		-	-
8		-	-
9		-	-
10		388	1,5
11		-	-
12		402	1,8

Ex	Estrutura	MH+	Ki ou Kb (μ M)
13		387	-
14		-	-
15		-	-
16		-	-
17		-	-
18		-	-

Ex	Estrutura	MH+	Ki ou Kb (μM)
19		-	-
20		-	-
21		-	-
22		-	-

Os dados K_i e K_b são determinados na ligação de receptor acima mencionado e testes de ligação de $[^{35}\text{S}]\text{-GTP}\gamma\text{S}$ respectivamente.

Especificidade de LC: Os tempos de retenção (R_t) são obtidos em um sistema Waters HPLC alliance-HT com uma coluna Xterra MS C18 50/4,6 5 μm aplicando um gradiente H_2O (+0,1% ácido fórmico) / CH_3CN (+0,1% ácido fórmico) 95/5 até 0/100 durante 4 minutos e 1,8 mL/minuto como fluxo de solvente e 40°C de temperatura do forno.

EXEMPLO 1

10 ÁCIDO 2-(2,3-DICLORO-FENILAMINA)-6-FLÚOR-3H-BENZOIMIDAZOL -4-CARBOXÍLICO

(a) Éster metílico de ácido 2-amino-5-flúor- benzóico A uma solução

de ácido 2-amino-5-flúor- benzóico (1 g) em 30 mL de THF/MeOH (2:1) é cuidadosamente adicionado em RT a solução 2M de trimetilsilildiazometano (3,4 mL). A mistura obtida pela reação é agitada por três horas em RT. A reação é resfriada bruscamente por adição de algumas gotas de AcOH e diluída com EtOAc. A fase orgânica obtida é lavada com (6N) NaOH aq., salmoura e H₂O, secada sobre MgSO₄, filtrada e o solvente é evaporado sob vácuo para dar o produto desejado.

(b) Éster metílico de ácido 2-acetilamino-5-flúor-3-nitro- benzóico: 2 Éster metílico de ácido amino-5-flúor- benzóico (866 mg) é dissolvido em anidrido acético (4,8mL) e agitado por quatro horas. A mistura do anidrido acético, ácido acético e HNO₃ 60% é cuidadosamente adicionada para a solução em RT e a mistura obtida pela reação é agitada em RT por 16 horas. A reação é resfriada bruscamente e neutralizada a pH 6-7 com NaOH aq. 6N e extraída com EtOAc. A camada orgânica obtida é lavada com salmoura, H₂O, secada sobre MgSO₄ e o solvente é evaporado. O óleo resultante adsorvido em sorbente isolute® é purificado por cromatografia *instantânea* em sílica-gel eluindo com hexano: acetato de etila 2:1 para dar o composto titular (LC/MS, >90% pureza (254 nm), R_t=2,57).

(c) Éster metílico de ácido 2-acetilamino-3-amino-5-flúor- benzóico: A uma solução de éster metílico de ácido 2-acetilamino-5-flúor-3-nitro-benzóico (145 mg) em MeOH (15 mL) é adicionado raney-Ni e a mistura obtida pela reação é agitada sob uma atmosfera de H₂. Após cinco horas, a reação é parada, a mistura obtida é filtrada e o solvente é evaporado sob vácuo para dar o composto titular.

(d) Éster metílico de ácido 2-(2,3-dicloro-fenilamino)-6-flúor-3H-benzoimidazol -4-carboxílico:

A uma solução de éster metílico de ácido 2-acetilamino-3-amino-5-flúor-benzóico (63 mg) em acetonitrila (1,5 mL) são adicionados isotiocianato de 2,3-diclorofenila (48 µL) e cloridrato de N-(3-dimetil-aminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI, 81 mg). A mistura obtida pela reação é agitada em RT por 16 horas. O solvente é evaporado, o resíduo obtido é dissolvido em CH₂Cl₂, a camada orgânica obtida é lavada com salmoura, H₂O, secada so-

bre MgSO_4 , filtrada e o solvente é evaporado. 50 mg deste sólido bruto são purificados por cromatografia RP-C18 eluindo com gradiente de H_2O (+0,1% ácido trifluoroacético): acetonitrila (+0,1% ácido trifluoroacético) (75:25 a 30:70 durante quinze minutos) para dar o composto titular como o sal de ácido trifluoroacético (LC/MS, 100% pureza (254nm), $R_t=6.39$, $[\text{M}]^+=353,94$ e 355,95 e 357,95).

