



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

(21) PI 0717058-0 A2



* B R P I 0 7 1 7 0 5 8 A 2 *

(62) Data de Depósito do Pedido Original:
PI0621691 - 19/12/2006

(22) Data de Depósito: 22/09/2007

(43) Data da Publicação: 15/10/2013
(RPI 2232)

(51) Int.Cl.:

C07D 261/04

C07D 261/20

C07D 498/10

A61K 31/41

A61P 29/00

(54) Título: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA TRATAR, PREVENIR, INIBIR OU SUPRIMIR UMA CONDIÇÃO INFLAMATÓRIA OU DOENÇA OU DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL E MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO

(30) Prioridade Unionista: 22/09/2006 IN 2097/DEL/2006

(73) Titular(es): Ranbaxy Laboratories Limited.

(72) Inventor(es): Abhijit Ray, Jitendra Sattigeri, Lalit Kumar Baregama, Lalitha Vijaykrishnan, Mandadapu Raghu Ramaiah, Nagarajan Muthukamal, Nidhi Gupta, Ritu Agarwal, Sarika Ramnani, Sarla Balachandran, Saswati Chakladar, Sonali Rudra, Sunanda G. Dastidar, Venkata P. Palle, Vinayak Vasantrao Khairnar

(74) Procurador(es): Claudia Christina Schulz

(86) Pedido Internacional: PCT IB2007053854 de 22/09/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/035315de
27/03/2008

(57) Resumo: MÉTODO E APARELHO PARA TRANSMITIR DADOS. Uma implementação fornece um transmissor que separa porções seqüenciais de dados em um primeiro conjunto de dados por intervalos de tempo permitindo um modo de economia de energia (1005). O transmissor transmite as porções seqüenciais de dados separadas por respectivos intervalos de tempo tendo comprimentos configurados para permitir um receptor entrar e sair de um modo de economia de energia entre as porções de dados de recepção seqüencialmente transmitidas do primeiro conjunto de dados (1010). O transmissor separa as porções seqüenciais de dados em um segundo conjunto por intervalos de tempo que não são de comprimento suficiente para permitir um receptor entrar e sair de um modo de economia de energia durante os intervalos de tempo (1015). O segundo conjunto de dados é depois transmitido (1020).

COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA TRATAR, PREVENIR, INIBIR OU SUPRIMIR UMA CONDIÇÃO INFLAMATÓRIA OU DOENÇA OU DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL E MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO

5

Campo da Invenção

A presente invenção se refere a derivados de catecol que podem ser utilizados como inibidores de fosfodiesterase (PDE) do tipo 4 ou tipo 7.

Os compostos aqui revelados podem ser utilizados no tratamento de desordens do sistema nervoso central (SNC), doenças inflamatórias tais como, AIDS, asma, artrite, bronquite, doença obstrutiva dos pulmões crônica (COPD), psoríase, rinite alérgica, choque, dermatite atópica, doença de Crohn, síndrome do distúrbio respiratório adulto (ARDS), granuloma eosinofílico, conjutivite alérgica, osteoartrite, colite ulcerativa e outras doenças inflamatórias, especialmente em humanos.

Processos de preparação dos compostos aqui revelados são apresentados, assim como composições farmacêuticas contendo os compostos revelados, e seu uso como inibidores de fosfodiesterase (PDE) do tipo 4 ou do tipo 7.

Antecedentes da Invenção

Sabe-se que a adenosina-3',5'-monofosfato cíclica (cAMP) possui uma importância agindo como mensageiro intracelular secundário (Sutherland and Roll, *Pharmacol. Rev* (1960);12:265). Sua hidrólise intracelular a adenosina

5'-monofosfato (AMP) causa uma série de condições inflamatórias, que não se limitam a psoríase, rinite alérgica, choque, dermatite atópica, doença de Crohn, síndrome do distúrbio respiratório adulto (ARDS), granuloma eosinofílico, conjutivite alérgica, osteoartrite, colite ulcerativa. A parte mais importante no controle dos níveis de cAMP (assim como de cGMP) se dá por meio das fosfodiesterases nucleotídicas cíclicas (PDE) que representam uma superfamília desta enzima altamente variável, bioquimicamente e funcionalmente. Onze famílias distintas de fosfodiesterases com mais de 25 produtos gênicos são atualmente reconhecidas. Muito embora PDE1, PDE2, PDE3, PDE4, e PDE7 todas usem cAMP como substrato, somente as de tipo PDE4 e PDE7 são altamente seletivas para a hidrólise de cAMP. Inibidores de PDE, particularmente os inibidores de PDE4, tais como rolipram ou Ro-1724, são, portanto, conhecidos como elevadores de cAMP. Células imunes apresentam PDEs do tipo 4 e tipo 3, o tipo PDE4 sendo prevalente em células humanas mononucleares. Assim, a inibição da fosfodiesterase do tipo 4 tem sido um alvo para modulação e, da mesma forma, para intervenção terapêutica numa série de processos de doenças. Estudos mostram que a administração de inibidores de PDE4 pode ter um efeito restaurador na perda de memória em modelos animais, incluindo os do mal de Alzheimer (*Expert Opin. Ther. Targets* (2005) 9 (6) : 1283-1305; *Drug Discovery Today*, (2005); 10 (22) : 1503-19).

A importância potencial dos subtipos de PDE4 em termos de desenvolvimentos de novos inibidores de PDE4 emergiu recentemente. Camundongos deficientes em PDE4B, que entretanto não sejam deficientes em PDE4D, apresentam profunda redução em sua habilidade de LPS para gerar TNF α a partir de leucócitos de sangue periférico (Jin and Conti,

Proc Natl Acad Sci (2002) ; 99 (11) : 7628-33). É provável que o desenvolvimento de inibidores mais específicos de PDE4B seja útil, considerando que camundongos "PDE4B knock-out" mostraram duração reduzida de anestesia disparada por xilazina/cetamina - utilizada como marcador de emese em camundongos, que normalmente não apresenta vômito (Robichaud et al., 2002, *J. Clin. Invest.* 110 : 1045).

Das outras famílias de proteínas cAMP descobertas até agora, a PDE7A também se mostra candidata promissora para desenvolvimento de inibidores por conta de sua distribuição celular em quase todas as células pró-inflamatórias e imunes (*Curr Pharm Des.* (2006); 12 (25) : 3207-20). Adicionalmente, ela se mostrou um modulador primário da função de células T humanas (*Science.* (1999) Feb 5; 283 (5403) : 848-51).

A observação inicial de que derivados de xantina, teofilina e cafeína inibem a hidrólise de cAMP levou ao descobrimento da atividade hidrolítica necessária nas enzimas fosfodiesterase nucleotídicas cíclicas (PDE). Mais recentemente, classes distintas de PDEs foram reconhecidas (Beavo and Reifsnnyder, *Trends Pharmacol. Sci.*, (1990); 11: 150), e sua inibição seletiva levou a melhoria na terapia com drogas (Nicholus, Challiss and Shahid, *Trends Pharmacol. Sci.*, (1991); 12 : 19). Assim, foi reconhecido que a inibição da PDE 4 pode levar a inibição da liberação de mediador inflamatório (Verghese et. al, *J. Mol. Cell. Cardiol.*, (1989), 12 (Suppl.II) : S 61).

O documento WO 2004046095 revela certos derivados de arilatiouréia e compostos relacionados que possuem atividade antiviral. O documento WO 00/35891 revela certos derivados

de morfolinona e morfolina que são antagonistas seletivos de receptor α_{1a} humano. O documento WO 2004050024 revela derivados de 3-aminopirrolidina e seu uso como moduladores de receptores de quemocina. O documento WO 2005/21515 se refere a derivados de isoxazolina que podem ser utilizados como inibidores de fosfodiesterase (PDE) do tipo IV. O documento WO2005/051931 revela inibidores de fosfodiesterase.

10

Sumário da Invenção

A presente invenção apresenta derivados de catecol que podem ser úteis no tratamento de desordens do SNC, doenças inflamatórias tais como AIDS, asma, artrite, bronquite, doença obstrutiva dos pulmões crônica (COPD), psoríase, rinite alérgica, choque, dermatite atópica, doença de Crohn, síndrome do distúrbio respiratório adulto (ARDS), granuloma eosinofílico, conjutivite alérgica, osteoartrite, colite ulcerativa e outras doenças inflamatórias, especialmente em humanos, e os processos para a síntese destes compostos.

20

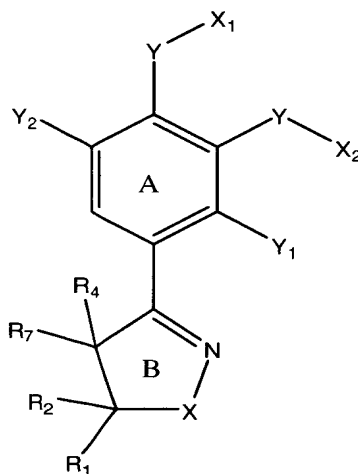
Sais farmacêuticamente aceitáveis, solvatos farmacêuticamente aceitáveis, enantiômeros, diastereômeros, polimorfos ou N-óxidos destes compostos tendo o mesmo tipo de atividade também são apresentados.

25

Composições farmacêuticas contendo os compostos, que podem também conter veículos farmacêuticamente aceitáveis ou diluentes, podem ser utilizados em desordens do SNC, doenças inflamatórias tais como AIDS, asma, artrite, bronquite, doença obstrutiva dos pulmões crônica (COPD), psoríase, rinite alérgica, choque, dermatite atópica, doença de Crohn, síndrome do distúrbio respiratório adulto (ARDS), granuloma

eosinofilico, conjutivite alérgica, osteoartrite, colite ulcerativa e outras doenças inflamatórias, especialmente em humanos.

- 5 A presente invenção cobre um composto tendo a estrutura da Fórmula I,



Formula I

- seus sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos
10 farmaceuticamente aceitáveis, enantiômeros, diastereômeros, polimorfos ou N-óxidos em que

quando X é oxigênio,

- 15 **R₁** pode ser hidrogênio, alquila, heterociclil, $-(CH_2)_{1-4}OR'$, desde que **R₂** seja também $(CH_2)_{1-4} OR'$ (em que **R'** pode ser hidrogênio, alquila, alquenila, alquinil, cicloalquila (in)saturada, arila, heterociclil ou heteroarila), $-C(=O)NR_xR_y$ desde que **R₂** seja também $-C(=O)NR_xR_y$ [em que **R_x** e
20 **R_y** podem ser hidrogênio, alquila, alquenila de três a seis átomos de carbono, alquinil de três a seis átomos de carbono, cicloalquila, $-SO_2R_5$ (em que **R₅** podem ser hidrogênio, alquila, alquenila, alquinil, arila,

cicloalquila, alcarila, heteroarila, heteroarilalquila, heterociclil ou heterociclilalquila), arila, alcarila, heteroarila, heterociclil, heteroarilalquila, e heterociclilalquila], $-(CH_2)_m-C(=O)R_3$ (em que m cpode ser um
 5 número inteiro na faixa de 0-2 e R_3 pode ser cicloalquila, arila, R_p ou R_q opcionalmente substituídos, em que R_p pode ser anel heterociclil ou heteroarila em que os referidos anéis podem ser ligados a $(CH_2)_mC(=O)$ pelo N, e R_q pode ser anel heterociclil ou heteroarila em que os referidos anéis
 10 podem ser ligados a $-(CH_2)_mC(=O)$ pelo C);

R_2 pode ser $-(CH_2)_mC(=O)R_3$ (em que m e R_3 são como anteriormente descritos), $-(CH_2)_{1-4}OR'$, desde que R_1 seja também $(CH_2)_{1-4}OR'$ (em que R' é como anteriormente descrito);
 15 $-C(=O)NR_xR_y$ desde que R_1 seja também $-C(=O)NR_xR_y$ (em que R_x e R_y são como anteriormente definidos), ou R_1 e R_2 podem formar, em conjunto, anéis cicloalquila ou heterociclil opcionalmente substituídos em que os substituintes de tal(is) anel(is) R_1-R_2 conjunto podem ser oxo, alquila, alquenila, alquinil, halogênio (F, Cl, Br, I), nitro, $-NH_2$, $=NOH$, $-C(=O)NR_xR_y$,
 20 $-COOR_x$, $-COONR_xR_y$ (em que R_x e R_y são como anteriormente definidos), $-NHCOOR_6$ (em que R_6 pode ser alquila, alquenila, alquinil, cicloalquila, alcarila, heteroarilalquila ou heterociclilalquila), ciano, hidróxi, alcóxi, ou amino
 25 substituído;

R_4 pode ser hidrogênio, alquila, $-OR_5$ (em que R_5 é como anteriormente definido), halogênio (F, Cl, Br, I), $-NH_2$, amino substituído, ciano, carbóxi, ou $-C(=O)NR_xR_y$ (em que R_x e
 30 R_y são como anteriormente definidos), ou R_2 e R_4 podem formar em conjunto um sistema de anéis fundidos (in)saturado monocíclico ou bicíclico opcionalmente substituído de 4-12 membros fundido ao anel B tendo 0-4 heteroátomo(s)

selecionados dentre N, O e S desde que R_2 e R_4 , juntos, não formem $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, em que os substituintes podem ser um ou mais dentre alquila, halogênio (F, Cl, Br, I), hidróxi, alcóxi, $-\text{NH}_2$ ou amino substituído;

5

R_7 pode ser hidrogênio, alquila, alquenila, alquinil, $-\text{OR}_5$ (em que R_5 é como anteriormente definido), halogênio (F, Cl, Br, I), ciano, $-\text{NH}_2$ ou amino substituído;

10 X_1 e X_2 podem ser hidrogênio, alquila, alcarila, cicloalquila, heterociclil, heteroarila, arila, heteroarilalquila ou heterociclilalquila, $-(\text{CH}_2)_m\text{COR}_3$, $-(\text{CH}_2)_g\text{C}(=\text{O})\text{NR}_x\text{R}_y$ ou $-(\text{CH}_2)_{g_1}\text{C}(=\text{O})\text{OR}_3$ (em que g e g_1 podem ser um número inteiro de 0-3, m , R_x , R_y e R_3 são como anteriormente definidos);

15

Y pode ser um átomo de oxigênio, enxofre, ou $-\text{NR}$ (em que R pode ser hidrogênio, acila, arila, ou alquila);

Y_1 e Y_2 podem ser independentemente selecionados dentre
20 hidrogênio, alquila, $-\text{OR}$ (em que R é como anteriormente definido), $-\text{SR}$ (em que R é como anteriormente definido), e $-\text{NHR}$ (em que R é como anteriormente definido);

25 Quaisquer dentre Y_1 e X_2 & X_1 e Y_2 podem, em conjunto, formar um anel fundido ao anel A mostrado na Fórmula I, o anel contendo 3-5 átomos de carbono dentro do anel e tendo 1-3 heteroátomos tais como N, O e S.

30 X_1 e X_2 podem formar, juntos, um anel fundido ao anel A mostrado na Fórmula I, o anel contendo 3-5 átomos de carbono dentro do anel e tendo 2-3 heteroátomos tais como N, O e S.

Quando X é NR_7 ou S, em que R_7 é hidrogênio ou alquila inferior ($\text{C}_1\text{-C}_6$)

- 5 **R₁** e **R₂** podem ser, independentemente, alquila, alquenila, alquinil, alcóxi, hidróxil, ciano, nitro, halogênio (F, Cl, Br, I), heteroarila, heterociclil, heteroarilalquila, heterociclilalquila, -NH_2 , amino substituído, carbóxi, $\text{-(CH}_2)_m\text{(C=O)R}_3$ (em que m e R_3 são como anteriormente
- 10 definido), $\text{-C(=O)NR}_x\text{R}_y$ (em que R_x e R_y são como anteriormente definido), ou $\text{-(CH}_2)_{1-4}\text{OR}'$ (em que R' é como anteriormente definido) ou **R₁** e **R₂** podem, juntos, formar anel cicloalquila ou heterociclil opcionalmente substituído em que os substituintes do referido anel(is) conjunto $\text{R}_1\text{-R}_2$ pode ser
- 15 oxo, alquila, alquenila, alquinil, halogênio (F, Cl, Br, I), nitro, -NH_2 , =NOH , $\text{-C(=O)NR}_x\text{R}_y$, -COOR_x , $\text{-COONR}_x\text{R}_y$ (em que R_x e R_y são como anteriormente definidos), -NHCOOR_6 (em que R_6 pode ser alquila, alquenila, alquinil, cicloalquila, alcarila, heteroarilalquila ou heterociclilalquila), ciano,
- 20 hidróxi, alcóxi ou amino substituído;

- R₄** pode ser hidrogênio, alquila, halogênio (F, Cl, Br, I), -OR_5 (em que R_5 é como anteriormente definido), ciano, carbóxi, -NH_2 , amino substituído, ou $\text{-C(=O)NR}_x\text{R}_y$ (em que R_x e
- 25 R_y são como anteriormente definido), ou **R₂** e **R₄** podem formar, em conjunto, um sistema de anéis fundidos (in)saturado monocíclico ou bicíclico opcionalmente substituído de 4-12 membros fundido ao anel B tendo 0-4 heteroátomo(s) selecionados dentre N, O e S desde que R_2 e R_4 , juntos, não
- 30 formem $\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$, em que os substituintes podem ser um ou mais dentre alquila, halogênio (F, Cl, Br, I), hidróxi, alcóxi ou amino;

R_7 pode ser hidrogênio, alquila, alquenila, alquinil, $-OR_5$ (em que R_5 é the same como anteriormente definido), halogênio (F, Cl, Br, I), ciano, $-NH_2$ ou amino substituído;

5 X_1 e X_2 podem ser alquila, cicloalquila, alcarila, heteroarila, heterociclil, heteroarilalquila ou heterociclilalquila, $-(CH_2)_gC(=O)NR_xR_y$ ou $-(CH_2)_{g_1}C(=O)OR_3$ (em que g e g_1 podem ser um número inteiro de 0-3, R_3 , R_x e R_y são como anteriormente definidos);

10

Y pode ser um átomo de oxigênio, enxofre ou $-NR$ (em que R pode ser hidrogênio, acila, arila ou alquila);

15 Y_1 e Y_2 podem ser, independentemente, hidrogênio, alquila, $-OR$ (em que R é como anteriormente definido), $-SR$ (em que R é como anteriormente definido), ou $-NHR$ (em que R é como anteriormente definido);

20 Quaisquer dentre Y_1 e X_2 & X_1 e Y_2 podem formar, em conjunto, um anel fundido com o anel A mostrado na Fórmula I, o anel contendo 3-5 átomos de carbono dentro do anel tendo 1-3 heteroátomos tais como N, O e S;

25 X_1 e X_2 podem formar, em conjunto, uma anel fundido com o anel A mostrado na Fórmula I, o anel contendo 3-5 átomos de carbono dentro do anel e tendo 2-3 heteroátomos tais como N, O e S.