(e) Ácido 2-(2,3-dicloro-fenilamino)-6-flúor-3H-benzoimidazol -4- carboxílico:

A uma solução agitada de éster metílico de ácido 2-(2,3-diclorofenilamino)-6-flúor-3H-benzoimidazol -4-carboxílico (50 mg) em THF (3 mL) é adicionada uma solução de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (118,5 mg) em H_2O (1,5ml). A mistura obtida pela reação é aquecida a 60°C durante 4 horas. A mistura obtida é resfriada a RT, resfriada bruscamente com solução HCl 1N aq. e neutralizada a pH 4-5. A fase aq. é extraída com EtOAc e a camada orgânica é combinada e lavada com salmoura, H_2O , secada sobre MgSO_4 , filtrada e o solvente é evaporado. O sólido bruto obtido é purificado por cromatografia RP-C18 eluindo com gradiente de H_2O (+0,1% ácido trifluoroacético): acetonitrila (+0,1% ácido trifluoroacético) (95: 5 a 50:50 durante 10 minutos) para dar o composto titular como o sal de ácido trifluoroacético (LC/MS, >95% pureza, $R_t=3,04$, $[\text{M}]^+=339,90$ e 341,89 e 343,89).

EXEMPLOS 2 A 8

Os compostos desses exemplos são preparados de forma análoga ao do exemplo 1, utilizando materiais de partida apropriados.

EXEMPLO 9

25 ÁCIDO 2-(2,3-DICLORO-FENILAMINO)-5-MORFOLIN-4-IL-3H-BENZOIMIDAZOL -4- CARBOXÍLICO

(a) Éster etílico de ácido 2-amino-6-morfolin-4-il-3-nitro-benzóico:

A uma solução agitada de éster etílico de ácido 2-amino-6-flúor-3-nitro-benzóico (200 mg) em DMSO (2 L) é adicionado morfolina (0.230 L) e a mistura obtida pela reação é aquecida a 100°C durante a noite. A mistura obtida é resfriada bruscamente com H_2O e extraída com EtOAc. A camada orgânica obtida é secada sobre MgSO_4 , filtrada e o solvente é evaporado

para dar o composto titular (LC/MS $R_t=2,79$, $[M]^+=296,10$ e $297,11$).

(b) Éster etílico de ácido 2,3-diamino-6-morfolin-benzóico:

A uma solução agitada de éster etílico de ácido 2-amino-6-morfolin-3-nitro-benzóico (245 mg) em EtOH (2 mL) é adicionado SnCl_2 anidro (722 mg) e a mistura obtida pela reação é aquecida a 70°C por 16 horas. Após o resfriamento até RT, o solvente é evaporado e o resíduo obtido é dissolvido em H_2O e tratado com 40% de NaOH aq. a pH 12 e extraído com CH_2Cl_2 . As camadas orgânicas obtidas são combinadas, secadas sobre MgSO_4 , filtradas, e o solvente é evaporado para dar o composto titular (LC/MS, 100% pureza, $R_t=1,42$, $[M]^+=266,16$ e $267,16$).

(c) Ácido 2-(2,3-dicloro-fenilamino)-5-morfolin-4-il-3H-benzoimidazol - 4- carboxílico:

A uma solução de éster etílico de ácido 2,3-diamino-6-morfolin-benzóico (136 mg) em acetonitrila (2 mL) é adicionado isotiocianato de 2,3-diclorofenila (90 μL). A mistura obtida pela reação é agitada por 1 hora a RT e cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI, 150 mg) é adicionado. A mistura obtida é agitada em RT por 16 horas. A mistura obtida pela reação é diluída em THF (2 mL) e a solução de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (643 mg) em H_2O (1 ml) é adicionada. A mistura obtida pela reação é aquecida a 60°C por 16 horas. A mistura obtida é resfriada para RT, resfriada bruscamente com solução 1N de HCl aq., e neutralizada a pH 4-5. A fase aq. obtida é extraída com EtOAc e as camadas orgânicas obtidas são combinadas e lavadas com salmoura, H_2O , secadas sobre MgSO_4 , filtradas e o solvente é evaporado. Purificação por cromatografia RP-C18 eluindo com H_2O (+0,1% ácido trifluoroacético): acetonitrila (+0,1% ácido trifluoroacético) gradiente (95: 5 a 50:50 durante 10 minutos) para dar o composto titular como um sal de ácido trifluoroacético (LC/MS, 100% pureza, $R_t=2,58$, $[M]^+=406,95$ e $408,94$ e $409,93$).

EXEMPLO 10

Este composto é preparado analogamente ao exemplo 9 utilizando materiais de partida apropriados.

EXEMPLO 11

ÁCIDO 2-(2,3-DICLORO-FENILAMINO)-5-PIRROLIDIN-1-IL-3H-BENZOIMI-

DAZOL -4- CARBOXÍLICO

(a) Éster etílico de ácido 2-amino-3-nitro-6-pirrolidin-1-il- benzóico:

A uma solução agitada de éster etílico de ácido 2-amino-6-flúor-3-nitro-benzóico (200 mg) em DMSO (2 mL) é adicionada pirrolidina (0,109 mL) e a mistura obtida pela reação é aquecida a 100°C durante a noite. A mistura obtida é resfriada bruscamente com H₂O e extraída com EtOAc. A camada orgânica obtida é secada sobre MgSO₄, filtrada e o solvente é evaporado para dar o composto titular (LC/MS, 100%pureza, R_t=3,14, [M+1]⁺=280,12).

10 (b) Éster etílico de ácido 2,3-diamino-6-pirrolidin-benzóico:

A uma solução agitada de éster etílico de ácido 2-amino-6-pirrolidin-3-nitro- benzóico (80 mg) em EtOH (2 mL) é adicionado SnCl₂ anidro (554 mg) e a mistura obtida pela reação é aquecida a 70°C durante 16 horas. Após o resfriamento até RT, o solvente é evaporado e o resíduo obtido é dissolvido em H₂O tratado com 40% de NaOH aq. a pH 12 e extraído com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas obtidas são combinadas, secadas por MgSO₄, filtradas, e o solvente é evaporado para dar o composto titular (LC/MS R_t=1,50, [M+1]⁺=250,18).

20 (c) Ácido 2-(2,3-dicloro-fenilamino)-5-pirrolidin-1-il-3H-benzoimidazol - 4- carboxílico:

A uma solução de éster etílico de ácido 2,3-diamino-6-pirrolidin- benzóico (60 mg) em acetonitrila (2 mL) é adicionado isotiocianato de 2,3-diclorofenila (32 µL). A mistura obtida pela reação é agitada durante 1 hora a RT e cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI, 53 mg) é adicionado. A mistura obtida é agitada em RT durante 16 horas. A mistura obtida pela reação é diluída em THF (2 mL) e a solução de LiOH.H₂O (229 mg) em H₂O (1 ml) é adicionada . A mistura obtida pela reação é aquecida a 60°C por 16 horas. A mistura obtida é resfriada a RT, resfriada bruscamente com solução de HCl 1N aq. e neutralizada a pH 4-5. A fase aquosa obtida é extraída com EtOAc, as camadas orgânicas obtidas são combinadas e lavadas com salmoura, H₂O, secadas por MgSO₄, filtradas, e o solvente é evaporado. Purificação por Cromatografia RP-C18 eluindo com água (+0,1% ácido

trifluoroacético): acetonitrila (+0,1% ácido trifluoroacético) gradiente (95: 5 a 50:50 durante 10 minutos) para dar o composto titular como o sal de ácido trifluoroacético (LC/MS, $R_t=2,41$, $[M]^+=390,95$ e $392,97$ e $393,95$).

EXEMPLOS 12 A 18

- 5 Os compostos desses exemplos são preparados analogamente ao exemplo 11 utilizando materiais de partida apropriados.

EXEMPLO 19

ÁCIDO 2-(2,3-DICLORO-FENILAMINO)-5-METILSULFANIL-3H-BENZOIMIDAZOL -4- CARBOXÍLICO

- 10 (a) Éster etílico de ácido 2-amino-6-metilsulfanil-3-nitro-benzóico:

A uma solução agitada de éster etílico de ácido 2-amino-6-flúor-3-nitrobenzóico (300 mg) em THF (1 mL) é adicionado metantioato de sódio (190 mg) e a mistura obtida pela reação é aquecida a 100°C durante a noite. A mistura obtida é resfriada bruscamente com H_2O e extraída com EtOAc. A
15 camada orgânica obtida é secada sobre MgSO_4 , filtrada e o solvente é evaporado para dar o composto titular (LC/MS, $R_t=3,22$, $[M-1]^{-}=255,1$).