30 As definições a seguir se aplicam aos termos aqui utilizados.

O termo "alquila", a menos que especificado em contrário, se refere a um monoradical de hidrocarboneto saturado ramificado ou não tendo de 1 a cerca de 20 átomos de carbono. Este termo é exemplificado por grupos tais como metil, etil, n-propil, iso-propil, n-butil, iso-butil, t-butil, n-hexil, n-decil, tetradecil, e semelhantes. Os grupos alquila podem ainda ser substituídos com um ou mais substituintes tais como alquenila, alquinil, alcóxi, cicloalquila, acila, acilamino, acilóxi, amino, aminocarbonil, alcóxicarbonilamino, azido, ciano, halogênio, hidróxi, oxo, tiocarbonil, carbóxi, ariltio, tiol, alquiltio, arilóxi, aminossulfonil, aminocarbonilamino, hidroxilamino, alcoxilamino, nitro, $-S(O)_nR_5$ (em que n é 0, 1 ou 2 e R_5 é como anteriormente definido), heterociclíl ou heteroarila. A não ser que restrito, pela definição, em contrário, todos os substituintes podem ser opcionalmente substituídos por 1-3 substituintes escolhidos dentre alquila, carbóxi, aminocarbonila, hidróxi, alcóxi, halogênio, $-CF_3$, amino, amino substituído, ciano, e $-S(O)_nR_5$ (em que R_5 e n são como anteriormente definidos) ou um grupo alquila como acima definido que é interrompido por 1-5 átomos ou grupos independentemente escolhidos dentre oxigênio, enxofre e $-NR_a-$ (onde R_a é escolhido dentre hidrogênio, alquila, cicloalquila, alquenila, alquinil, arila). A não ser que restrito pela definição em contrário, todos os substituintes podem ser opcionalmente substituídos por 1-3 substituintes escolhidos dentre alquila, carbóxi, aminocarbonila, hidróxi, alcóxi, halogênio, CF_3 , amino, amino substituído, ciano, e $-S(O)_nR_5$ (em que n e R_5 são como anteriormente definidos); ou um grupo alquila como acima definido que tenha ambos substituintes como definidos acima e é também interrompido por 1-5 átomos ou grupos como acima definidos.

O termo "alquenila" a não ser que especificado em contrário, se refere a um monoradical de um grupo hidrocarboneto insaturado ramificado ou não, preferencialmente tendo de 2 a 20 átomos de carbono com geometria cis ou trans. Grupos alquenila preferidos incluem etenil ou vinil ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 1-propileno ou allil ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), iso-propileno ($-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$), biciclo[2.2.1]hepteno, e semelhantes. No caso da alquenila ser ligada a um heteroátomo, a dupla ligação não pode ser alfa ao heteroátomo. O grupo alquenila pode ainda ser substituído com um ou mais substituintes tais como as alquila, alquenila, alquinil, alcóxi, cicloalquila, acila, acilamino, acilóxi, amino, aminocarbonila, alcóxicarbonilamino, azido, ciano, halogênio, hidróxi, oxo, tiocarbonil, carbóxi, ariltio, tiol, alquiltio, arila, ariloxi, aminosulfonil, aminocarbonilamino, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}_5$ (em que n e R_5 são como anteriormente definidos), heterociclíl ou heteroarila. A não ser que restrito pela definição, todos os substituintes podem opcionalmente ser substituídos por 1-3 substituintes escolhidos dentre alquila, carbóxi, aminocarbonila, hidróxi, alcóxi, halogênio, $-\text{CF}_3$, amino, amino substituído, ciano, e $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}_5$ (em que R_5 e n são como anteriormente definidos).

O termo "alquinil", a não ser que especificado em contrário, se refere a um monoradical de hidrocarboneto insaturado, preferencialmente tendo de 2 a 20 átomos de carbono. Grupos alquinil preferidos incluem etinil ($-\text{C}=\text{CH}$), propargil ou propinil, $-(\text{CH}_2\text{C}=\text{CH})$ e semelhantes.

No caso da alquinil ser ligada a um heteroátomo, a ligação tripla não pode ser alfa ao heteroátomo. O grupo alquinil pode ainda ser substituído com um ou mais

substituintes tais como alquila, alquenila, alquinil, alcóxi, cicloalquila, acila, acilamino, acilóxi, amino, aminocarbonila, alcóxicarbonilamino, azido, ciano, halogênio, hidróxi, oxo, tiocarbonila, carbóxi, ariltio, tiol, alquiltio, arila, arilóxi, aminosulfonila, aminocarbonilamino, hidroxiamino, alcóxi-amino, nitro, $-S(O)_nR_5$ (em que R_5 e n são como anteriormente definidos). A não ser que restrito pela definição, todos os substituintes podem opcionalmente ser substituídos por 1-3 substituintes escolhidos dentre alquila, carbóxi, aminocarbonil, hidróxi, alcóxi, halogênio, CF_3 , amino, amino substituído, ciano, e $-S(O)_nR_5$ (em que R_5 e n são como anteriormente definidos).

O termo "cicloalquila" se refere a grupos alquila cíclicos saturados ou não tendo de 3 a 20 átomos de carbono tendo um único anel ou múltiplos anéis condensados, que apresentam uma ligação olefinica opcional. Tais grupos cicloalquila incluem, por exemplo, estruturas de um único anel tais como ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, ciclooctil, ciclopropileno, ciclobutileno e semelhantes, ou estruturas de múltiplos anéis tais como adamantanil, e biciclo [2.2.1]heptano, 1,4-dioxa-spiro[4,5] decano ou grupos alquila cíclicos aos quais um grupo arila é fundido, como por exemplo indano e semelhantes. A cicloalquila pode ainda ser substituída com um ou mais substituintes tais como alquila, alquenila, alquinil, alcóxi, cicloalquila, acila, acilamino, acilóxi, amino, aminocarbonila, alcóxicarbonilamino, azido, ciano, halogênio, hidróxi, oxo, tiocarbonila, carbóxi, ariltio, tiol, alquiltio, arila, arilóxi, aminosulfonila, aminocarbonilamino, hidroxiamino, alcóxi-amino, nitro, $-S(O)_nR_5$ (em que R_5 e n são como anteriormente definidos), heteroarila ou heterociclil. A não ser que restrito pela

definição, todos os substituintes podem opcionalmente ser substituídos por 1-3 substituintes escolhidos dentre alquila, carbóxi, aminocarbonila, hidróxi, alcóxi, halogênio, CF_3 , $-\text{NH}_2$, amino substituído, ciano, e $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}_5$ (em que R_5 e n são como anteriormente definidos).

O termo "alcóxi" denota o grupo O-alquila, em que alquila é como acima definido.

10 O termo "alcarila" se refere a alquila-arila ligados pela porção alquila (em que alquila é como anteriormente definido) e a referida porção alquila apresenta de 1-6 átomos de carbono e arila é como definido abaixo.

15 O termo "arila" como aqui utilizado, se refere a anéis fenil, naftil, 2,3-diidro-1H-indenil ou indanil e semelhantes, opcionalmente substituídos com de 1 a 3 substituintes selecionados do grupo consistindo de halogênio (F, Cl, Br, I), hidróxi, alquila, alquenila, alquinil, 20 cicloalquila, alcóxi, arilóxi, oxo, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}_5$ (em que R_5 é como anteriormente definido), ciano, nitro, carbóxi, heterociclil, heteroarila, heterociclilalquila, amino, $-\text{NHCOalquila}$, $-\text{NHCOOalquila}$, $-\text{NHSO}_2\text{alquila}$, heteroarilalquila, acil ou $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(=\text{O})\text{NR}_x\text{R}_y$ (em que R_x e R_y 25 são como anteriormente definidos).

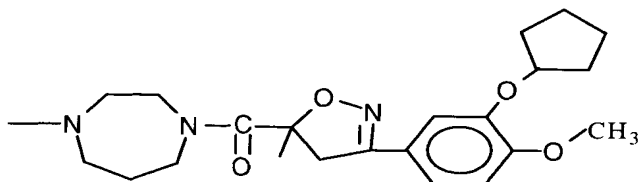
O termo "carbóxi" como aqui utilizado, se refere a $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{R}_6$ em que R_6 pode ser, por exemplo, hidrogênio, alquila, alquenila, alquinil, cicloalquila, alcarila, 30 heteroarilalquila ou heterociclilalquila.

O termo "heteroarila" a não ser que especificado em contrário, se refere a uma estrutura de anel aromático contendo 5 ou 6 átomos de carbono, ou um grupo aromático bicíclico tendo de 8 a 10 átomos de carbono, com um ou mais heteroátomo(s) independentemente selecionados do grupo consistindo de N, O e S, opcionalmente substituído com de 1 a 3 substituinte(s) tais como halogênio (F, Cl, Br, I), hidróxi, alquila, alquenila, alquinil, cicloalquila, arila, $-S(O)_nR_5$ (em que n e R_5 são como anteriormente definidos), alcóxi, alcarila, ciano, nitro, acila ou $C(=O)NR_xR_y$ (em que R_x e R_y são como anteriormente definidos). Exemplos de grupos heteroarila são piridinil, piridazinil, pirimidinil, pirrolil, oxazolil, tiazolil, tienil, isoxazolil, triazinil, furanil, benzofuranil, indolil, benzotiazolil, benzoxazolil e semelhantes tais como os análogos de oxigênio, enxofre e grupos contendo uma mistura de heteroátomos.

O termo "heterociclil", a não ser que especificado em contrário, se refere a um anel monocíclico ou policíclico, saturado ou não, tendo de 3 a 10 átomos, onde de 1 a 3 átomos de carbono num anel são trocados por heteroátomos selecionados do grupo compreendendo O, S, SO, SO_2 , N ou N-óxido, e são opcionalmente benzofundidos ou fundidos de heteroarila de 5-6 membros e são opcionalmente substituídos, em que os substituintes podem ser halogênio (F, Cl, Br, I), hidróxi, alquila, alquenila, alquinil, hidróxialquila, cicloalquila, carbóxi, arila, alcóxi, alcarila, heteroarila, heterociclil, heteroarilalquila, heterociclilalquila, oxo, alcoxialquila ou $-S(O)_nR_5$ (em que n e R_5 são como anteriormente definidos), ciano, nitro, $-NH_2$, amino substituído, acila ou $-C(=O)NR_xR_y$ (em que R_x e R_y são como anteriormente definidos). Exemplos de grupos heterociclil são tetraidrofuranil, diidrofuranil, azabicciclohexano,

diidropiridinil, piperidinil, isoxazolina, piperazinil,
 diidrobenzofuril, morfolinil, pirrolidinil, oxetano,
 tetraidropiranil, tietano, tetraidrotiofeno-1-óxido,
 tetraidrotiofeno, isoindol-diona, diidroindolil,

5



e semelhantes.

10

"Heteroarilalquila" se refere ao grupo alquila-heteroarila, em que a alquila e a heteroarila são como anteriormente definidos.

15

"Heterociclilalquila" se refere ao grupo alquila-heterociclil, em que a alquila e a heterociclil são como anteriormente definidos.

20

O termo "acila", como aqui definido, se refere a $-C(=O)R''$ em que R'' é hidrogênio, alquila, alcarila, cicloalquila, arila, heterociclil, heteroarila, heteroarilalquila ou heterociclilalquila.

25

"Amino substituído", a não ser que especificado em contrário, se refere ao grupo $-N(R_k)_2$ em que cada R_k é independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio [contanto que ambos grupos R_k não sejam hidrogênio (definido como $-\text{NH}_2$)], alquila, alquenila, alquinil, alcarila, cicloalquila, arila, heteroarila, heterociclil,

heterocicliclilalquila, heteroarilalquila, acila, $-S(O)_mR_5$ em que m e R_5 são como acima definidos, $-C(=O)NR_xR_y$, $-C(=O)OR_x$ (em que R_x e R_y são como anteriormente definidos) ou $-NHC(=O)NR_yR_x$ (em que R_y e R_x são como anteriormente definidos).

A não ser que restrito pela definição, todos os substituintes podem opcionalmente ser substituídos por 1-3 substituintes escolhidos dentre alquila, alcarila, cicloalquila, arila, heteroarila, heterocicliclil, carbóxi, hidróxi, alcóxi, halogênio, $-CF_3$, ciano, $-C(=O)NR_xR_y$, $-O(C=O)NR_xR_y$ (em que R_x e R_y são como anteriormente definidos) e $-OC(=O)NR_xR_y$, $-S(O)_mR_5$ (onde R_5 é como acima definido e m é 0, 1 ou 2).

15

Os compostos da presente invenção podem ser utilizados para tratar desordens do sistema nervoso central (SNC), doenças inflamatórias tais como, AIDS, asma, artrite, bronquite, doença obstrutiva dos pulmões crônica (COPD), psoríase, rinite alérgica, choque, dermatite atópica, doença de Crohn, síndrome do distúrbio respiratório adulto (ARDS), granuloma eosinofílico, conjutivite alérgica, osteoartrite, colite ulcerativa e outras doenças inflamatórias, especialmente em humanos.

25

De acordo com ainda outro aspecto, são apresentados processos para preparação dos compostos aqui descritos.

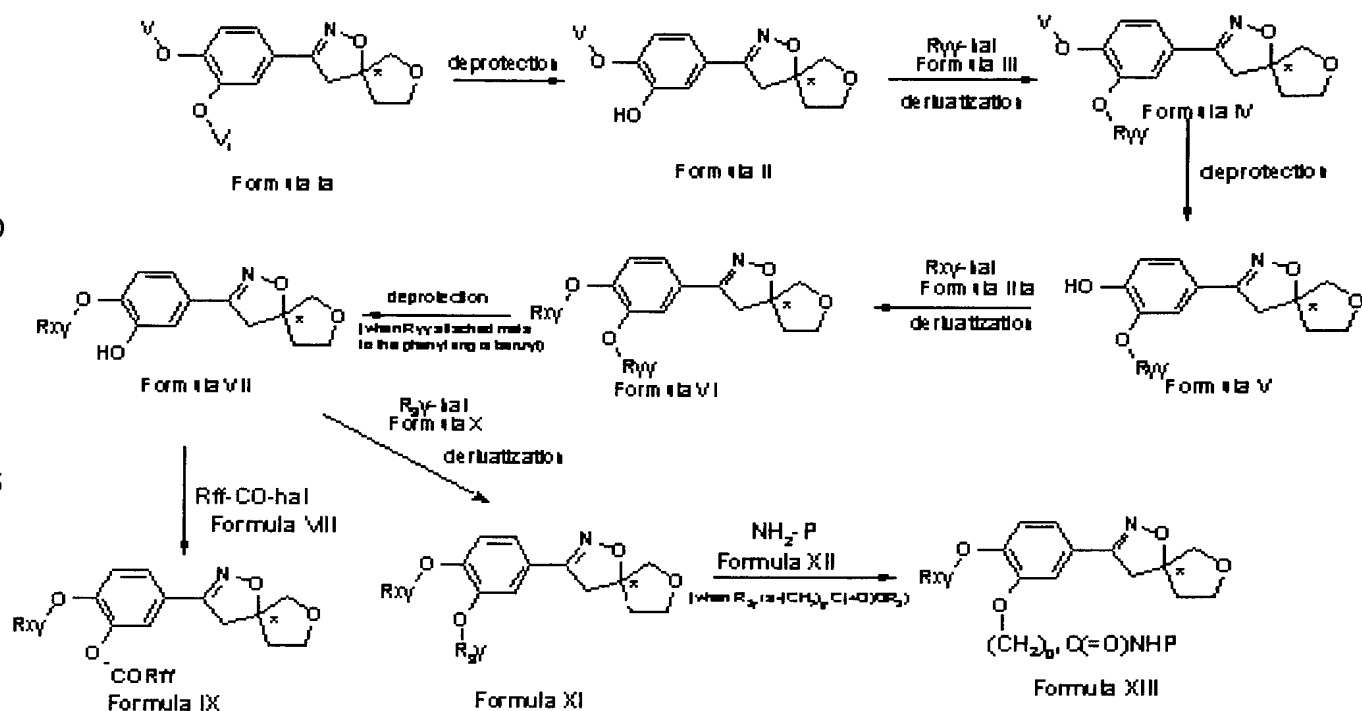
Descrição Detalhada da Invenção

Os compostos da presente invenção podem ser preparados por técnicas bastantes conhecidas no estado da técnica.

Adicionalmente, os compostos da presente invenção podem ser preparados seguindo-se uma sequência de reações como abaixo descrita.

5

Scheme I



Os compostos de Fórmulas II, IV, V, VI, VII, IX, XI e XIII podem ser preparados seguindo-se os procedimentos conforme descritos no Esquema I. A reação compreende desproteger um composto de Fórmula Ia [em que * se refere a um centro quiral (racêmico ou isômero R ou S); V é alquila e V₁ é cicloalquila] para dar um composto de Fórmula II, que pode ser reagido com um composto de Fórmula III (em que hal é Br, Cl ou I; R_{yy} pode ser alquila, arila, cicloalquila, alcarila, heteroarila, heterociclil, heteroarilalquila, heterociclilalquila, $-(CH_2)_{g_1}COOR_3$, $-(CH_2)_mCOR_3$ ou $-(CH_2)_gC(=O)NR_xR_y$ (em que R₃, g, m, R_x, R_y e g₁ são como anteriormente definidos) para dar o composto de Fórmula IV, que pode ser desprotegido para dar o composto de Fórmula V, que pode ser reagido com um composto de Fórmula IIIa para

dar o composto de Fórmula VI (em que hal é Br, Cl ou I; R_{xy} pode ser alquila, cicloalquila, alcarila, heteroarila, heterociclil, heteroarilalquila, heterociclilalquila), que pode ser desprotegido (quando R_{yy} ligado em posição meta do
 5 anel fenila é benzila) para dar um composto de Fórmula VII, que pode ser reagido com um composto de Fórmula VIII (em que R_{ff} pode ser alquila, cicloalquila, alcarila, arila, heteroarila, heterociclil, heteroarilalquila ou heterociclilalquila e hal é Br, Cl ou I)) para dar um
 10 composto de Fórmula IX. O composto de Fórmula VII pode ser reagido com um composto de Fórmula X (em que R_{3y} pode ser $-(CH_2)_{g1}C(=O)OR_3$, $-(CH_2)_mCOR_3$, alquila, cicloalquila, alcarila, heteroarila, heterociclil, heteroarilalquila, heterociclilalquila ou $-(CH_2)_gC(=O)NR_xR_y$) para dar um composto
 15 de Fórmula XI, que pode ser reagido com um composto de Fórmula XII (em que P é selecionado dentre alquila, aralquila, cicloalquila, $-C(=O)Oaralquila$, $-C(=O)OC(CH_3)_3$, $-C(=O)OC(CH_3)_2CHBr_2$ ou $-C(=O)OC(CH_3)_2CCl_3$) para dar um composto de Fórmula XIII.