- (b) Éster etílico de ácido 2,3-diamino-6-metilsulfanil- benzóico:

A uma solução agitada de éster etílico de ácido 2-amino-6-metilsulfanil-3-nitro- benzóico (164 mg) em EtOH (15 mL) é adicionado Sn-
20 Cl_2 anidro (557 mg) e a mistura obtida pela reação é aquecida a 70°C durante 16 horas. Após o resfriamento até RT, o solvente é evaporado e o resíduo obtido é dissolvido em H_2O tratado com 40% de NaOH aq. a pH 12 e extraído com CH_2Cl_2 . As camadas orgânicas obtidas são combinadas, secadas por MgSO_4 , filtradas, e o solvente é evaporado para dar o composto titular
25 (LC/MS $R_t=2,19$, $[M+1]=227,1$).

- (c) Éster etílico de ácido 2-(2,3-dicloro-fenilamino)-5-metilsulfanil-3H-benzoimidazol -4-carboxílico:

A uma solução de éster etílico de ácido 2,3-diamino-6-metilsulfanil-benzóico (150 mg) em acetonitrila (10 mL) é adicionado isotiocianato de 2,3-
30 diclorofenila (98 μL). A mistura obtida pela reação é agitada 1 hora em RT e cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI, 166 mg) é adicionado. A mistura obtida é resfriada para RT, resfriada bruscamente com

H₂O e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas obtidas são combinadas, secadas por MgSO₄, filtradas, e o solvente é evaporado para dar o composto titular (LC/MS R_t=3,55, [M]⁺=395,93 e 397,89 e 399,89).

(d) Ácido 2-(2,3-dicloro-fenilamino)-5-metilsulfanil-3H-benzoimidazol -
5 4- carboxílico:

A uma solução de éster etílico de ácido 2-(2,3-dicloro-fenilamino)-5-metilsulfanil-3H-benzoimidazol -4-carboxílico (50 mg) em THF (2mL) e a solução de LiOH.H₂O (241 mg) em H₂O (1 ml) é adicionada. A mistura obtida pela reação é aquecida a 60°C por 16 horas. A mistura obtida é resfriada
10 para RT, resfriada bruscamente com a solução 1N de HCl aq. neutralizando até pH 4-5. A fase aquosa obtida é extraída com EtOAc e as camadas orgânicas obtidas são combinadas e lavadas com salmoura, H₂O, secadas por MgSO₄, filtradas, e o solvente é evaporado. Purificação por Cromatografia RP-C18 eluindo com H₂O (+0,1% ácido trifluoroacético): acetonitrila (+0,1%
15 ácido trifluoroacético) gradiente (95: 5 a 50:50 durante 10 minutos) dá o composto titular como o sal de ácido trifluoroacético (LC/MS, 100% pureza, R_t=2,81, [M]⁺=367,86 e 369,88 e 371,88).

EXEMPLO 20

ÁCIDO 2-(2,3-DICLORO-FENILAMINO)-5-METANOSSULFONIL-3H-
20 BENZOIMIDAZOL -4- CARBOXÍLICO

(a) Éster etílico de ácido 2-(2,3-dicloro-fenilamino)-5-metanossulfonil-3H-benzoimidazol -4- carboxílico:

A uma solução de éster etílico de ácido 2-(2,3-dicloro-fenilamino)-5-metilsulfanil-3H-benzoimidazol -4-carboxílico (57 mg) em CH₂Cl₂ (1 mL) é
25 adicionada uma solução de ácido 3-cloro-benzenocarboperoxóico (66 mg) em CH₂Cl₂ (1 mL) a RT e a solução obtida é agitada por 16 horas. A reação é resfriada bruscamente com NaOH (3eq.) e filtrada e o solvente é evaporado. Purificação por cromatografia *instantânea* (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH, 95/5) dá o composto titular (LC/MS, R_t=3,22, [M]⁺=427,87 e 431,89).