20

A desproteção de um composto de Fórmula Ia para dar um composto de Fórmula II pode ser conduzida num solvente orgânico selecionado dentre diclorometano, dicloroetano, clorofórmio ou tetracloreto de carbono na presença de um
 25 ácido de Lewis como um catalisador selecionado dentre tricloreto de alumínio, tribrometo de alumínio, tetracloreto de zircônio, cloreto de estanho ou triclorobismutino.

A reação de um composto de Fórmula II com um composto
 30 de Fórmula III para dar um composto de Fórmula IV pode ser conduzida num solvente orgânico selecionado dentre dimetilformamida, tetraidrofurano, dietil éter ou dioxano na

presença de uma base selecionada dentre carbonato de potássio, carbonato de sódio ou bicarbonato de sódio.

5 A desproteção de um composto de Fórmula IV para dar um composto de Fórmula V pode ser conduzida com um agente selecionado dentre tiolato de etano sódico, tiolato de decano sódico, tiolato de dodecano sódico, tiocresolato de sódio num solvente orgânico selecionado dentre N,N-dimetilacetamida, hexametil fosforamida ou
10 dimetilformamida.

A reação do composto de Fórmula V com um composto de Fórmula IIIa para dar o composto de Fórmula VI pode ser conduzida num solvente orgânico selecionado dentre
15 dimetilformamida, tetraidrofurano, dietil éter ou dioxano na presença de uma base selecionada dentre carbonato de potássio, carbonato de sódio ou bicarbonato de sódio.

A desproteção de um composto de Fórmula VI para dar um
20 composto de Fórmula VII pode ser conduzida num solvente orgânico selecionado dentre metanol, etanol, propanol ou álcool isopropílico na presença de PdC, PdC com formato de amônio ou hidróxido de paládio.

25 A reação de um composto de Fórmula VII com um composto de Fórmula VIII para dar um composto de Fórmula IX pode ser conduzida num solvente orgânico selecionado dentre dimetilformamida, tetraidrofurano, dietiléter ou dioxano na presença de uma base selecionada dentre hidreto de sódio,
30 hidreto de potássio, trietilamina, carbonato de potássio ou bicarbonato de sódio.

A reação de um composto de Fórmula VII com um composto de Fórmula X para dar um composto de Fórmula XI pode ser conduzida num solvente orgânico selecionado dentre
 5 dimetilformamida, tetraidrofurano, dietiléter ou dioxano na presença de uma base selecionada dentre carbonato de potássio, carbonato de sódio ou bicarbonato de sódio.

O composto de Fórmula XI pode ser reagido com um
 10 composto de Fórmula XII para dar um composto de Fórmula XIII.

Compostos particulares são listados abaixo:

3-[2-(Difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-
 15 3-il)fenoxi]propan-1-ol (Composto No. 2);

[2-(Difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]acetonitrila (Composto No. 3);

20 4-[(5S ou 5R)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]-2-metoxifenol (Composto No. 4);

4-[(5R ou 5S)-1,7-Dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]-2-metoxifenol (Composto No. 5);

25 5-[(5S ou 5R)-1,7-Dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]-2-metoxifenol (Composto No. 6);

(5S ou 5R)-3-(3,4-Dimetoxifenil)-1,7-dioxa-2-
 30 azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 7);

(5R ou 5S)-3-(3,4-Dimetoxifenil)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 8);

2-(Benziloxi)-4-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenol (Composto No. 9);

2-[2-(Difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]etanol (Composto No. 10);

3-[4-(Difluorometoxi)-3-etoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 11);

10 3-[3-(Ciclohexiloxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 12);

(5R ou 5S)-3-[4-(Difluorometoxi)-3-metoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 13);

15

(5S ou 5R)-3-[4-(Difluorometoxi)-3-metoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 14);

Etil [2-(difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]acetato (Composto No. 15);

20

-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]fenol (Composto No. 65);

4-[(5R ou 5S)-1,7-Dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]-2-isopropoxifenol (Composto No. 66);

25

(5R ou 5S)-3-[3-(Ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 67);

30 (5R ou 5S)-3-[4-(difluorometoxi)-3-isopropoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 68)

3-[4-(Difluorometoxi)-3-(2-morfolina-4-iletoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 16);

2-(Difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenil ciclohexanocarboxilato (Composto No. 17);

5-[2-(Difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]ácido pentanoico (Composto No. 18);

10 3-[3-(2,2,2-Trifluoroetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 19);

3-[3-(Ciclopentilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 20);

15

N-ciclopropil-2-[2-(difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]acetamida (Composto No. 21);

20 2-[2-(Difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]acetamida (Composto No. 22);

2-[2-(Difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]-*N*-metilacetamida (Composto No. 23);

25

3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 24);

2-(Difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenil ciclopropanocarboxilato (Composto No. 25);

5 2-(Difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenil morfolina-4-carboxilato (Composto No. 26);

2-(Difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenil benzoato (Composto No. 27);

10 5-[2-(Difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi] pentanamida (Composto No. 28);

3-[3-Propoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 29);

15

3-[3-Isopropoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 30);

20 3-[3-(Ciclopropilmetoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 31);

3-[3-(2,3-Diidro-1*H*-inden-2-iloxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 32);

25

5-(1,7-Dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenol (Composto No. 33);

3-[3-Metoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 34);

3-[3-Etoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-
5 azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 35);

3-[3-Butoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-
azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 36);

10 3-[3-(Ciclohexilmetoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,7-
dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 37);

3-{[2-(Difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-
3-il)fenoxi]metil} benzonitrila (Composto No. 38);

15

2-{2-[2-(difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-
en-3-il)fenoxi]etil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (Composto No.
39);

20 3-[3-(Ciclohexiloxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,7-
dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 40);

Etil [5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)-2-(2,2,2-
trifluoroetoxi)fenoxi]acetato (Composto No. 41);

25

3-[3-(Ciclohexilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-
2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 42);

Tert-butyl [2-(difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]acetato (Composto No. 43);

5 N-ciclopropil-2-[5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi) fenoxi]acetamida (Composto No. 44);

N-benzil-2-[5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi) fenoxi]acetamida (Composto No. 47);

10 N-Ciclopentil-2-[5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi) fenoxi]acetamida (Composto No. 48);

(5S or 5R)-3-(3-isopropoxi-4-metoxifenil)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 57);

15

(5S ou 5R)-3-[3-(Ciclopropilmetoxi)-4-metoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 58);

20 2-(Ciclopropilmetoxi)-4-[(5S ou 5R)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]fenol (Composto No. 59);

4-[(5S ou 5R)-1,7-Dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]-2-isopropoxifenol (Composto No. 60);

25 (5S ou 5R)-3-[3-(Ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 62);

(5S ou 5R)-3-[4-(difluorometoxi)-3-isopropoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 63);

(5R ou 5S)-3-[4-(difluorometoxi)-3-isopropoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 64);

(5S ou 5R)-3-[3-(Benziloxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 76);

10 2-(Benziloxi)-4-[(5S or 5R)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]fenol (Composto No. 77);

(5S ou 5R)-3-[3-(Benziloxi)-4-metoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 78);

15

3-[3-(Benziloxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 90);

20 2-(Difluorometoxi)-5-[(5S ou 5R)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]fenol (Composto No. 91);

5-[(5R ou 5S)-1,7-Dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]-2-metoxifenol (Composto No. 92);

25 (5R ou 5S)-3-[3-(benziloxi)-4-metoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 126);

2-(Benziloxi)-4-[(5R ou 5S)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]fenol (Composto No. 127);

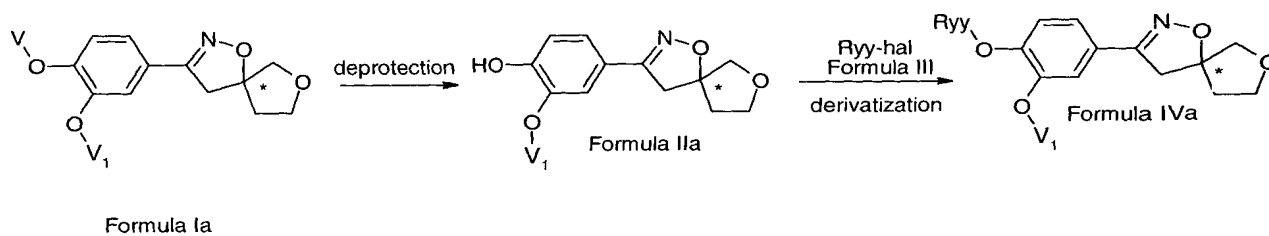
30

(5R ou 5S)-3-[3-(Benziloxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 128);

2-(Difluorometoxi)-5-[(5R ou 5S)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]fenol (Composto No. 130);

5 sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos farmaceuticamente aceitáveis, enantiômeros, diastereômeros, polimorfos ou N-óxidos dos mesmos.

Scheme II



10

The compostos de Fórmula IIa e IVa podem ser preparados seguindo-se os procedimentos como descritos no Esquema II. Assim, a reação compreende desproteger um composto de Fórmula Ia (em que V e V₁ são como anteriormente definido)

15 [em que * representa um centro quiral (racêmico ou opticamente ativo)] para dar um composto de Fórmula IIa que pode ser reagido com um composto de Fórmula III (em que hal é Br, Cl ou I; Ryy pode ser alquila, arila, cicloalquila, alcarila, heteroarila, heterociclil, heteroarilalquila ou

20 heterociclilalquila, $-(CH_2)_gC(=O)NR_xR_y$, $-(CH_2)_mCOR_3$ ou $-(CH_2)_{g1}C(=O)OR_3$ (em que m, R₃, g, g₁, R_x e R_y são como anteriormente definido) para dar um composto de Fórmula IVa.

A desproteção de um composto of Fórmula Ia para dar um composto de Fórmula IIa pode ser conduzida com um agente

25 selecionado dentre tiolato de etano sódico, tiolato de decano sódico, tiolato de dodecano sódico, tiocresolato de sódio num solvente orgânico selecionado dentre N,N-dimetilacetamida, hexametil fosforamida ou dimetilformamida.

A reação de um composto de Fórmula IIa com um composto de Fórmula III para dar um composto de Fórmula IVa pode ser conduzida num solvente orgânico selecionado dentre

5 dimetilformamida, tetraidrofurano, dietiléter ou dioxano na presença de uma base selecionada dentre carbonato de potássio, carbonato de sódio ou bicarbonato de sódio.

Compostos particulares são listados abaixo:

10 2-(Ciclopentiloxi)-4-[(5R ou 5S)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]fenol (Composto No. 45);

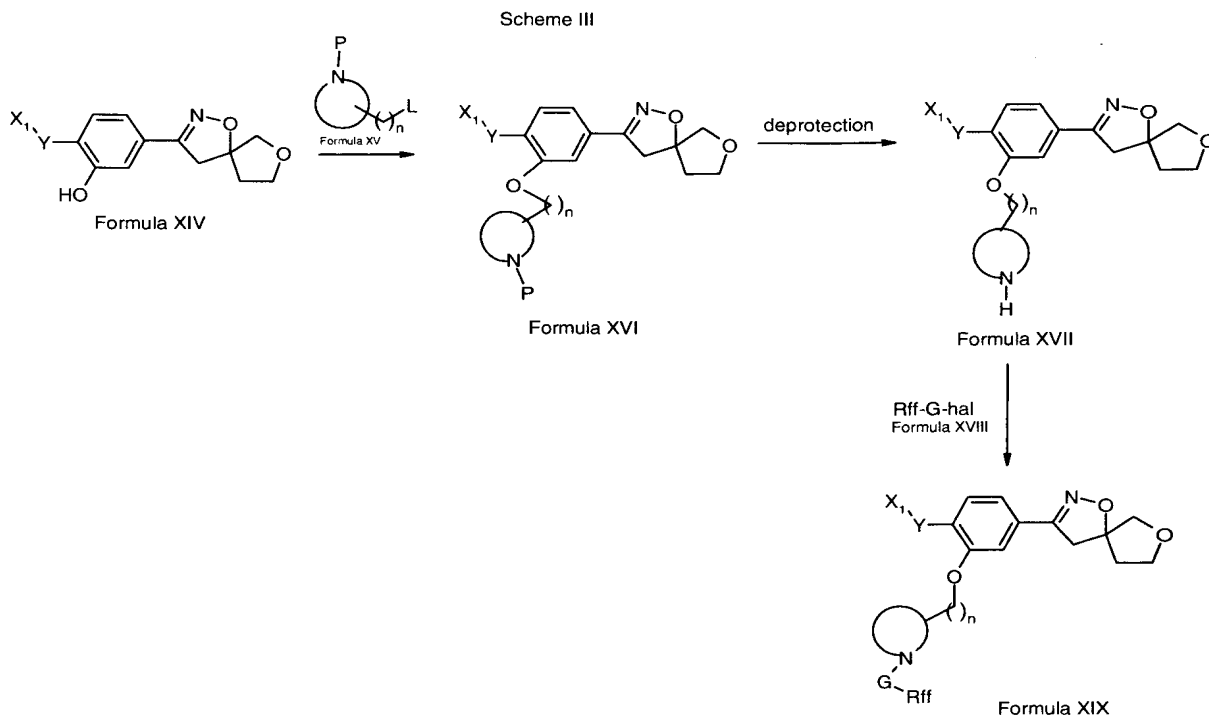
2-(Ciclopentiloxi)-4-[(5S ou 5R)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]fenol (Composto No. 46);

15

(5R ou 5S)-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 56);

20 (5S ou 5R)-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 61);

sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos farmaceuticamente aceitáveis, enantiômeros, diastereômeros, polimorfos ou N-óxidos dos mesmos.



Os compostos de Fórmula XVII e XIX podem ser preparados seguindo-se o procedimento descrito no Esquema III. Assim, a

5 reação compreende reagir um composto de Fórmula XIV (em que X_1 e Y são como anteriormente definido) com um composto de Fórmula XV (em que P é como anteriormente definido e L é um grupo de saída selecionado dentre hal (Br, Cl ou I), -O mesil, -O tosil ou -O triflil) para dar um composto de

10 Fórmula XVI (em que n é um número inteiro de 0-2), que pode ser desprotegido para dar um composto de Fórmula XVII, que pode ser reagido com um composto de Fórmula XVIII (em que G é -CO ou -SO₂ e Rff é como anteriormente definido) para dar um composto de Fórmula XIX.

15

A reação de um composto de Fórmula XIV com um composto de Fórmula XV para dar um composto de Fórmula XVI pode ser conduzida num solvente orgânico selecionado dentre dimetilformamida, tetraidrofurano, dietiléter ou dioxano na

presença de uma base selecionada dentre carbonato de potássio, carbonato de sódio ou bicarbonato de sódio.

5 A desproteção de um composto de Fórmula XVI (quando P é $-C(=O)OC(CH_3)_3$ ou $-C(=O)OC(CH_3)_2CHBr_2$) para dar um composto de Fórmula XVII pode ser conduzida em, por exemplo, uma solução de ácido clorídrico de metanol, etanol, propanol, álcool isopropílico, tetraidrofurano ou éter.

10 Alternativamente, a desproteção de um composto de Fórmula XVI (quando P é $-C(=O)OC(CH_3)_3$ ou $-C(=O)OC(CH_3)_2CHBr_2$) para dar um composto de Fórmula XVII pode ser conduzida com ácido trifluoroacético em diclorometano.

15 A desproteção de um composto de Fórmula XVI (quando P é $-C(=O)OC(CH_3)_2CCl_3$) para dar um composto de Fórmula XVII pode ser conduzida por um supernucleófilo (por exemplo, ftalocianina de lítio e cobalto (I), zinco e ácido acético ou ftalocianina de cobalto).

20 A desproteção de um composto de Fórmula XVI (quando P é aralquila) para dar um composto de Fórmula XVII pode ser conduzida num solvente orgânico selecionado dentre metanol, etanol, propanol ou álcool isopropílico na presença de PdC
25 na presença de gás hidrogênio ou PdC com uma fonte de gás hidrogênio selecionada dentre solução de formato de amônio, ciclohexeno ou ácido fórmico).

30 A reação de um composto de Fórmula XVII com um composto de Fórmula XVIII para dar um composto de Fórmula XIX pode ser conduzida num solvente orgânico selecionado dentre

dimetilformamida, tetraidrofurano, dietiléter ou dioxano na presença de uma base selecionada dentre carbonato de potássio, carbonato de sódio ou bicarbonato de sódio.

5 Compostos particulares são listados abaixo:

3-[3-[(3*S*)-1-Benzilpirrolidin-3-il]oxi]-4-(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro [4.4]non-2-eno
(Composto No. 1);

10 Tert-butil 4-[2-(difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi] piperidine-1-carboxilato
(Composto No. 49);

Sal hidrocloreto de 3-[4-(difluorometoxi)-3-(piperidina-4-iloxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 50);

3-{3-[(1-Acetilpiperidina-4-il)oxi]-4-(difluorometoxi)fenil}-1,7-dioxa-2-azaspiro [4.4]non-2-eno
20 (Composto No. 51);

Tert-butil (3*S*)-3-[2-(difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]pirrolidin-1-carboxilato
(Composto No. 52);

25

Tert-butil (3*R*)-3-[2-(difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]pirrolidin-1-carboxilato
(Composto No. 53);

Tert-butil 3-[2-(difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]piperidin-1-carboxilato
(Composto No. 54);

5 Tert-butil (2S)-2-{{2-(difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi}metil}pirrolidin-1-carboxilato (Composto No. 55);

10 Sal cloridrato de 3-{4-(Difluorometoxi)-3-[(3S)-pirrolidin-3-iloxi]fenil}-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 69);

15 Sal hidrocloreto de 3-{4-(difluorometoxi)-3-[(2S)-pirrolidina-2-ilmetoxi]fenil}-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 70);

20 Sal hidrocloreto de 3-{4-(difluorometoxi)-3-[(2R)-pirrolidina-2-ilmetoxi]fenil}-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 71);

25 3-[4-(Difluorometoxi)-3-{{(2R)-1-propionilpirrolidin-2-il}metoxi}fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro [4.4]non-2-eno
(Composto No. 72);

3-[3-{{(2S)-1-acetilpirrolidin-2-il}metoxi}-4-(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro [4.4]non-2-eno
(Composto No. 73);

3-[3-{[(3S)-1-benzoilpirrolidin-3-il]oxi}-4-(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro [4.4]non-2-eno
(Composto No. 74);

5 3-[4-(Difluorometoxi)-3-{[(3S)-1-propionilpirrolidin-3-il]oxi}fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro [4.4]non-2-eno (Composto No. 75);

10 3-{4-(Difluorometoxi)-3-[(1-propionilpiperidina-4-il]oxi}fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 79);

15 3-[4-(Difluorometoxi)-3-{[1-(4-fluorobenzoil)piperidina-4-il]oxi}fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno
15 il]oxi}fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro [4.4]non-2-eno (Composto No. 80);

20 3-[3-{[1-(Ciclopropilcarbonil)piperidina-4-il]oxi}-4-(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno
(Composto No. 81);

3-[3-{[1-(Ciclopentilcarbonil)piperidina-4-il]oxi}-4-(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno
(Composto No. 82);

25

3-[4-(Difluorometoxi)-3-({1-[(trifluorometil)sulfonil]piperidina-4-il}oxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 83);

3-{3-[(1-Acetilpiperidina-3-il)oxi]-4-(difluorometoxi)fenil}-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno
(Composto No. 84);

5 3-{4-(Difluorometoxi)-3-[(1-propionilpiperidina-3-il)oxi]fenil}-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto
No. 85);

10 3-[4-(Difluorometoxi)-3-{[1-(4-fluorobenzoil)piperidina-3-il]oxi}fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto
No. 86);

15 3-[3-{[1-(Ciclopropilcarbonil)piperidina-3-il]oxi}-4-(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno
(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno
(Composto No. 87);

20 3-[3-{[1-(Ciclopentilcarbonil)piperidina-3-il]oxi}-4-(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno
(Composto No. 88);

3-[4-(Difluorometoxi)-3-{[1-(etilsulfonil)piperidina-3-il]oxi}fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto
No. 89);

25 3-[3-{[(3S)-1-acetilpirrolidina-3-il]oxi}-4-(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno
(Composto No. 93);

Sal hidrocloreto de 3-[4-(Difluorometoxi)-3-(piperidina-3-iloxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 94);

5 3-[4-(Difluorometoxi)-3-{[1-(fenilcarbonil)piperidina-4-il]oxi}fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 95);

10 3-[4-(Difluorometoxi)-3-{[1-(morfolina-4-ilcarbonil)piperidina-4-il]oxi}fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 96);

15 3-[4-(Difluorometoxi)-3-{[1-(fenilcarbonil)piperidina-3-il]oxi}fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 97);

20 3-[4-(Difluorometoxi)-3-{[1-(morfolina-4-ilcarbonil)piperidina-3-il]oxi}fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 98);

-[(trifluorometil)sulfonil]piperidina-3-il}oxi}fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 99);

25 3-[4-(Difluorometoxi)-3-{[(2R)-1-(fenilcarbonil)pirrolidina-2-il]metoxi}fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 100);

30 3-[3-{[(2R)-1-acetilpirrolidina-2-il]metoxi}-4-(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 101);

3-[4-(Difluorometoxi)-3-([(2R)-1-propanoilpirrolidina-2-il]metoxi}fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno
(Composto No. 102);

5

3-[3-{[(2R)-1-(ciclopropilcarbonil)pirrolidina-2-il]metoxi}-4-(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno
(Composto No. 103);

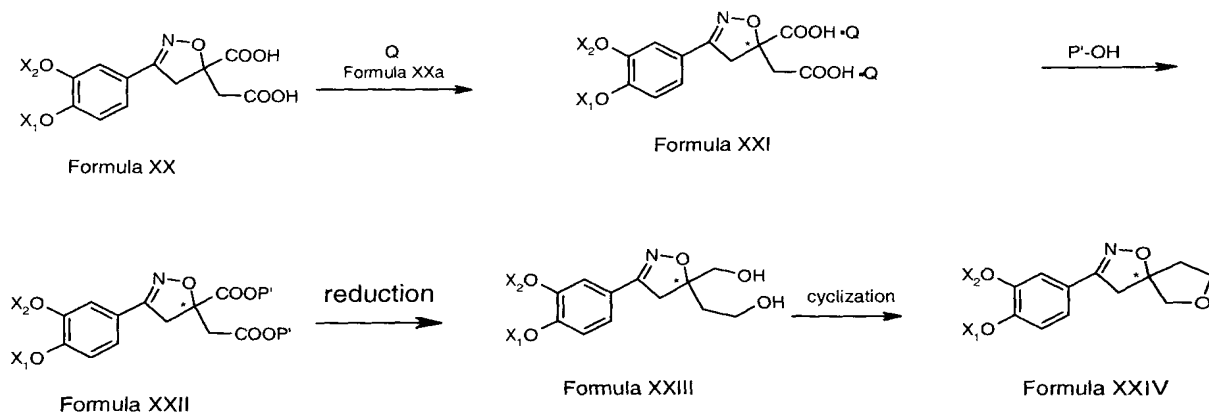
10 3-[3-{[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)pirrolidina-3-il]oxi}-4-(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno
(Composto No. 104);

15 3-[3-{[(3S)-1-(ciclopentilcarbonil)pirrolidina-3-il]oxi}-4-(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno
(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno
(Composto No. 105);

20 3-[4-(Difluorometoxi)-3-([(3R)-1-[(4-fluorofenil)carbonil]pirrolidina-3-il]oxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 106);

25 saís farmacêuticamente aceitáveis, solvatos farmacêuticamente aceitáveis, enantiômeros, diastereômeros, polimorfos ou N-óxidos dos mesmos.

Scheme IV



Os compostos de Fórmula XXIV podem ser preparados seguindo-se os procedimentos descrito no Esquema IV. Assim, um composto de Fórmula XX (em que X_1 e X_2 são como anteriormente definidos) pode ser reagido com um composto de Fórmula XXa (em que Q é um agente de resolução quiral selecionado dentre from L-Efedrina, D-Efedrina, (+)-Brussian, (-)-Brussian, (1S, 2R) (-)-cis-1-amino-2-indanol, (1R 2S) (+)-cis-1-amino-2-indanol, (1R, 2R)-(-)-1,2-diamino ciclohexano ou (1S, 2S)-(+)-1,2-diamino ciclohexano, α -metilbenzilamina ou β -metilbenzilamina) para dar um composto de Fórmula XXI [em que * se refere a um centro quiral (racêmico ou opticamente ativo)], que sofre desproteção com um composto de Fórmula P'-OH para dar um composto de Fórmula XXII (em que P' pode ser alquila ou aralquila), que sofre redução para dar um composto de Fórmula XXIII, que sofre ciclização para dar um composto de Fórmula XXIV.

20

O composto de Fórmula XX pode ser reagido com um composto de Fórmula XXa para dar um composto de Fórmula XXI num solvente orgânico, por exemplo, acetona, etanol, álcool

isopropílico, metanol, acetonitrila, álcool *tert*-butilico, acetato de etila, dioxano, diclorometano ou clorofórmio.

A proteção de um composto de Fórmula XXI com um
 5 composto de Fórmula P'-OH para dar um composto de Fórmula XXII pode ser conduzida com agentes de halogenação, por exemplo, cloreto de tionila, cloreto de oxalila, pentacloreto de fósforo ou tricloreto de fósforo.

10 O composto de Fórmula XXII sofre redução para dar um composto de Fórmula XXIII num solvente orgânico, por exemplo, tetraidrofurano, dimetilformamida, dietil éter ou dioxano com um agente de redução selecionado dentre hidreto de lítio e alumínio, boro hidreto de sódio, sulfeto de
 15 dimetil borano ou boro hidreto de lítio.

Alternativamente, o composto de Fórmula XXIII pode também ser preparado pela redução da forma ácida livre do composto de Fórmula XXII.

20

O composto de Fórmula XXIII sofre ciclização para dar um composto de Fórmula XXIV num solvente orgânico, por exemplo, tetraidrofurano, dimetilformamida, dioxano ou dietil éter na presença de uma dupla redox. A parte oxidante
 25 da dupla redox é selecionada do grupo consistindo de diisopropilazodicarboxilato (DIAD), dietilazodicarboxilato (DEAD), N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxilato (TMAD), 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (ADDP), cianometilenotributilfosforano (CMBP), 4,7-dimetil-3,5,7-
 30 hexaidro-1,2,4,7-tetrazocin-3,8-diona (DHTD) ou N,N,N',N','-tetraisopropil azodicarboxamida (TIPA). A parte redutora da dupla redox é uma fosfina selecionada do grupo consistindo

de trialquilafosfina (tal como tributilfosfina), triarilafosfina (por exemplo, trifenilfosfina), tricicloalquilfosfina (por exemplo, triscicloexilfosfina) ou tetraheteroarilfosfina. Os reagentes de fosfina com uma
 5 combinação de substituintes arila, alquila ou heteroarila podem também ser utilizados (por exemplo, difenilpiridilfosfina).

Compostos particulares, que podem ser preparados pelo
 10 esquema IV abaixo, são revelados abaixo:

4-[(5S ou 5R)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]-2-metoxifenol (Composto No. 4) ;

4-[(5R ou 5S)-1,7-Dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]-2-metoxifenol (Composto No. 5);
 15

5-[(5S ou 5R)-1,7-Dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]-2-metoxifenol (Composto No. 6);

20 (5S ou 5R)-3-(3,4-Dimetoxifenil)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 7);

(5R ou 5S)-3-(3,4-Dimetoxifenil)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 8);
 25

(5R ou 5S)-3-[4-(Difluorometoxi)-3-metoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 13);

(5S ou 5R)-3-[4-(Difluorometoxi)-3-metoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 14);
 30

(5R ou 5S)-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 56);

- 5 (5S ou 5R)-3-(3-isopropoxi-4-metoxifenil)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 57);

(5S ou 5R)-3-[3-(Ciclopropilmetoxi)-4-metoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 58);

10

2-(Ciclopropilmetoxi)-4-[(5S ou 5R)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]fenol (Composto No. 59);

- 15 4-[(5S ou 5R)-1,7-Dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]-2-isopropoxifenol (Composto No. 60);

(5S ou 5R)-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 61);

- 20 (5S ou 5R)-3-[4-(difluorometoxi)-3-isopropoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 63);

(5R ou 5S)-3-[4-(difluorometoxi)-3-isopropoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 64);

25

2-(Ciclopropilmetoxi)-4-[(5R ou 5S)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]fenol (Composto No. 65);

4-[(5R ou 5S)-1,7-Dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]-2-isopropoxifenol (Composto No. 66);

(5R ou 5S)-3-[3-(Ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 67);

5

(5R ou 5S)-3-[4-(difluorometoxi)-3-isopropoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 68);

10

(5S ou 5R)-3-[3-(Benziloxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 76);

2-(Benziloxi)-4-[(5S ou 5R)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]fenol (Composto No. 77);

15

(5S ou 5R)-3-[3-(Benziloxi)-4-metoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 78);

2-(Difluorometoxi)-5-[(5S ou 5R)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]fenol (Composto No. 91);

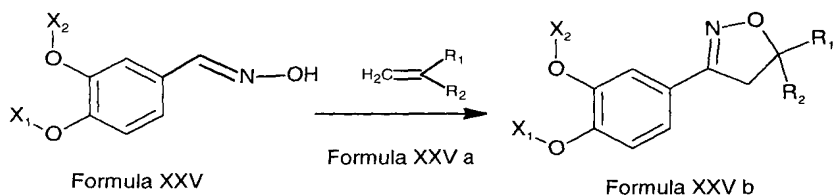
20

5-[(5R ou 5S)-1,7-Dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]-2-metoxifenol (Composto No. 92);

25

sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos farmaceuticamente aceitáveis, enantiômeros, diastereômeros, polimorfos ou N-óxidos dos mesmos.

Scheme V



Os compostos de Fórmula XXV b podem ser preparados
 5 seguindo-se o procedimento definido no Esquema V. A reação
 compreende reagir um composto de Fórmula XXV com um composto
 de Fórmula XXV para dar um composto de Fórmula XXV b.

A reação de um composto de Fórmula XXV com um composto
 10 de Fórmula XXV para dar um composto de Fórmula XXV b pode
 ser conduzida na presença de um ou mais reagentes, por
 exemplo, hipoclorito de sódio, N-bromosuccinimida,
 N-clorosuccinimida ou misturas dos mesmos num solvente
 orgânico, por exemplo, tetraidrofurano, dimetilformamida ou
 15 dimetilsulfóxido.

Compostos particulares preparados por este esquema são:

{3-[4-(Difluorometoxi)-3-metoxifenil]-4,5-diidroisoxazol-
 20 5,5-diil}dimetanol (Composto No. 107);

3-[4-(Difluorometoxi)-3-metoxifenil]-1,8-dioxa-2-
 azaspiro[4.5]dec-2-eno (Composto No. 111);

25 7-[4-(Difluorometoxi)-3-metoxifenil]-5-oxa-6-
 azaspiro[3.4]oct-6-eno (Composto No. 115);

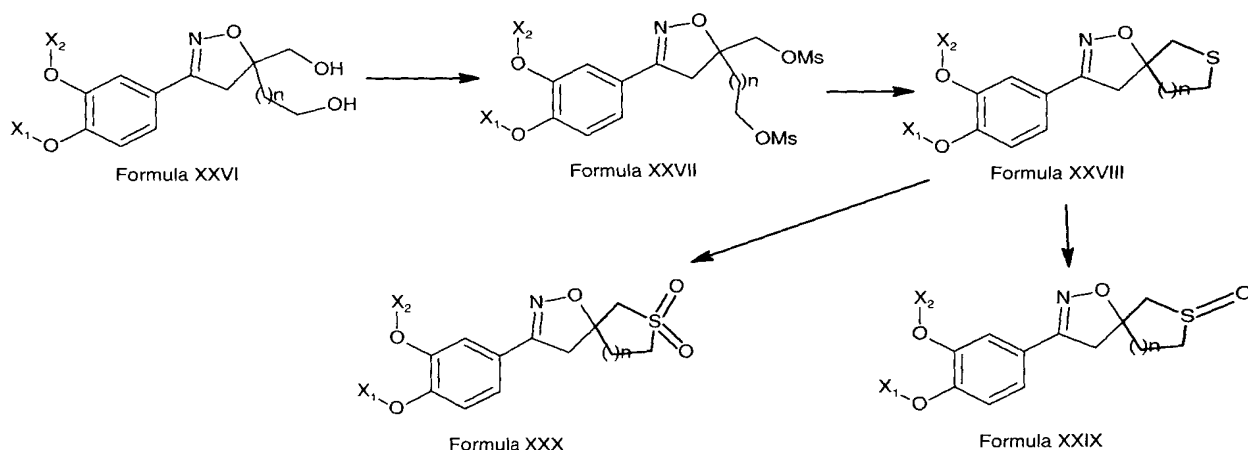
3-[4-(Difluorometoxi)-3-metoxifenil]-1-oxa-2-
azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 116);

3-[4-(Difluorometoxi)-3-metoxifenil]-1-oxa-2-
5 azaspiro[4.5]dec-2-eno (Composto No. 117);

sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos
farmaceuticamente aceitáveis, enantiômeros, diastereômeros,
polimorfos ou N-óxidos dos mesmos.

10

Scheme VI



Os compostos de Fórmulas XXVIII, XXIX e XXX podem ser
15 preparados seguindo-se o procedimento descrito no Esquema
VI. A reação compreende a mesilação de um composto de
Fórmula XXVI (em que X_1 e X_2 são como anteriormente definidos
e n é um número inteiro de 0-2) para dar um composto de
Fórmula XXVII, que pode ser ciclizado para dar um composto
20 de Fórmula XXVIII, que pode ser oxidado para dar compostos
de Fórmulas XXIX e XXX.

A mesilação de um composto de Fórmula XXVI para dar um
composto de Fórmula XXVII pode ser conduzida na presença de
25 um ou mais agentes mesilantes, por exemplo, cloreto de

metanosulfonila, anidrido metanosulfônico, anidrido trifluorometanosulfônico, cloreto de *p*-toluene sulfonila ou misturas dos mesmos na presença de uma ou mais bases, por exemplo, trietilamina, piridina, 2,6-lutideno, diisopropil
 5 etilamina ou misturas destes num solvente, por exemplo, diclorometano, clorofórmio, tetraidrofurano ou acetonitrila.

A ciclização de um composto de Fórmula XXVII para dar um composto de Fórmula XXVIII pode ser conduzida na presença
 10 de um ou mais sulfetos de metal alcalino hidratados ou anidros, por exemplo, sulfeto de sódio num solvente, por exemplo, tetraidrofurano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido ou diclorometano.

A oxidação de um composto de Fórmula XXVIII para dar compostos de Fórmulas XXIX e XXX pode ser conduzida na presença de um ou mais agentes de oxidação, por exemplo, periodato de sódio, ácido *m*-cloroperoxibenzoico, *tert*-butil hidroperóxido ou misturas destes num solvente, por exemplo,
 20 metanol, diclorometano, tetraidrofurano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, água ou misturas dos mesmos.