30 (b) Ácido 2 -(2,3-dicloro-fenilamino)-5-metanossulfonil-3H-benzoimidazol -4- carboxílico:

A uma solução de éster etílico de ácido 2-(2,3-dicloro-fenilamino)-5-

metanossulfonil-3H-benzoimidazol -4-carboxílico (40 mg) em THF (2 mL) é adicionada a RT uma solução de LiOH.H₂O (60 mg) em H₂O (1 ml). A mistura obtida pela reação é agitada a 60° C por 16 horas. A reação é resfriada bruscamente com solução 1N de HCl aq., acidificada a pH 5 e extraída com EtOAc. A camada orgânica obtida é secada sobre MgSO₄, filtrada e o solvente é evaporado. O produto bruto é purificado por Cromatografia RP-C18 eluindo com H₂O (+0,1% ácido trifluoroacético): acetonitrila (+0,1% ácido trifluoroacético) gradiente (95: 5 a 50:50 durante 10 minutos) para dar o composto titular como o sal de ácido trifluoroacético (LC/MS, 100% pureza, R_t=2,55, [M]⁺=399,91 e 403,95).

EXEMPLO 21

ÁCIDO 5-BENZILSULFANIL-2-(2,3-DICLORO-FENILAMINO)-3H-BENZOIMIDAZOL -4- CARBOXÍLICO

(a) Éster etílico de ácido 2-amino-6-benzilsulfanil-3-nitro- benzóico:

A uma solução agitada de éster etílico de ácido 2-amino-6-flúor-3-nitro- benzóico (300 mg) em DMSO (2 mL) é adicionado benzilmercaptano e a mistura obtida pela reação é aquecida a 100°C durante a noite. A mistura é resfriada bruscamente com H₂O e extraída com EtOAc. A camada orgânica obtida é secada sobre MgSO₄, filtrada, e o solvente é evaporado para dar o composto titular (LC/MS, R_t=3,70, [M+1]⁺=333,03).

(b) Éster etílico de ácido 2,3-diamino-6-benzilsulfanil- benzóico:

A uma solução agitada de éster etílico de ácido 2-amino-6-benzilsulfanil-3-nitro- benzóico (700 mg) em EtOH (15 mL) é adicionado Sn-Cl₂ anidro (1,43 g) e a mistura obtida pela reação é aquecida a 70°C por 16 horas. Após o resfriamento até RT, o solvente é evaporado e o resíduo obtido é dissolvido em H₂O tratado com 40% de NaOH aq. a pH 12 e extraído com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas obtidas são combinadas, secadas por MgSO₄, filtradas, e o solvente é evaporado para dar o composto titular (LC/MS, R_t=3,04, [M+1]⁺=303,11).

(c) Ácido 5-benzilsulfanil-2-(2,3-dicloro-fenilamino)-3H-benzoimidazol -4- carboxílico:

A uma solução de éster etílico de ácido 2,3-diamino-6-benzilsulfanil-

benzóico (660 mg) em acetonitrila (5 mL) é adicionado isotiocianato de 2,3-diclorofenila (308 µL). A mistura obtida pela reação é agitada 1 hora em RT e cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI, 521 mg) é adicionado. A mistura obtida é agitada em RT por 16 horas. A mistura obtida pela reação é diluída em THF (20 mL) e a solução de LiOH.H₂O (2,25 g) em H₂O (10 ml) é adicionada. A mistura obtida pela reação é aquecida a 60°C por 16 horas. A mistura obtida é resfriada a RT, resfriada bruscamente com solução de HCl 1N aq. e neutralizada a pH 4-5. A fase aquosa obtida é extraída com EtOAc e as camadas orgânicas obtidas são combinadas e lavadas com salmoura, H₂O, secadas por MgSO₄, filtradas, e o solvente é evaporado para dar o composto titular. Uma amostra desse produto bruto é retirada e é purificada por Cromatografia RP-C18 eluindo com H₂O (+0,1% ácido trifluoroacético): acetonitrila (+0,1% ácido trifluoroacético) gradiente (95: 5 a 50:50 durante 10 minutos) para dar o composto titular como um sal de ácido trifluoroacético (LC/MS, 100% pureza, R_t=3,44, [M]⁺=443,83 e 445,86 e 446,87).