Compostos particulares preparados por este esquema são:

3-[4-(Difluorometoxi)-3-metoxifenil]-1-oxa-7-tia-2-
 25 azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 108);

3-[4-(Difluorometoxi)-3-metoxifenil]-1-oxa-7-tia-2-
 azaspiro[4.4]non-2-eno 7-óxido (Composto No. 109);

7-[4-(Difluorometoxi)-3-metoxifenil]-5-oxa-2-tia-6-
 30 azaspiro[3.4]oct-6-eno (Composto No. 110);

7-[4-(Difluorometoxi)-3-metoxifenil]-5-oxa-2-tia-6-
azaspiro[3.4]oct-6-eno 2-óxido (Composto No. 113);

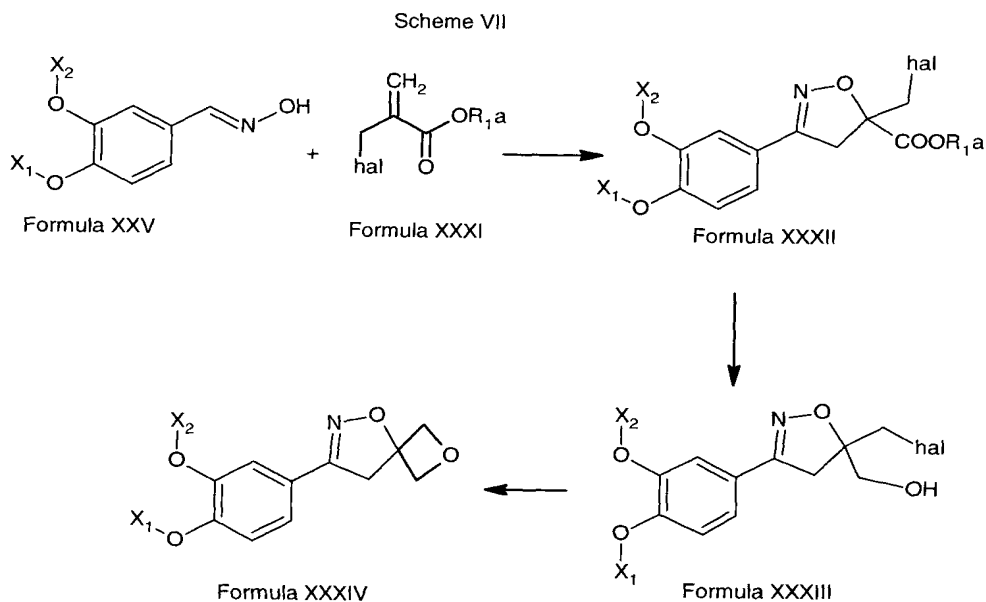
5 3-[4-(Difluorometoxi)-3-metoxifenil]-1-oxa-7-tia-2-
azaspiro[4.4]non-2-eno 7,7-dióxido (Composto No. 114);

7-[4-(Difluorometoxi)-3-metoxifenil]-5-oxa-2-tia-6-
azaspiro[3.4]oct-6-eno 2,2-dióxido (Composto No. 120);

10

saís farmacêuticamente aceitáveis, solvatos
farmacêuticamente aceitáveis, enantiômeros, diastereômeros,
polimorfos ou N-óxidos dos mesmos.

15



Os compostos de Fórmula XXXIV podem ser preparados
seguindo-se os procedimentos descritos no Esquema VII. Desta
20 maneira, um composto de Fórmula XXV (em que X_1 e X_2 são como
anteriormente definidos) pode ser reagido com um composto de

Fórmula XXXI (em que R_{1a} pode ser alquila e hal é como anteriormente definido) para dar um composto de Fórmula XXXII, que pode ser reduzido para dar um composto de Fórmula XXXIII, que pode ser ciclizado para dar um composto de
5 Fórmula XXXIV.

A reação de um composto de Fórmula XXV com um composto de Fórmula XXXI para dar um composto de Fórmula XXXII pode ser conduzida, por exemplo, por cicloadição 1,3-dipolar na
10 presença de um ou mais reagentes, por exemplo, hipoclorito de sódio, N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida ou misturas dos mesmos num solvente, por exemplo, diclorometano, clorofórmio ou misturas destes.

15 A redução de um composto de Fórmula XXXII para dar um composto de Fórmula XXXIII pode ser conduzida na presença de um ou mais agentes redutores, por exemplo, boro hidreto de sódio, hidreto de lítio e alumínio, sulfeto de dimetil borano ou misturas destes num solvente, por exemplo,
20 metanol, etanol, tetraidrofurano, acetato de etila ou misturas dos mesmos.

A ciclização de um composto de Fórmula XXXIII para dar um composto de Fórmula XXXIV pode ser conduzida na presença
25 de um ou mais hidróxidos de metal alcalino, por exemplo, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio ou hidróxido de lítio, carbonatos de metal alcalino, por exemplo, carbonato de sódio ou carbonato de potássio, alcóxidos de metal alcalino, por exemplo, *t*-butóxido de potássio, hidretos de
30 metal alcalino, por exemplo, hidreto de sódio ou misturas dos mesmos num solvente, por exemplo, metanol, etanol,

tetraidrofurano, dimetilformamida, água ou misturas dos mesmos.

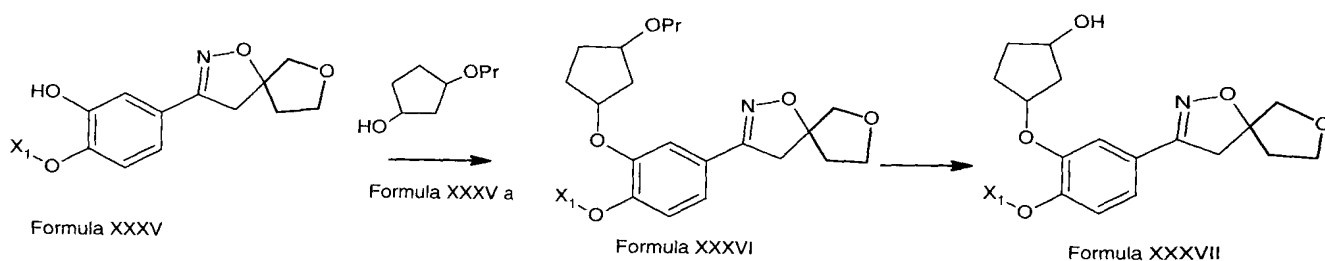
Compostos particulares preparados por este esquema são:

5

7-[4-(Difluorometoxi)-3-metoxifenil]-2,5-dioxa-6-azaspiro[3.4]oct-6-eno (Composto No. 123)

saís farmaceuticamente aceitáveis, solvatos farmaceuticamente aceitáveis, enantiômeros, diastereômeros, polimorfos ou N-óxidos dos mesmos.

Scheme VIII



Os compostos de Fórmula XXXVII podem ser preparados seguindo-se os procedimentos descritos no Esquema VIII. Desta maneira, um composto de Fórmula XXXV (em que X₁ é como anteriormente definido) pode ser reagido com um composto de Fórmula XXXVa para dar um composto de Fórmula XXXVI (em que Pr pode ser um grupo de proteção, por exemplo, *tert*-butil dimetil silil) que pode ser desprotegido para dar um composto de Fórmula XXXVII.

A reação de um composto de Fórmula XXXV com um composto de Fórmula XXXVa para dar um composto de Fórmula XXXVI pode ser conduzida num solvente, por exemplo, tetraidrofurano, dimetilformamida, dimetoxietano, dioxano ou dietil éter na presença de um par redox. A parte oxidante do par redox é

25

selecionada do grupo consistindo de diisopropil azodicarboxilato (DIAD), dietilazodicarboxilato (DEAD), N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxilato (TMAD), 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (ADDP),
 5 cianometilenotributilfosforano (CMBP), 4,7-dimetil-3,5,7-hexahidro-1,2,4,7-tetrazocin-3,8-diona (DHTD) ou N,N,N',N','-tetraisopropilazodicarboxamida (TIPA). A parte redutora do par redox é uma fosfina selecionada do grupo consistindo de trialquilfosfina (tal como tributilfosfina), triarilfosfina
 10 (por exemplo, trifenilfosfina), tricicloalquilfosfina (por exemplo, trisciclohexilfosfina) ou tetraheteroarilfosfina. Os reagentes fosfina com uma combinação de substituintes arila, alquila ou heteroarila podem também ser utilizados (por exemplo, difenilpiridilfosfina).

15

A desproteção de um composto de Fórmula XXXVI para dar um composto de Fórmula XXXVII pode ser conduzida num solvente, por exemplo, metanol ou etanol na presença de um ácido, por exemplo, ácido clorídrico.

20

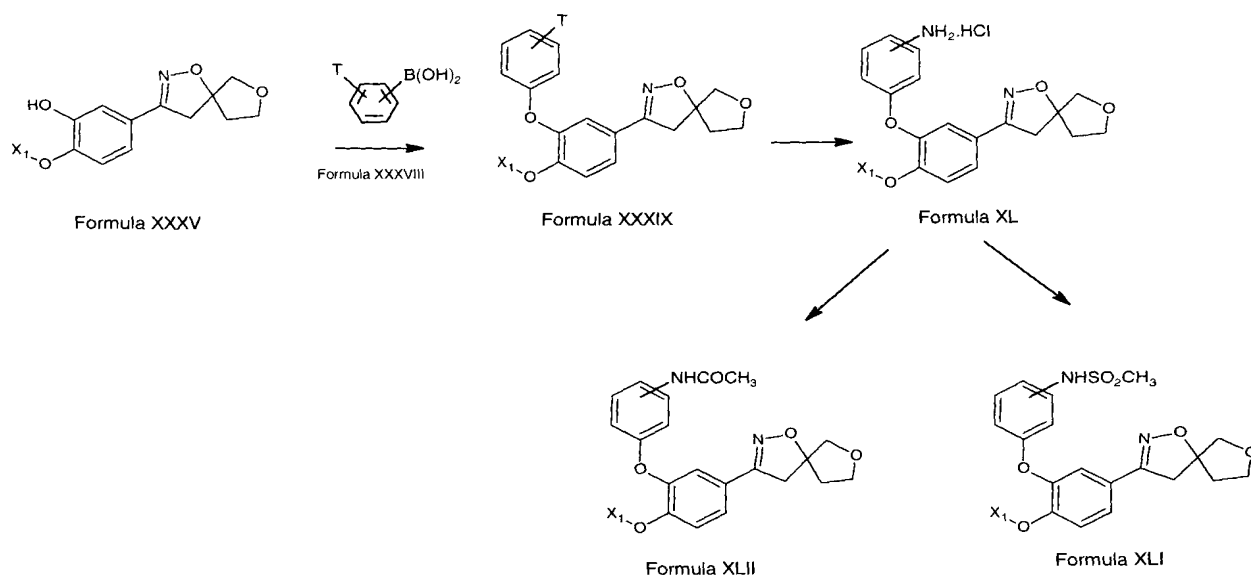
Compostos particulares preparados por este esquema são:

3-[2-(Difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]ciclopentanol (Composto No. 129)

25

sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos farmaceuticamente aceitáveis, enantiômeros, diastereômeros, polimorfos ou N-óxidos dos mesmos.

Scheme IX



Os compostos de Fórmulas XXXIX, XL, XLI e XLII podem ser preparados seguindo-se os procedimentos descrito no

5 Esquema IX. Desta maneira, um composto de Fórmula XXXV (em que X_1 é como anteriormente definido) pode ser reagido com um composto de Fórmula XXXVIII (em que T pode ser halogênio, alcóxi, alquila ou -NHCOOalquila) para dar um composto de Fórmula XXXIX, que (quando T é -NHCOOalquila) pode ser

10 desprotegido para dar um composto de Fórmula XL, que pode ser

(a) mesilado para dar um composto de Fórmula XLI.

(b) acilado para dar um composto de Fórmula XLII.

15

A reação de um composto de Fórmula XXXV com um composto de Fórmula XXXVIII para dar um composto de Fórmula XXXIX pode ser conduzida na presença de uma fonte de metal de transição, por exemplo, acetato de cobre ou cobre elementar,

num solvente, por exemplo, diclorometano, acetonitrila ou tolueno.

5 A reação de um composto de Fórmula XXXV com um composto de Fórmula XXXVIII para dar um composto de Fórmula XXXIX pode ser conduzida na presença de uma base, por exemplo, trietilamina, trimetilamina, piridina ou base de Hunig.

10 A reação de um composto de Fórmula XXXV com um composto de Fórmula XXXVIII para dar um composto de Fórmula XXXIX pode ser conduzida na presença de, por exemplo, peneiras moleculares de 4Å.

15 A desproteção de um composto de Fórmula XXXIX para dar um composto de Fórmula XL pode ser conduzida na presença de um solvente, por exemplo, metanol ou etanol na presença de um ácido, por exemplo, ácido clorídrico.

20 A mesilação de um composto de Fórmula XL para dar um composto de Fórmula XLI pode ser conduzida na presença de um ou mais agentes mesilantes, por exemplo, cloreto de metanosulfonila, anidrido metanosulfônico, anidrido trifluorometanosulfônico, cloreto de *p*-tolueno sulfonila ou misturas dos mesmos na presença de uma base, por exemplo,
25 piridina, trietilamina, diisopropiletilamina ou carbonato de potássio num solvente, por exemplo, piridina, diclorometano, dicloroetano, dimetilformamida ou dimetilacetamida.

30 A acilação de um composto de Fórmula XL para dar um composto de Fórmula XLII pode ser conduzida utilizando anidrido acético num solvente, por exemplo, piridina,

diclorometano, dicloroetano, clorofórmio, dimetilformamida ou dimetilacetamida.

5 A acilação de um composto de Fórmula XL para dar um composto de Fórmula XLII pode ser conduzida na presença de uma base, por exemplo, piridina, trietilamina, diisopropiletilamina ou carbonato de potássio.

Compostos particulares preparados por este esquema são:

10

Sal hidrocloreto de 4-[2-(difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]anilina (Composto No. 124);

15

tert-Butil {4-[2-(difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]fenil} carbamato (Composto No. 125);

20

3-[4-(Difluorometoxi)-3-(4-fluorofenoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 131);

3-[3-(4-Clorofenoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 132);

25

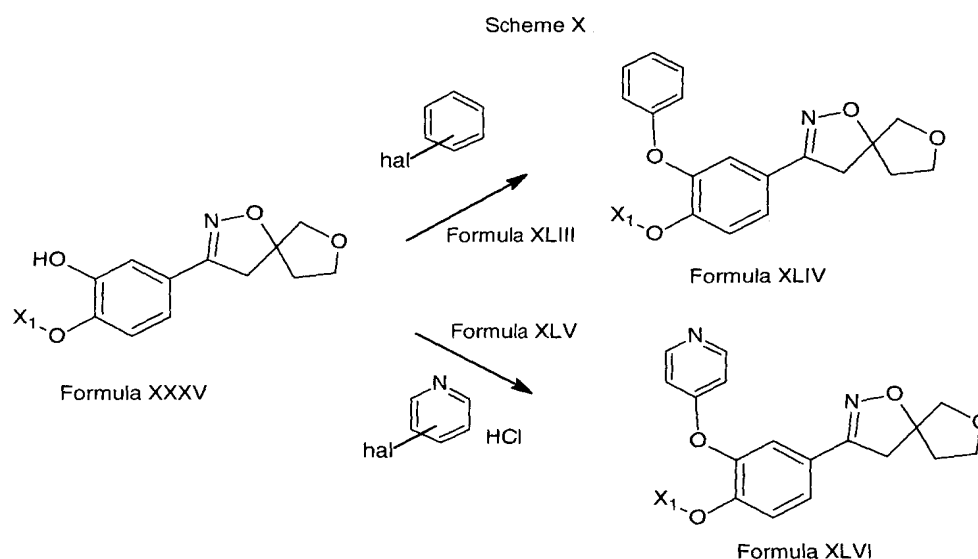
3-{4-(Difluorometoxi)-3-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]fenil}-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 133);

3-{4-(Difluorometoxi)-3-[4-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 134);

N-{4-[2-(Difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il) fenoxi] fenil} acetamida (Composto No. 135);

N-{4-[2-(Difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il) fenoxi] fenil} metano sulfonamida (Composto No. 136);

sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos farmaceuticamente aceitáveis, enantiômeros, diastereômeros, 10 polimorfos ou *N*-óxidos dos mesmos.



15 Os compostos de Fórmulas XLIV e XLVI podem ser preparados seguindo-se os procedimentos descritos no Esquema X. Desta maneira, um composto de Fórmula XXXV (em que X_1 é como anteriormente definido) pode ser reagido

20 (a) com um composto de Fórmula XLIII (em que hal é como anteriormente definido) para dar um composto de Fórmula XLIV.

- (b) com um composto de Fórmula XLV (em que hal é como anteriormente definido) para dar um composto Fórmula XLVI.

5 A reação de um composto de Fórmula XXXV com um composto de Fórmula XLIII para dar um composto de Fórmula XLIV pode ser conduzida em condições de acoplamento de Ullmann, por exemplo, na presença de cobre em pó num solvente, por exemplo, piridina.

10

A reação de um composto de Fórmula XXXV com um composto de Fórmula XLIII para dar um composto de Fórmula XLIV pode ser conduzida na presença de uma base, por exemplo, carbonato de potássio ou carbonato de cézio.

15

A reação de um composto de Fórmula XXXV com um composto de Fórmula XLV para dar um composto de Fórmula XLVI pode ser conduzida na presença de uma base, por exemplo, fluoreto de potássio ou carboato de cézio num solvente, por exemplo, 20 dimetil sulfóxido, dimetil formamida ou dimetil acetamida.

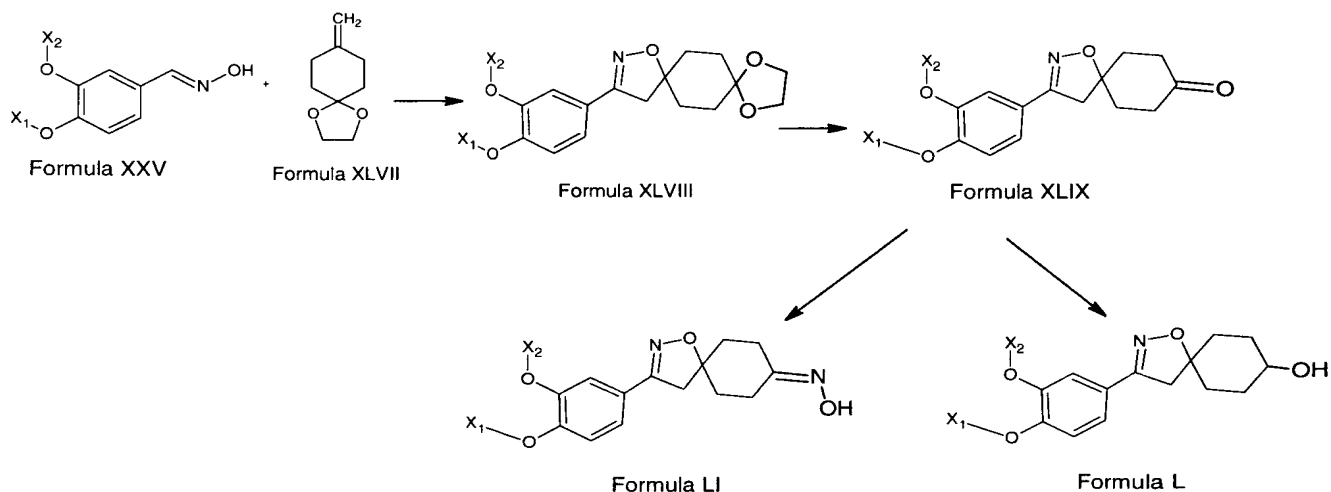
Compostos particulares preparados por este esquema são:

25 3-[4-(Difluorometoxi)-3-fenoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 112)

3-[4-(Difluorometoxi)-3-(piridin-4-iloxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 137)

30 sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos farmaceuticamente aceitáveis, enantiômeros, diastereômeros, polimorfos ou N-óxidos dos mesmos.

Scheme XI



5 Os compostos de Fórmulas XLVIII, XLIX, L e LI podem ser preparados seguindo-se procedimentos descritos no Esquema XI. Desta maneira, um composto de Fórmula XXV (em que X_1 e X_2 são como anteriormente definidos) podem ser reagidos com um composto de Fórmula XLVII para dar um composto de Fórmula XLVIII, que pode ser desprotegido para dar um composto de Fórmula XLIX, que pode ser

- (a) reduzido para dar um composto de Fórmula L.
 (b) reagido com cloridrato de hidroxilamina para dar um composto de Fórmula LI.

A reação de um composto de Fórmula XXV com um composto de Fórmula XLVII para dar um composto de Fórmula XLVIII pode ser conduzida na presença de um ou mais reagentes, por exemplo, hipoclorito de sódio, N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida ou misturas dos mesmos num solvente, por exemplo, diclorometano, tetraidrofurano, dimetilformamida ou dimetilsulfóxido.

A desproteção de um composto de Fórmula XLVIII para dar um composto de Fórmula XLIX pode ser conduzida na presença de um ou mais ácidos, por exemplo, ácido trifluoroacético, ácido *p*-toluenosulfônico ou misturas dos mesmos num
 5 solvente, por exemplo, diclorometano, água ou misturas dos mesmos.

A redução de um composto de Fórmula XLIX para dar um composto de Fórmula L pode ser conduzida na presença de um
 10 agente de redução, por exemplo, boro hidreto de sódio, hidreto de lítio e alumínio, boro hidreto triacetoxi de sódio ou L-selectrideto num solvente, por exemplo, tetraidrofurano, dietil éter, metanol, etanol ou misturas dos mesmos.

15

A reação de um composto de Fórmula XLIX com cloridrato de hidroxilamina para dar um composto de Fórmula LI pode ser conduzida na presença de um ou mais de bases, por exemplo, carbonatos de metal alcalino, por exemplo, carbonato de
 20 potássio ou carbonato de sódio, acetatos de metal alcalino, por exemplo, acetato de sódio ou misturas dos mesmos num solvente, por exemplo, diclorometano, tetraidrofurano, acetonitrila, dimetilformamida ou misturas dos mesmos.

25 Compostos particulares preparados por este esquema são:

3-[4-(Difluorometoxi)-3-metoxifenil]-1,9,12-trioxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno (Composto No. 118);

30 3-[4-(Difluorometoxi)-3-metoxifenil]-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-ona (Composto No. 119);

3-[4-(Difluorometoxi)-3-metoxifenil]-1-oxa-2-
azaspiro[4.5]dec-2-en-8-one oxima (Composto No. 121);

3-[4-(Difluorometoxi)-3-metoxifenil]-1-oxa-2-
5 azaspiro[4.5]dec-2-en-8-ol (Composto No. 122);

saís farmacêuticamente aceitáveis, solvatos
farmacêuticamente aceitáveis, enantiômeros, diastereômeros,
polimorfos ou N-óxidos dos mesmos.

10

Quando desejado, os compostos de Fórmula I e seus saís
farmacêuticamente aceitáveis, solvatos farmacêuticamente
aceitáveis, estereoisômeros, tautômeros, racematos, pro
drogas, metabólitos, polimorfos ou N-óxidos podem ser
15 vantajosamente utilizados em combinação com um ou mais
outros agentes terapêuticos. Exemplos de outros agentes
terapêuticos, que podem ser utilizados em combinação com
compostos de Fórmula I da presente invenção e seus saís
farmacêuticamente aceitáveis solvatos farmacêuticamente
20 aceitáveis, estereoisômeros, tautômeros, racematos, pro
drogas, metabólitos, polimorfos ou N-óxidos incluem, mas não
são limitados a, corticosteróides, β_2 - agonistas,
antagonistas de receptor muscarínico, anticolinérgicos,
agentes antialérgicos, antagonistas PAF, inibidores de EGFR
25 quinase, inibidores de p38 MAP quinase, inibidores de PDE-IV
adicionais, inibidores de quinase, antagonistas de receptor
de dopamina, histaminas, antitussígenos, antagonistas de
leucotrieno, inibidores de 5-lipoxigeniase, inibidores de
quemoquina ou combinações dos mesmos.

30

Os um ou mais β_2 - agonistas como aqui descritos podem
ser escolhidos dentre os descritos no estado da técnica. Os

β2-agonistas podem incluir um ou mais compostos descritos nas patentes US Nos. 3.705.233; 3.644.353; 3.642.896; 3.700.681; 4.579.985; 3.994.974; 3.937.838; 4.419.364; 5.126.375; 5.243.076; 4.992.474 e 4.011.258.

5

β2-agonistas apropriados incluem, por exemplo, um ou mais de albuterol, salbutamol, biltolterol, pirbuterol, levosalbutamol, tulobuterol, terbutalina, bambuterol, metaproterenol, fenoterol, salmeterol, carmoterol, 10 arformoterol, formoterol, e seus sais ou solvatos farmacêuticamente aceitáveis.

Corticosteróides como aqui descritos podem ser escolhidos dentre os descritos no estado da técnica. 15 Corticosteróides apropriados podem incluir os compostos descritos nas patentes US Nos 3.312.590; 3.983.233; 3.929.768; 3.721.687; 3.436.389; 3.506.694; 3.639.434; 3.992.534; 3.928.326; 3.980.778; 3.780.177; 3.652.554; 3.947.478; 4.076.708; 4.124.707; 4.158.055; 4.298.604; 20 4.335.121; 4.081.541; 4.226.862; 4.290.962; 4.587.236; 4.472.392; 4.472.393; 4.242.334; 4.014.909; 4.098.803; 4.619.921; 5.482.934; 5.837.699; 5.889.015; 5.278.156; 5.015.746; 5.976.573; 6.337.324; 6.057.307; 6.723.713; 6.127.353; e 6.180.781. Os ensinamentos destas patentes são 25 aqui incorporados por referência em sua totalidade.

Corticosteróides apropriados podem incluir, por exemplo, um ou mais dentre alclometasona, amcinonida, amelometasona, beclometasona, betametasona, budesonida, 30 ciclesonida, clobetasol, cloticasona, ciclometasona, deflazacort, deprodona, dexbudesonida, diflorasona, difluprednato, fluticasona, flunisolida, halometasona,

halopredona, hidrocortisona, hidrocortisona, metilprednisolona, mometasona, prednicarbato, prednisolona, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, tolterodina, oxibutinina, ulobetasol, rofleponida, GW 215864, KSR 592, ST-126, dexametasona e seus sais e solvatos 5 farmacologicamente aceitáveis. Corticosteróides preferidos incluem, por exemplo, flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida e dexametasona, enquanto que budesonida, 10 fluticasona, mometasona, ciclesonida. Exemplos e sais e derivados possíveis incluem: sais de sódio, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, diidrogenofosfatos, palmitatos, pivalatos ou furoatos. Em alguns casos, os corticosteróides podem ainda ocorrer na 15 forma de seus hidratos.

Antagonistas de receptor muscarínico apropriados incluem substâncias que bloqueiam direta ou indiretamente a 20 ativação de receptores colinérgicos muscarínicos. Exemplos incluem, mas não são limitados a, os compostos revelados em WO04/004629, WO04/005252, WO04/089900, WO04/89364, aminas quaternárias (e.g., metantelina, ipratropio, propantelina), aminas terciárias (e.g., diciclomina, scopolamina) e aminas tricíclicas (e.g., telenzepina). Outros antagonistas de 25 receptor muscarínico apropriados incluem benztropina (comercialmente disponível como COGENTIN da Merck), cloridrato de hexahidro-sila-difenidol (cloridrato HHSID revelado em Lambrecht et al., *Trends in Pharmacol. Sci.*, 10(Suppl):60 (1989); (+/-)-3-quinuclidinil xanthene-9- 30 carboxilato hemioxalato (QNX-hemioxalato; Birdsall et al., *Trends in Pharmacol. Sci.*, 4:459 (1983); dicloridrato de telenzepina (Coruzzi et al., *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*,

302:232 (1989); e Kawashima *et al.*, *Gen. Pharmacol.*, 21:17 (1990)), e atropina.

Anticolinérgicos apropriados incluem, por exemplo, sais
 5 de tiotrópio, sais de ipratrópio, sais de oxitrópio, sais de
 compostos conhecidos de WO 02/32899: tropenol N-metil-2,2-
 difenilpropionato, scopina N-metil-2,2-difenilpropionato,
 scopina N-metil-2-fluoro-2,2-difenilacetato e tropenol N-
 metil-2-fluoro-2,2-difenilacetato; assim como sais de
 10 compostos conhecidos de WO02/32898: tropenol N-metil-
 3,3',4,4'-tetrafluorobenzilato, scopina N-metil-3,3',4,4'-
 tetrafluorobenzilato, scopina N-metil-4,4'-diclorobenzilato,
 scopina N-metil-4,4'-difluorobenzilato, tropenol N-metil-
 3,3'-difluorobenzilato, scopina N-metil-3,3'-
 15 difluorobenzilato e tropenol N-etil-4,4'-
 difluorobenzilato, opcionalmente na forma de seus hidratos e
 solvatos. Por "sais" deve-se entender os compostos contendo,
 em adição aos cátions acima mencionados, como contra-íons,
 um ânion com carga negativa simples selecionado dentre
 20 cloreto, brometo e metanosulfonato.

Anticolinérgicos preferidos incluem, por exemplo,
 brometo de tiotrópio, brometo de ipratrópio, brometo de
 oxitrópio, metobrometo de tropenol 2,2-difenilpropionato,
 25 metobrometo de scopina 2,2-difenilpropionato, metobrometo de
 scopina 2-fluoro-2,2-difenilacetato, metobrometo de tropenol
 2-fluoro-2,2-difenilacetato, metobrometo de tropenol
 3,3',4,4'-tetrafluorobenzilato, metobrometo de scopina
 3,3',4,4'-tetrafluorobenzilato; metobrometo de scopina 4,4'-
 30 diclorobenzilato, metobrometo de scopina 4,4'-
 difluorobenzilato, metobrometo de tropenol 3,3'-
 difluorobenzilato, metobrometo de scopina 3,3'-

difluorobenzilato e etilbrometo de tropenol 4,4'-difluorobenzilato.

Agentes antialérgicos apropriados incluem, por exemplo,
 5 epinastina, cetirizina, azelastina, fexofenadina, levocabastina, loratadina, mizolastina, cetotiofene, emedastina, dimetindeno, clemastina, bamipina, hexaclorofeniramina, feniramina, doxilamina, clorofenoxamina, dimenhidrinato, difenhidramina,
 10 prometazina, ebastina, desloratadina e meclizina. Agentes antialérgicos preferidos incluem, por exemplo, epinastina, cetirizina, azelastina, fexofenadina, levocabastina, loratadina, ebastina, desloratadina, e mizolastina, epinastina. Qualquer referência aos agentes antialérgicos
 15 também inclui sais de adição ácida farmacologicamente aceitáveis dos mesmos que possam existir.

Antagonistas PAF apropriados incluem, por exemplo,
 4-(2-clorofenil)-9-metil-2-[3-(4-morfolinil)-3-propanon-1-
 20 il]-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3- α][1,4]diazepina e 6-(2-clorofenil)-8,9-diidro-1-metil-8-[(4-morfolinil)carbonil]-4H,7H-ciclopenta[4.5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina.

25 Inibidores de EGFR quinase apropriados incluem, por exemplo, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-oxotetraidrofurano-5-il)carbonil]piperazin-1-il}-etoxi)-6-[(vinilcarbonil)amino]quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[4-((S)-6-metil-2-oxomorfolin-4-il)butiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]quinazolina,
 30 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[4-((R)-6-metil-2-oxomorfolin-4-il)butiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[2-((S)-6-metil-2-oxomorfolin-

4-il)etoxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[(4-{N-[2-(etoxicarbonil)etil]-N-[(etoxicarbonil)metil]-amino}-1-oxo-2-buten-1-il)amino]-7-ciclopropilmetoxiquinazolina, 4-[(R)-(1-feniletíl)amino]-6-
 5 { [4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino }-7-ciclopropilmetoxiquinazolina, e 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[3-(morfolin-4-il)propiloxi]-7-metoxiquinazolina. Qualquer referência aos inibidores de EGFR quinase acima mencionados também inclui sais de adição ácida fisiologicamente e
 10 farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos que possam existir. Por "sais de adição ácida fisiologicamente e farmacêuticamente aceitáveis que possam ser formados pelos inibidores de EGFR quinase" deve-se entender, de acordo com a presente invenção, sais farmacêuticamente aceitáveis
 15 selecionados dentre sais de ácido clorídrico, bromídrico, sulfúrico, fosfórico, metanosulfônico, acético, fumárico, succínico, láctico, cítrico, tartárico ou maléico. Os sais de inibidores de EGFR quinase selecionados dentre sais ácido acético, clorídrico, bromídrico, sulfúrico, fosfórico e
 20 metanosulfônico são os preferidos de acordo com a presente invenção.

Inibidores de P38 quinase apropriados incluem, por exemplo, 1-[5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-iletoxi)naftalen-1-il]ureia; 1-[5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(1-oxotiomorfolin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]ureia; 1-[5-tert-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-piridin-4-iletoxi)naftalen-1-il]ureia; 1-[5-tert-butil-2-(2-metoxipiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-iletoxi)naftalen-1-il]ureia e 1-[5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-iletoxi)naftalen-1-il]ureia revelados no pedido de patente US No. 60/605.344;

éster t-butilico de ácido 4-[7-Oxo-8-(tetraidro-piran-4-il)-
 6-o-tolil-7,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino] -
 piperidina-1-carboxilico; sal cloridrato de 2-(Piperidin-4-
 ilamino)-8-(tetraidro-piran-4-il)-6-o-tolil-8H-pirido[2,3-
 5 d]pirimidin-7-ona; 2-(1-Metanosulfonil-piperidin-4-ilamino)-
 8-(tetraidro-piran-4-il)-6-o-tolil-8H-pirido[2,3-
 d]pirimidin-7-ona; 2-(1-Benzil-piperidin-4-ilamino)-8-
 (tetraidro-piran-4-il)-6-o-tolil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-
 7-ona; 2-(1-Metil-piperidin-4-ilamino)-8-(tetraidro-piran-4-
 10 il)-6-o-tolil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona; 2-(4-Metil-
 piperazin-1-ilamino)-8-(tetraidro-piran-4-il)-6-o-tolil-8H-
 pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona; éster t-butilico de ácido 4-
 [6-(2-Cloro-fenil)-7-oxo-8-(tetraidro-piran-4-il)-7,8-
 diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piperidina-1-
 15 carboxilico; 2-(Piperidin-1-ilamino)-8-(tetraidro-piran-4-
 il)-6-o-tolil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona; 2-
 Ciclobutilamino-8-(tetraidro-piran-4-il)-6-o-tolil-8H-
 pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona; 2-(1-Acetil-piperidin-4-
 ilamino)-8-(tetraidro-piran-4-il)-6-o-tolil-8H-pirido[2,3-
 20 d]pirimidin-7-ona; 2-(1-Benzoil-piperidin-4-ilamino)-8-
 (tetraidro-piran-4-il)-6-o-tolil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-
 7-ona; 2-(1-Benzoil-piperidin-4-ilamino)-8-(tetraidro-piran-
 4-il)-6-o-tolil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona; ácido 4-[7-
 Oxo-8-(tetraidro-piran-4-il)-6-o-tolil-7,8-diidro-
 25 pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piperidina-1-carboxilico
 (4-fluoro-fenil)-amida; 2-(1-Etanosulfonil-piperidin-4-
 ilamino)-8-(tetraidro-piran-4-il)-6-o-tolil-8H-pirido[2,3-
 d]pirimidin-7-ona; ácido 4-[7-Oxo-8-(tetraidro-piran-4-il)-
 6-o-tolil-7,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-
 30 piperidina-1-carboxilico (4-fluoro-fenil)-amida; ácido 4-[7-
 Oxo-8-(tetraidro-piran-4-il)-6-o-tolil-7,8-diidro-
 pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piperidina-1-carboxilico
 (4-trifluorometil-fenil)-amida; 2-[4-(Propano-2-sulfonil)-
 piperazin-1-ilamino]-8-(tetraidro-piran-4-il)-6-o-tolil-8H-

pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona; ácido 4-[7-Oxo-8-(tetraidro-
 piran-4-il)-6-o-tolil-7,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-
 ilamino]-piperazina-1-carboxílico propilamida; ácido 4-[7-
 Oxo-8-(tetraidro-piran-4-il)-6-o-tolil-7,8-diidro-
 5 pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piperazina-1-carboxílico
 ((R)-1,2-dimetil-propil)-amida; ácido 4-[7-Oxo-8-(tetraidro-
 piran-4-il)-6-o-tolil-7,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-
 ilamino]-piperazina-1-carboxílico ciclohexilamida; ácido 4-
 [7-Oxo-8-(tetraidro-piran-4-il)-6-o-tolil-7,8-diidro-
 10 pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piperazina-1-carboxílico
 (4-fluoro-fenil)-amida; ácido 4-[7-Oxo-8-(tetraidro-piran-4-
 il)-6-o-tolil-7,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-
 piperazina-1-carboxílico ciclopentil metil-amida; e os
 compostos que são revelados nos pedidos de patente US No.
 15 60/598.621, 60/630.517 e indianos No. 1098/DEL/2005 e
 211/DEL/2005. Qualquer referência aos inibidores de P38
 quinase acima mencionados também inclui qualquer sal de
 adição ácida farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. De
 acordo com a presente invenção, sais de adição ácida
 20 farmaceuticamente e fisiologicamente aceitáveis de
 inibidores de P38 quinase incluem sais de ácido clorídrico,
 bromídrico, sulfúrico, fosfórico, metanosulfônico, acético,
 fumárico, succínico, láctico, cítrico, tartárico e maléico.