EXEMPLO 22

ÁCIDO 2-(2,3-DICLORO-FENILAMINO)-5-FENILMETANOSSULFONIL-3H-BENZOIMIDAZOL -4- CARBOXÍLICO

(a) Éster metílico de ácido 2-(2,3-dicloro-fenilamino)-5-fenilmetanossulfanil-3H-benzoimidazol -4- carboxílico:

A uma solução de ácido 5-benzilsulfanil-2-(2,3-dicloro-fenilamino)-3H-benzoimidazol -4- carboxílico (80 mg) em THF (2 mL) e MeOH (1mL) é cuidadosamente adicionada uma solução 2N em THF do trimetilsilildiazometano (0,170 mL) em RT. A mistura obtida pela reação é agitada de 2 horas a RT. A reação é resfriada bruscamente com algumas gotas de AcOH, diluída com EtOAc, lavada com 2N NaOH aq., secada sobre MgSO₄, filtrada e o solvente é evaporado. O produto bruto é purificado por cromatografia *instan-tânea* (SiO₂, hexano/EtOAc, 5/1) para dar o composto titular (LC/MS, 100% pureza, R_t=3,95, [M]⁺=457,84 e 459,84 e 460,85).

(b) Éster metílico de ácido 2-(2,3-dicloro-fenilamino)-5-fenilmetanossulfonil-3H-benzoimidazol -4- carboxílico :

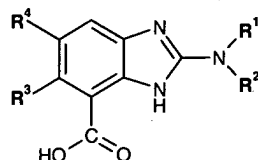
A uma solução de éster metílico de ácido 2-(2,3-dicloro-fenilamino)-5-fenilmetanossulfonil-3H-benzoimidazol -4-carboxílico (80 mg) em CH_2Cl_2 (1 mL) é adicionada uma solução de ácido 3-cloro-benzenocarboperoxóico (88 mg) em CH_2Cl_2 (1 mL) a RT e a solução obtida é agitada por 16 horas. A
5 reação é resfriada bruscamente com NaOH (3eq.) e filtrada, e o solvente é evaporado para dar o composto titular (LC/MS, $R_t=3,58$, $[M]^+=489,88$ e 491,90 e 492,90).

(c) Ácido 2-(2,3-dicloro-fenilamino)-5-fenilmetanossulfonil-3H-benzoimidazol -4- carboxílico:

10 A uma solução de éster metílico de ácido 2-(2,3-dicloro-fenilamino)-5-fenilmetanossulfonil-3H-benzoimidazol -4- carboxílico (56 mg) em THF (2 mL) é adicionada em RT uma solução de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (131 mg) em H_2O (1 ml). A mistura obtida pela reação é agitada a 60°C por 16 horas. A reação é resfriada bruscamente com solução 1N de HCl aq., acidificada a pH=5 e extraída com EtOAc. A camada orgânica obtida é secada sobre MgSO_4 , filtrada, e
15 o solvente é evaporado. O produto bruto é purificado por Cromatografia RP-C18 eluindo H_2O (+0,1% ácido trifluoroacético): acetonitrila (+0,1% ácido trifluoroacético) gradiente (95: 5 a 50:50 durante 10 minutos) para dar o composto titular como um sal de ácido trifluoroacético (LC/MS, 100% pureza,
20 $R_t=3.26$, $[M]^+=475,84$ e 477,79).

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula I



em forma livre ou sal, onde

5 R^1 é hidrogênio ou C_1 - C_8 -alquila;

R^2 é fenila substituída em uma posição por flúor e em outra posição por flúor, cloro ou C_1 - C_8 -alquila, e R^3 e R^4 são ambos hidrogênio;

ou R^2 é fenila monossustituída por cloro ou fenila, e R^3 e R^4 são ambos hidrogênio;

10 ou R^2 é fenila substituída em uma, duas ou três posições por halo, e um dentre R^3 e R^4 é hidrogênio, e outro dentre R^3 e R^4 é $-SO_2-NH_2$, C_1 - C_8 -alquiltio opcionalmente substituído por C_6 - C_{10} -arila, C_1 - C_8 -alquilsulfonila opcionalmente substituída por C_6 - C_{10} -arila, C_1 - C_8 -alquilsulfonila opcionalmente substituída por C_6 - C_{10} -arila, ou grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros, con-

15 tendo, pelo menos, um heteroátomo no anel selecionado dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre;

ou R^2 é fenila substituída em uma, duas ou três posições por halo, R^3 é hidrogênio, e R^4 é flúor;

ou R^2 é grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros, contendo, pelo me-

20 nos, um heteroátomo no anel selecionado dentre nitrogênio e oxigênio, R^3 e R^4 são, independentemente, hidrogênio, halo, ciano, hidróxi, nitro, carbóxi, aminocarbonila, C_1 - C_8 -alquila, C_1 - C_8 -alquenila, C_1 - C_8 -alquinila, C_1 - C_8 -haloalquila, C_1 - C_8 -alquiltio opcionalmente substituído por C_6 - C_{10} -arila, C_1 - C_8 -alquilsulfonila opcionalmente substituída por C_6 - C_{10} -arila, C_1 - C_8 -alquilsulfonila

25 opcionalmente substituída por C_6 - C_{10} -arila, C_1 - C_8 -alcóxi, C_1 - C_8 -haloalcóxi, C_3 - C_8 -cicloalquila, C_3 - C_8 -cicloalquil- C_1 - C_8 -alquila, C_3 - C_8 -cicloalquil-óxi, $-CO-NR^5R^6$, $-NH-SO_2R^7$, $-NH-COH$, $-SO_2NH_2$, ou grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros, contendo, pelo menos, um heteroátomo no anel selecionado dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre,

ou R³ e R⁴ juntos formam um grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros contendo pelo menos um heteroátomo no anel selecionado dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre, e R⁵, R⁶ e R⁷ são independentemente hidrogênio ou C₁-C₈-alquila;

- 5 ou R² é C₁-C₈-alquila opcionalmente substituída por grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros, contendo, pelo menos, um heteroátomo no anel selecionado dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre, R³ e R⁴ são, independentemente, hidrogênio, halo, ciano, hidróxi, nitro, carbóxi, aminocarbonila, C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-alquenila, C₁-C₈-alquinila, C₁-C₈-haloalquila, C₁-C₈-alquiltio
 10 opcionalmente substituído por C₆-C₁₀-arila, C₁-C₈-alquilsulfinila opcionalmente substituída por C₆-C₁₀-arila, C₁-C₈-alquilsulfonila opcionalmente substituída por C₆-C₁₀-arila, C₁-C₈-alcóxi, C₁-C₈-haloalcóxi, C₃-C₈-cicloalquila, C₃-C₈-cicloalquil-C₁-C₈-alquila, C₃-C₈-cicloalquil-óxi, -CO-NR⁵R⁶, -NH-SO₂R⁷, -NH-COH, -SO₂NH₂, ou grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros, contendo, pelo
 15 menos, um heteroátomo no anel selecionado dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre, ou R³ e R⁴ juntos formam um grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros contendo pelo menos um heteroátomo no anel selecionado dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre, e R⁵, R⁶ e R⁷ são independentemente hidrogênio ou C₁-C₈-alquila.

- 20 2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que

R¹ é hidrogênio;

R² é fenila substituída em uma posição por flúor e em outra posição por flúor, cloro ou C₁-C₈-alquila, e R³ e R⁴ são ambos hidrogênio;

- 25 ou R² é fenila monossustituída por cloro ou fenila, e R³ e R⁴ são ambos hidrogênio;

- ou R² é fenila substituída em uma, duas ou três posições por halo, e um dentre R³ e R⁴ é hidrogênio, e outro dentre R³ e R⁴ é -SO₂-NH₂, C₁-C₈-alquiltio opcionalmente substituído por C₆-C₁₀-arila, C₁-C₈-alquilsulfonila opcionalmente substituída por C₆-C₁₀-arila, ou grupo heterocíclico de 5 ou 6
 30 membros, contendo, pelo menos, um heteroátomo no anel selecionado dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre;

 ou R² é fenila substituída em uma, duas ou três posições por halo, R³

é hidrogênio, e R^4 é flúor;

ou R^2 é de 5 membros do grupo heterocíclico contendo pelo menos um heteroátomo no anel selecionado dentre nitrogênio e oxigênio, e R^3 e R^4 são ambos hidrogênio;

- 5 ou R^2 é C_1 - C_8 -alquila opcionalmente substituída por grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros, contendo, pelo menos, um heteroátomo no anel selecionado dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre, e R^3 e R^4 são, independentemente, hidrogênio ou halo.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que

- 10 R^1 é hidrogênio;

R^2 é fenila substituída em uma posição por flúor e em outra posição por flúor, cloro ou C_1 - C_4 -alquila, e R^3 e R^4 são ambos hidrogênio;

ou R^2 é fenila monossustituída por cloro ou fenila, e R^3 e R^4 são ambos hidrogênio;