25 Antagonistas de leucotrieno podem ser selecionados dos
 compostos, mas não limitados a, descritos nas patentes
 US5.565.473, US5.583.152, US4.859.692 ou US4.780.469.

Exemplos de antagonistas de leucotrieno incluem, mas
 30 não se limitam a, montelukast, zafirlukast, pranlukast e
 sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

Inibidores de 5-Lipoxigenase podem ser selecionados
 dentre compostos revelados em US4.826.868, US4.873.259,

EP419049, EP542356 ou EP542355. Exemplos podem incluir, mas não se limitam a atreleuton, zyflo (zileuton), ABT-761, fenleuton ou tepoxalin.

- 5 Inibidores de quemocina podem ser selecionados dentre os compostos revelados em EP287436, EP389359, EP988292, WO02/26723 ou WO01/90106.

- 10 Exemplos de inibidores de quemocina incluem, mas não se limitam a, AMD3100, AZD 8309, BX-471, GW-766994, UK-427857, CP-481715, UK-107543, UK-382055 ou UK-395859.

- 15 Devido a suas propriedades farmacológicas valiosas, os compostos aqui descritos podem ser adiministrados a um animal para tratamento por via oral, por inalação, por via intranasal, retal, parenteral (intravenosa, intramuscular ou subcutânea), intracisternal, intratraqueal, intravaginal, intraperitoneal ou tópica.

- 20 As composições farmacêuticas aqui descritas podem ser produzidas e administradas em unidades de dosagem, cada unidade contendo uma certa quantidade de pelo menos um composto aqui descrito e pelo menos um sal de adição fisiologicamente aceitável do mesmo. A dose pode ser variada
25 dentro de limites extremamente amplos, considerando que os compostos são efetivos em baixos níveis de dosagem e relativamente livres de toxidez. Os compostos podem ser administrados em concentrações micromolares baixas, que sejam terapeuticamente efetivas, e a dose pode ser aumentada
30 conforme desejado até a dose máxima tolerada pelo paciente.

Os compostos aqui descritos podem ser produzidos e formulados como suas misturas racêmicas, enantiômeros, diastereômeros, rotâmeros, N-óxidos, polimorfos, solvatos e sais farmaceuticamente aceitáveis, assim como metabólitos.

5 Composições farmacêuticas compreendendo as moléculas de Fórmula I ou metabólitos, enantiômeros, diastereômeros, N-óxidos, polimorfos, solvatos ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, em combinação com veículos farmaceuticamente aceitáveis e excipientes opcionalmente
10 incluídos podem também ser produzidos.

Os exemplos mencionados abaixo demonstram procedimentos experimentais gerais, assim como preparações específicas de compostos particulares. Os exemplos são mostrados para
15 ilustrar detalhes da invenção e não devem ser entendidos como limitando o escopo da presente invenção.

PARTE EXPERIMENTAL

20 Procedimento Geral:

Síntese de um composto de Fórmula VI

Etapa a: Fórmula II

A uma solução do composto (S ou R)-3-[3-(cicloalquilóxi)-4-alcoxifenil]-1,7-dioxa-2-
25 azaspiro[4.4]non-2-eno (2 g) (preparado a partir do procedimento descrito em WO 2006/085212) em diclorometano foi adicionado tricloreto de alumínio (1,68 g) a 0°C e agitou-se a mistura reacional em temperatura ambiente por 2 horas. A mistura reacional foi subsequentemente vertida em
30 água gelada e extraída com diclorometano, lavada com água e salmoura, seca com sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto em questão.

Os compostos a seguir foram preparados seguindo-se o procedimento acima:

- 5 5-[(5S ou 5R)-1,7-Dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]-2-metoxifenol (Composto No. 6)

Massa (m/z): 250,03 ($M^+ + 1$).

- 10 5-[(5R ou 5S)-1,7-Dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]-2-metoxifenol (Composto No. 92)

Massa: 250,27 ($M + 1$).

15 Etapa b: Fórmula IV

A uma solução do composto obtido na etapa a acima (2,5 g) em dimetil formamida, adicionou-se o composto de Fórmula III (1,8 mL) e carbonato de potássio (2,77 g). A mistura reacional foi agitada a 50-60°C durante a noite.

- 20 Água foi adicionada à mistura reacional resultante e a mesma foi extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi separada, lavada com água e salmoura, seca com sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto em questão.

25

Os compostos a seguir foram preparados seguindo-se o procedimento acima:

(5S ou 5R)-3-(3,4-Dimetoxifenil)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 7) ;

- 30 Massa (m/z): 263,97 ($M^+ + 1$).

(5R ou 5S)-3-(3,4-Dimetoxifenil)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 8) ;

5 (5S ou 5R)-3-(3-isopropoxi-4-metoxifenil)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 57);

Massa (m/z): 292 ($M^+ + 1$).

10 (5S ou 5R)-3-[3-(Ciclopropilmetoxi)-4-metoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 58) ;

Massa (m/z): 304 ($M^+ + 1$).

(5S ou 5R)-3-[3-(Benziloxi)-4-metoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 78) ;

15 Massa (m/z): 340,30 ($M^+ + 1$).

(5R ou 5S)-3-[3-(benziloxi)-4-metoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 126);

Massa (m/z): 340,05 ($M^+ + 1$).

20

Etapa c: Fórmula V

A uma solução do composto obtido na etapa b acima (500 mg) em dimetil acetamida e sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se tiolato de etano sódico (505 mg) e agitou-se a
 25 mistura reacional a 110-120°C por cerca de 3 horas. O excesso de dimetil acetamida foi evaporado sob pressão reduzida e a mistura reacional foi acidificada com solução de cloreto de amônio. A mistura foi extraída com acetato de etila, lavada com água e salmoura, seca com sulfato de sódio
 30 anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo assim obtido foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer o composto em questão.

Os compostos a seguir foram preparados seguindo-se o procedimento acima:

- 5 2-(Benziloxi)-4-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenol (Composto No. 9) ;
 Massa (m/z): 325,94 ($M^+ + 1$).
- 10 4-[(5S ou 5R)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]-2-metoxifenol (Composto No. 4) ;
 Massa (m/z): 250,02 ($M^+ + 1$).
- 15 4-[(5R ou 5S)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]-2-metoxifenol (Composto No. 5) ;
 Massa (m/z): 250,02 ($M^+ + 1$).
- 20 2-(Ciclopropilmetoxi)-4-[(5S ou 5R)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]fenol (Composto No. 59) ;
 Massa (m/z): 290 ($M^+ + 1$).
- 4-[(5S ou 5R)-1,7-Dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]-2-isopropoxifenol (Composto No. 60) ;
 Massa (m/z): 278 ($M^+ + 1$).
- 25 2-(Ciclopropilmetoxi)-4-[(5R ou 5S)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]fenol (Composto No. 65) ;
 4-[(5R ou 5S)-1,7-Dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]-2-isopropoxifenol (Composto No. 66) ;

2-(Benziloxi)-4-[(5S ou 5R)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]fenol (Composto No. 77);

2-(Benziloxi)-4-[(5R ou 5S)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]fenol (Composto No. 127);

Massa (m/z): 325,99 ($M^+ + 1$).

Etapa d: Fórmula VI

A uma mistura do composto obtido na etapa c acima (370 mg) e carbonato de potássio (369 mg) em dimetil formamida, adicionou-se o composto de Fórmula IIIa e agitou-se a mistura reacional durante a noite. Adicionou-se água à mistura reacional resultante, que foi extraída com acetate de etila, lavada com água e salmoura e seca com sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo assim obtido foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer o composto em questão.

Os compostos a seguir foram preparados seguindo-se o procedimento acima:

(5R ou 5S)-3-[4-(Difluorometoxi)-3-metoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 13);

Massa (m/z): 300 ($M^+ + 1$).

25

(5S ou 5R)-3-[4-(Difluorometoxi)-3-metoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 14);

Massa (m/z): 299,98 ($M^+ + 1$).

(5S ou 5R)-3-[3-(Ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno
(Composto No. 62);

Massa (m/z): 340 ($M^+ + 1$).

5

(5S ou 5R)-3-[4-(difluorometoxi)-3-isopropoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 63);

Massa (m/z): 328 ($M^+ + 1$).

10 (5R ou 5S)-3-[4-(difluorometoxi)-3-isopropoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 64)

Massa (m/z): 292 ($M^+ + 1$).

15 (5R ou 5S)-3-[3-(Ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno
(Composto No. 67);

Massa (m/z): 340,24 ($M^+ + 1$).

20 (5R ou 5S)-3-[4-(difluorometoxi)-3-isopropoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 68);

Massa (m/z): 328,26 ($M^+ + 1$).

(5S ou 5R)-3-[3-(Benziloxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 76);

Massa (m/z): 376 ($M^+ + 1$).

25

3-[3-(Benziloxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 90);

Massa (m/z): 408,8 ($M^+ + 1$).

(5R ou 5S)-3-[3-(Benziloxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 128);

Massa (m/z): 376,02 ($M^+ + 1$).

5 Síntese de um composto de Fórmula XI

Etapa a: Fórmula VII

10 A uma solução do composto de Fórmula VI (1,0 eq.) em metanol, adicionou-se Pd/C (10 % em peso) e gás hidrogênio foi purgado por balão na mistura reacional. A mistura reacional foi agitada durante a noite. A mistura foi filtrada em leito de celite. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo assim obtido foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer o composto em questão.

15 Os compostos a seguir foram preparados seguindo-se o procedimento acima:

5-(1,7-Dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenol (Composto No. 33);

20 Massa (m/z): 318,11 ($M^+ + 1$).

2-(Difluorometoxi)-5-[(5S ou 5R)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]fenol (Composto No. 91);

Massa (m/z): 286,1 ($M^+ + 1$).

25 2-(Difluorometoxi)-5-[(5R ou 5S)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]fenol (Composto No. 130);

Massa (m/z): 286,09 ($M^+ + 1$).

Etapa b: Fórmula XI

O composto em questão foi preparado seguindo o procedimento descrito para a preparação do de Fórmula IV, pela reação do composto de Fórmula VII com um composto de Fórmula X.

5

Os compostos a seguir foram preparados seguindo-se o procedimento acima:

10 3-[2-(Difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxil]propan-1-ol (Composto No. 2) ;
Massa (m/z): 344,10 ($M^+ + 1$).

15 [2-(Difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxil]acetonitrila (Composto No. 3);
Massa (m/z): 347,01 ($M^+ + 23$).

20 2-[2-(Difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxil]etanol (Composto No. 10);
Massa (m/z): 330,11 ($M^+ + 1$).

3-[4-(Difluorometoxi)-3-etoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 11);
Massa (m/z): 314,06 ($M^+ + 1$).

25 3-[3-(Ciclohexiloxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 12);

Etil [2-(difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxil]acetato (Composto No. 15);

30 Massa (m/z): 372,04 ($M^+ + 1$).

3-[4-(Difluorometoxi)-3-(2-morfolin-4-iletoksi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 16);

Massa (m/z): 399,06 ($M^+ + 1$).

5 5-[2-(Difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxil]ácido pentanoico (Composto No. 18);

Massa (m/z): 386,09 ($M^+ + 1$).

10 3-[3-(2,2,2-Trifluoroetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 19);

Massa (m/z): 368,04 ($M^+ + 1$).

3-[3-(Ciclopentilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 20);

15 Massa (m/z): ($M^+ + 1$).

3-[3-(ciclopentiloxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 24);

Massa (m/z): 386 ($M^+ + 1$).

20 3-[3-Propoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 29);

Massa (m/z): 360 ($M^+ + 1$).

25 3-[3-Isopropoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 30);

Massa (m/z): 360 ($M^+ + 1$).

3-[3-(Ciclopropilmetoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 31);

Massa (m/z): 372 ($M^+ + 1$).

- 5 3-[3-(2,3-Diidro-1*H*-inden-2-iloxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 32);

Massa (m/z): 434 ($M^+ + 1$).

- 10 3-[3-Metoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 34);

Massa (m/z): 332 ($M^+ + 1$).

- 15 3-[3-Etossi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 35);

Massa (m/z): 346 ($M^+ + 1$).

3-[3-Butoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 36);

- 20 3-[3-(Ciclohexilmetoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 37);

Massa (m/z): 414 ($M^+ + 1$).

- 25 3-{[2-(Difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]metil} benzonitrila (Composto No. 38);

Massa (m/z): 401 ($M^+ + 1$).

2-{2-[2-(difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]etil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (Composto No. 39);

Massa (m/z): 459 ($M^+ + 1$).

5

3-[3-(Ciclohexiloxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 40);

Massa (m/z): 400 ($M^+ + 1$).

10 Etil [5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi) fenoxi]acetato (Composto No. 41);

Massa (m/z): 404 ($M^+ + 1$).

15 3-[3-(Ciclohexilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 42);

Massa (m/z): 382 ($M^+ + 1$).

Tert-butil [2-(difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]acetato (Composto No. 43);

20 Massa (m/z): 400 ($M^+ + 1$).

Síntese de um composto de Fórmula IX

25 A uma solução de um composto de Fórmula VII (50 mg) em dimetilformamida (5 mL) adicionou-se hidreto de sódio (16 mg) a 0°C e agitou-se a mistura reacional por 1 hora seguida de adição do composto de Fórmula VIII (0,02 mL). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas seguidas da adição de água. A msitura foi extraída com acetato de etila, lavada com salmoura, seca com sulfato de

sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto em questão.

Os compostos a seguir foram preparados seguindo-se o
5 procedimento acima:

2-(Difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenil ciclohexanocarboxilato (Composto No. 17)

Massa (m/z): 396,08 ($M^+ + 1$).

10

2-(Difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenil ciclopropanecarboxilato (Composto No. 25);

Mass (m/z): 354.09 ($M^+ + 1$).

15 2-(Difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenil morfolina-4-carboxilato (Composto No. 26);

Massa (m/z): 399,15 ($M^+ + 1$).

20 2-(Difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenil benzoato (Composto No. 27);

Massa (m/z): 390,13 ($M^+ + 1$).

Síntese de um composto de Fórmula XIII

Etapas a: Fórmula XI

25 O composto em questão foi preparado seguindo-se o procedimento descrito para a preparação do composto de Fórmula IV, reagindo-se o composto de Fórmula VII com um composto de Fórmula X.

30 Etapas b: Fórmula XIII

A uma solução do composto de Fórmula XI (em que R_{3Y} é $-(CH_2)_{g1}C(=O)OR_3$) (0,060 g) em diclorometano (4 mL), adicionou-se o composto de Fórmula XII (2 mL) e agitou-se a mistura reacional por 3 a 4 horas a 50-60°C. A mistura reacional foi lavada com ácido clorídrico diluído e água. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto em questão.

10 Os compostos a seguir foram preparados seguindo-se o procedimento acima:

N-ciclopropil-2-[2-(difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]acetamida (Composto No. 21);

Massa (m/z): 383,08 ($M^+ + 1$).

2-[2-(Difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]acetamida (Composto No. 22);

20 Massa (m/z): 343,09 ($M^+ + 1$).

2-[2-(Difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]-*N*-metilacetamida (Composto No. 23);

Massa (m/z): 357,06 ($M^+ + 1$).

25

5-[2-(Difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi] pentanamida (Composto No. 28);

Massa (m/z): 385,20 ($M^+ + 1$).

N-ciclopropil-2-[5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi] acetamida (Composto No. 44);

Massa (m/z): 415 ($M^+ + 1$).

- 5 *N*-benzil-2-[5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi] acetamida (Composto No. 47);

Massa (m/z): 465 ($M^+ + 1$).

- 10 *N*-ciclopentil-2-[5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi] acetamida (Composto No. 48);

Massa (m/z): 443 ($M^+ + 1$).

Esquema II:

15 **Procedimento Geral:**

Síntese de um composto de Fórmula IVa

Etapa a: Fórmula IIa

- A uma solução de composto (S ou R)-3-[3-(cicloalquiloxi)-4-alcoxifenil]-1,7-dioxa-2-
- 20 azaspiro[4.4]non-2-eno (510 mg) (preparada seguindo-se o procedimento descrito em WO2006/085212) sob atmosfera de nitrogênio, em dimetilacetamida, adicionou-se tiolato de etano sódico (473 mg) e agitou-se a mistura reacional a 110-120°C por 5-6 horas. O excesso de dimetil acetamida foi
- 25 evaporado sob pressão reduzida e o resíduo assim obtido foi acidulado com solução de cloreto de amônio. A mistura foi extraída com acetato de etila, lavada com água e salmoura, seca com sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo assim obtido foi purificado por
- 30 cromatografia em coluna para fornecer o composto em questão.

Etapa b: Fórmula IVa

A uma solução do composto obtido da etapa a acima (400 mg) em dimetil formamida, adicionou-se carbonato de potássio (364 mg) e um composto de Fórmula III por um
 5 período de 10 minutos. A mistura reacional foi agitada durante a noite e foi então diluída com água e extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água e salmoura, seca com sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo assim obtido foi purificado por
 10 cromatografia em coluna para fornecer o composto em questão.