- 15 ou R^2 é fenila substituída em uma, duas ou três posições por halo, e um dentre R^3 e R^4 é hidrogênio, e de outro dentre R^3 e R^4 é $-SO_2-NH_2$, C_1 - C_4 -alquiltio opcionalmente substituído por fenila, C_1 - C_4 -alquilsulfonila opcionalmente substituída por fenila, ou grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros, contendo, pelo menos, um heteroátomo no anel selecionado dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre;

20 ou R^2 é fenila substituída em uma, duas ou três posições por halo, R^3 é hidrogênio, e R^4 é flúor;

- 25 ou R^2 é C_1 - C_4 -alquila opcionalmente substituída por grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros, contendo, pelo menos, um oxigênio como o heteroátomo, e R^3 e R^4 são, independentemente, hidrogênio ou halo.

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

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, para o uso como um fármaco.

- 30 6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, em combinação com uma substância de fármaco antiinflamatória, broncodilatadora, anti-histamínica ou antitosse, referido composto e referida subs-

tância de fármaco está na mesma ou em composição farmacêutica diferente.

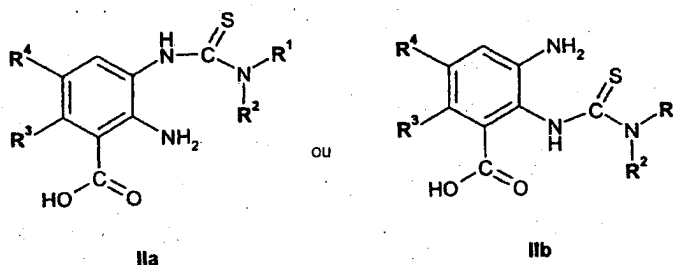
7. Composição farmacêutica incluindo como princípio ativo um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, opcionalmente juntos com um diluente farmacêuticamente aceitável ou veículo.

5 8. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, para a fabricação do medicamento para o tratamento da condição mediada pelo receptor de CXCR2.

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

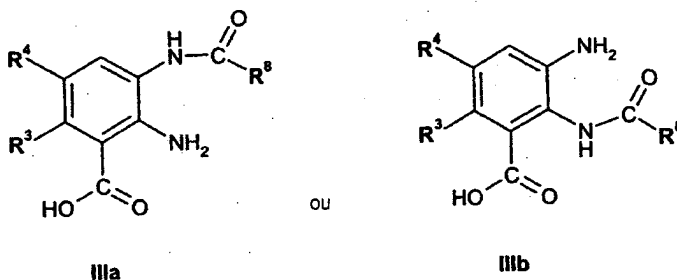
10. Processo para a preparação de um composto da fórmula I como definido na reivindicação 1 que compreende:

(i) (A) para preparação de compostos da fórmula I, ciclizar um
15 composto da fórmula IIa ou IIb nos os casos opcionalmente em forma protegida

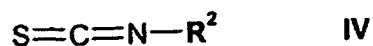


onde R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 são como definidos na reivindicação 1, e desproteger, onde necessário;

(B) para preparação de compostos da fórmula I onde R^1 é hidrogênio,
20 reagir um composto da fórmula IIa ou IIIb nos os casos opcionalmente na forma protegida



onde R^3 e R^4 são como definidos na reivindicação 1 e R^8 é C_1 - C_4 -alquila, com um composto da fórmula IV



onde R^2 é como definido na reivindicação 1 na presença de um agente de copulação, e desproteger onde necessário; ou

- 5 (C) para preparação de compostos da fórmula I onde pelo menos um dentre R^3 e R^4 é C_1 - C_8 -alquilsulfinila ou C_1 - C_8 -alquilsulfonila nos os casos opcionalmente substituídos por C_6 - C_{10} -arila, oxidar um composto da fórmula I onde R^1 e R^2 são como definidos na reivindicação 1, e pelo menos um dentre R^3 e R^4 como definido na reivindicação 1 é C_1 - C_8 -alquiltio opcionalmente
- 10 substituído por C_6 - C_{10} -arila, ou uma forma protegida do mesmo, e desproteger onde necessário; e

(ii) recuperar o produto em forma livre ou sal.

RESUMO

Patente de Invenção: **"DERIVADOS DE BENZIMIDAZOL PARA TRATAMENTO DE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS"**.

5 A presente invenção refere-se a derivados de benzimidazol, métodos de preparar os mesmos e seus usos farmacêuticos para o tratamento de doenças inflamatórias incluindo COPD.