Os compostos a seguir foram preparados seguindo-se o procedimento acima:

15 2-(Ciclopentiloxi)-4-[(5R ou 5S)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]fenol (Composto No. 45);

Massa (m/z): 304 ($M^+ + 1$).

20 2-(Ciclopentiloxi)-4-[(5S ou 5R)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]fenol (Composto No. 46);

Massa (m/z): 304 ($M^+ + 1$).

(5R ou 5S)-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 56);

25 Massa (m/z): 354 ($M^+ + 1$).

(5S ou 5R)-3-[3-(ciclopentiloxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 61);

Massa (m/z): 354 ($M^+ + 1$).

30

Esquema III:

Procedimento geral:**Síntese de um composto de Fórmula XVI**

A uma solução do composto de Fórmula XIV (450 mg) em
 5 dimetilformamida adicionou-se um composto de Fórmula XV
 (728 mg) e carbonato de potássio (653 mg). A mistura
 reacional foi agitada por 4 horas a 60-70°C. A mistura
 reacional foi diluída com água e foi extraída com acetato de
 etila. A fase orgânica foi separada, seca com sulfato de
 10 sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O
 resíduo assim obtido foi purificado por cromatografia em
 camada delgada preparativa para fornecer o composto em
 questão.

15 Os compostos a seguir foram preparados seguindo-se o
 procedimento acima:

3-[3-[[(3S)-1-Benzilpirrolidin-3-il]oxi]-4-
 (difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro [4.4]non-2-eno
 20 (Composto No. 1);

Massa (m/z): 445 ($M^+ + 1$).

Tert-butil (3S)-3-[2-(difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-
 azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]pirrolidina-1-carboxilato
 (Composto No. 52);

25 Massa (m/z): 455 ($M^+ + 1$).

Tert-butil 4-[2-(difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-
 azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi] piperidina-1-carboxilato
 (Composto No. 49);

30 Massa (m/z): 369 ($M^+ + 1 - \text{Boc}$).

Tert-butil (3R)-3-[2-(difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il) fenoxi] pirrolidina-1-carboxilato (Composto No. 53);

Massa (m/z): 455 ($M^+ + 1$).

5

Tert-butil 3-[2-(difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il) fenoxi] piperidina-1-carboxilato (Composto No. 54);

Massa (m/z): 469 ($M^+ + 1$).

10

Tert-butil (2S)-2-[[2-(difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il) fenoxi] metil]pirrolidina-1-carboxilato (Composto No. 55);

Massa (m/z): 469,34 ($M^+ + 1$).

15

Síntese de um composto de Fórmula XVII

Uma solução do composto de Fórmula XVI (150 mg) em HCl metanólico (3,0 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e seco sob alto vácuo pra fornecer o composto em questão.

20

Os compostos a seguir foram preparados seguindo-se o procedimento acima:

Sal hidrocloreto de 3-[4-(difluorometoxi)-3-(piperidina-4-iloxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 50);

25

Massa (m/z): 369 ($M^+ + 1$).

Sal hidrocloreto de 3-{4-(difluorometoxi)-3-[(3S)-pirrolidina-3-iloxi]fenil}-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 69);

Massa (m/z): 355 ($M^+ + 1$).

5

Sal hidrocloreto de 3-{4-(difluorometoxi)-3-[(2S)-pirrolidina-2-ilmetoxi]fenil}-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 70);

Massa (m/z): 369 ($M^+ + 1$).

10

Sal hidrocloreto de 3-{4-(difluorometoxi)-3-[(2R)-pirrolidina-2-ilmetoxi]fenil}-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 71);

Massa (m/z): 369 ($M^+ + 1$).

15

Sal cloridrato de 3-[4-(difluorometoxi)-3-(piperidin-3-iloxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 94);

Massa (m/z): 369,34 ($M^+ + 1$).

20

Síntese de um composto de Fórmula XIX

25 A uma solução do composto de Fórmula XVII (50 mg) em dimetilformamida adicionou-se carbonato de potássio (75 mg) e um composto de Fórmula XVIII (21 mg). A mistura reacional foi agitada durante a noite. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila. A fase orgânica was separada, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo assim obtido foi

purificado por cromatografia em camada delgada preparativa para fornecer o composto em questão.

Os compostos a seguir foram preparados seguindo-se o
5 procedimento acima:

3-{3-[(1-Acetilpiperidina-4-il)oxi]-4-(difluorometoxi)fenil}-1,7-dioxa-2-azaspiro [4.4]non-2-eno
(Composto No. 51);

Massa (m/z): 411 ($M^+ + 1$).

10

3-[4-(Difluorometoxi)-3-{[(2R)-1-propionilpirrolidina-2-il]metoxi}fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno
(Composto No. 72);

Massa (m/z): 425 ($M^+ + 1$).

15

3-[3-{[(2S)-1-acetilpirrolidina-2-il]metoxi}-4-(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno
(Composto No. 73);

Massa (m/z): 411 ($M^+ + 1$).

20

3-[3-{[(3S)-1-benzoilpirrolidina-3-il]oxi}-4-(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno
(Composto No. 74);

Massa (m/z): 459 ($M^+ + 1$).

25

3-[4-(Difluorometoxi)-3-{[(3S)-1-propionilpirrolidina-3-il]oxi}fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto
No. 75);

Massa (m/z): 410 ($M^+ + 1$).

3-[4-(Difluorometoxi)-3-[(1-propionilpiperidin-4-il)oxi]fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 79);

5 Massa (m/z): 425 ($M^+ + 1$).

3-[4-(Difluorometoxi)-3-{[1-(4-fluorobenzoil)piperidina-4-il]oxi}fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno
 10 il]oxi}fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 80);

Massa (m/z): 491 ($M^+ + 1$).

3-[3-{[1-(Ciclopropilcarbonil)piperidina-4-il]oxi}-4-(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno
 15 (Composto No. 81);

Massa (m/z): 437 ($M^+ + 1$).

3-[3-{[1-(Ciclopentilcarbonil)piperidina-4-il]oxi}-4-(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno
 20 (Composto No. 82);

Massa (m/z): 465 ($M^+ + 1$).

3-[4-(Difluorometoxi)-3-({1-
 [(trifluorometil)sulfonil]piperidina-4-il}oxi)fenil]-1,7-
 25 dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 83);

Massa (m/z): 501 ($M^+ + 1$).

3-{3-[(1-Acetilpiperidina-3-il)oxi]-4-(difluorometoxi)fenil}-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno
(Composto No. 84);

Massa (m/z): 411 ($M^+ + 1$).

5

3-{4-(Difluorometoxi)-3-[(1-propionilpiperidin-3-il)oxi]fenil}-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto
No. 85);

Massa (m/z): 425 ($M^+ + 1$).

10

3-[4-(Difluorometoxi)-3-{[1-(4-fluorobenzoil)piperidin-3-il]oxi}fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto
No. 86);

Massa (m/z): 491 ($M^+ + 1$).

15

3-[3-{[1-(Ciclopropilcarbonil)piperidina-3-il]oxi}-4-(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno
(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno
(Composto No. 87);

20

Massa (m/z): 437 ($M^+ + 1$).

3-[3-{[1-(Ciclopentilcarbonil)piperidina-3-il]oxi}-4-(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno
(Composto No. 88);

25

Massa (m/z): 465 ($M^+ + 1$).

3-[4-(Difluorometoxi)-3-{[1-(etilsulfonil)piperidina-3-il]oxi}fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto
No. 89);

Massa (m/z): 461 ($M^+ + 1$).

3-[3-{{(3S)-1-acetilpirrolidin-3-il}oxi}-4-(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 93);

5 Massa (m/z): 397,1

3-[4-(Difluorometoxi)-3-{{1-(fenilcarbonil)piperidin-4-il}oxi}fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 95);

10 Massa (m/z): 473 ($M^+ + 1$).

3-[4-(Difluorometoxi)-3-{{1-(morfolina-4-ilcarbonil)piperidina-4-il}oxi}fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 96);

15 Massa (m/z): 482 ($M^+ + 1$).

3-[4-(Difluorometoxi)-3-{{1-(fenilcarbonil)piperidin-3-il}oxi}fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 97);

20 Massa (m/z): 473 ($M^+ + 1$).

3-[4-(Difluorometoxi)-3-{{1-(morfolina-4-ilcarbonil)piperidina-3-il}oxi}fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 98);

25 Massa (m/z): 482 ($M^+ + 1$).

-[(trifluorometil)sulfonil]piperidina-3-il}oxi}fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 99);

Massa (m/z): 501 ($M^+ + 1$).

3-[4-(Difluorometoxi)-3-{{(2R)-1-(fenilcarbonil)pirrolidina-2-il]metoxi}fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 100);

Massa (m/z): 473,14 ($M^+ + 1$).

5

3-[3-{{(2R)-1-acetilpirrolidina-2-il]metoxi}-4-(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 101);

Massa (m/z): 411,25 ($M^+ + 1$).

10

3-[4-(Difluorometoxi)-3-{{(2R)-1-propanoilpirrolidina-2-il]metoxi}fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 102);

Massa (m/z): 425,27 ($M^+ + 1$).

15

3-[3-{{(2R)-1-(ciclopropilcarbonil)pirrolidina-2-il]metoxi}-4-(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 103);

Massa (m/z): 437,28 ($M^+ + 1$).

20

3-[3-{{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)pirrolidina-3-il]oxi}-4-(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 104);

Massa (m/z): 423,27 ($M^+ + 1$).

25

3-[3-{{(3S)-1-(ciclopentilcarbonil)pirrolidina-3-il]oxi}-4-(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 105);

Massa (m/z): 451,30 ($M^+ + 1$).

3-[4-(Difluorometoxi)-3-({(3R)-1-[(4-fluorofenil)carbonil]pirrolidina-3-il}oxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 106);

5 Massa (m/z): 491,29 ($M^+ + 1$).

Esquema V

10 Os compostos Fórmula XXVb a seguir foram preparados seguindo-se procedimentos descritos em WO2005/021515.

{3-[4-(Difluorometoxi)-3-metoxifenil]-4,5-diidroisoxazol-5,5-diil}dimetanol (Composto No. 107);

Massa (m/z): 304,31 ($M^+ + 1$).

15

3-[4-(Difluorometoxi)-3-metoxifenil]-1,8-dioxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-eno (Composto No. 111);

Massa (m/z): 314,26 ($M^+ + 1$).

20 7-[4-(Difluorometoxi)-3-metoxifenil]-5-oxa-6-azaspiro[3.4]oct-6-eno (Composto No. 115);

Massa (m/z): 284,03 ($M^+ + 1$).

25 3-[4-(Difluorometoxi)-3-metoxifenil]-1-oxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 116);

Massa (m/z): 298,08 ($M^+ + 1$).

3-[4-(Difluorometoxi)-3-metoxifenil]-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-eno (Composto No. 117);

Massa (m/z): 312,06 ($M^+ + 1$).

Esquema VI

5

Síntese de um composto de Fórmula XXVIII

Etapa a: Fórmula XXVII

10 A uma solução de um composto de Fórmula XXVI
(0,00078 moles) em diclorometano (10 mL), trietilamina
(0,003 moles) foi adicionada e a mistura reacional foi
resfriada a 0°C. Cloreto de metanosulfonila (0,0023 moles)
foi adicionado gota-a-gota e a mistura reacional foi agitada
15 a 0°C até temperatura ambiente por cerca de 2 horas. A
mistura reacional foi então diluída com diclorometano e
lavada com solução de bicarbonato de sódio. A fase orgânica
foi lavada com água e solução saturada de cloreto de sódio,
seca com sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão
20 reduzida para dar o composto bruto em questão.

Etapa b: Fórmula XXVIII

25 A uma solução de um composto de Fórmula XXVII
(0,00076 moles) em dimetilformamida (5 mL), adicionou-se
sulfeto de sódio. 9 H₂O (0,0019 moles) e a mistura reacional
foi refluxada a 90 - 100°C por cerca de 14- 16 horas. O
excesso de solvente foi evaporado, água foi adicionada ao
resíduo e a solução foi extraída com acetato de etila, seca
30 com sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão
reduzida para dar o composto puro em questão.

Os compostos a seguir foram preparados seguindo-se o
procedimento acima:

3-[4-(Difluorometoxi)-3-metoxifenil]-1-oxa-7-tia-2-
 azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 108);
 Massa (m/z): 316,24 ($M^+ + 1$).

5 7-[4-(Difluorometoxi)-3-metoxifenil]-5-oxa-2-tia-6-
 azaspiro[3.4]oct-6-eno (Composto No. 110);
 Massa (m/z): 302,17 ($M^+ + 1$).

Síntese de um composto de Fórmula XXIX

10 Um composto de Fórmula XXVIII (0,00015 moles) foi
 dissolvido em metanol (5 mL), periodato de sódio
 (0,00015 moles) foi adicionado a 0°C e a mistura reacional
 foi agitada em temperatura ambiente por cerca de 5 horas. O
 resíduo foi filtrado e o solvente orgânico removido sob
 15 pressão reduzida para dar o composto sólido, que foi então
 purificado por cromatografia preparativa TLC utilizando 50%
 de acetato de etila em hexano.

Os compostos a seguir foram preparados seguindo-se o
 20 procedimento acima:

3-[4-(Difluorometoxi)-3-metoxifenil]-7-hidroxi-1-oxa-7-
 tionia-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 109);
 Massa (m/z): 332,24 ($M^+ + 1$).

25 7-[4-(Difluorometoxi)-3-metoxifenil]-2-hidroxi-5-oxa-2-
 tionia-6-azaspiro[3.4]oct-6-eno (Composto No. 113);
 Massa (m/z): 317,98 ($M^+ + 1$).

Síntese de um composto de Fórmula XXX

A uma solução de um composto de Fórmula XXVIII
 (0,00022 moles) em diclorometano (5 mL), adicionou-se ácido
 m-cloroperoxibenzoico (0,00033 moles) a 0°C e a mistura

reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi extraída com água. A fase orgânica foi lavada com solução de hidróxido de sódio 1N e então com água, aeca com sulfato de sódio e concentrada sob
 5 pressão reduzida para dar o composto em questão bruto, que foi então purificado por TLC preparativa utilizando-se acetato de etila como eluente.

Os compostos a seguir foram preparados seguindo-se o
 10 procedimento acima:

3-[4-(Difluorometoxi)-3-metoxifenil]-1-oxa-7-tia-2-
 azaspiro[4.4]non-2-eno 7,7-dióxido (Composto No. 114)
 Massa (m/z): 347,92 ($M^+ + 1$)

15

7-[4-(Difluorometoxi)-3-metoxifenil]-5-oxa-2-tia-6-
 azaspiro[3.4]oct-6-eno 2,2-dióxido (Composto No. 120)
 Massa (m/z): 333,92 ($M^+ + 1$)

20 Esquema VII

Síntese de um composto de Fórmula XXXIV

Etapas a: Fórmula XXXII

Os compostos de Fórmula XXXII foram preparados seguindo-se os procedimentos descritos em WO2005/021515.

25

Etapas b: Fórmula XXXIII

Um composto de Fórmula XXXII (0,00071 moles) foi tomado em tetraidrofurano (15 mL). Metanol (5 mL) foi adicionado. Boro hidreto de sódio (0,0014 moles) foi adicionado e a
 30 mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi terminada com cloreto de amônio saturado e o solvente removido sob pressão reduzida.

Água foi adicionada ao resíduo e extração foi feita com acetato de etila, o resíduo foi seco com sulfato de sódio e concentrado sob pressão reduzida para dar o composto em questão bruto, que foi então purificado por cromatografia em
5 coluna utilizando sílica gel (100-200).

Etapa c: Fórmula XXXIV

Um composto de Fórmula XXXIII (0,00027 moles) foi dissolvido numa mistura de etanol:água (10:2 mL), hidróxido
10 de potássio (0,0005 moles) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada na temperatura de refluxo durante a noite. O excesso de solvente foi removido sob pressão reduzida. Água foi adicionada ao resíduo e foi extraída com acetato de etila, lavada com solução de cloreto de sódio,
15 seca com sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O composto foi purificado por cromatografia em coluna.

O composto a seguir foi preparado utilizando o mesmo
20 procedimento acima

7-[4-(Difluorometoxi)-3-metoxifenil]-2,5-dioxa-6-
azaspiro[3.4]oct-6-eno (Composto No. 123)
Massa (m/z): 286,02 ($M^+ + 1$)

25 Esquema VIII

Síntese de um composto de Fórmula XXXVII

Etapa a: Fórmula XXXV a

Ciclopentano 1,3-diol (0,0014 moles) e cloreto de *tert*-
30 butil dimetil silila (0,0008 molea) em diclorometano (5 mL) foram tratados, gota-a-gota com 1,8-diaza biciclo [5.4.0]undec-7-eno (0,0008 moles) em temperatura ambiente e a mistura reacional foi agitada por cerca de 14 horas. A

mistura reacional foi então diluída com diclorometano, lavada com solução 1N HCl, seguida de solução saturada de bicarbonato de sódio e salmoura. Esta foi seca com sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para dar
5 o composto em questão.

Etapa b: Fórmula XXXV

Foi preparado seguindo-se o Esquema I.

10 Etapa c: Fórmula XXXVI

Um composto de Fórmula XXXV (0,00035 moles), um composto de Fórmula XXXVa (0,00035 moles) e trifenil fosfina (0,00052 moles) foram tomados em conjunto em tetraidrofurano (10 mL) e a mistura reacional foi agitada por cerca de 10
15 minutos, seguida de adição gota-a-gota de diisopropilazodicarboxilato (0,00052 moles). A mistura reacional foi agitada durante a noite, solvente foi então removido sob pressão reduzida e o resíduo foi porificado por cromatografia em coluna.

20

Etapa d: Fórmula XXXVII

Um composto de Fórmula XXXVI (70 mg) foi tomado em HCl etanolico (10 mL) e agitado durante a noite. Etanol foi
25 removido sob pressão reduzida, água foi adicionada e a solução extraída com acetato de etila. Esta foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. Purificação foi feita com TLC preparativa utilizando acetato de
30 etila:hexano (1:1) para dar o composto em questão puro.

O composto a seguir foi preparado seguindo-se o procedimento acima:

3-[2-(Difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]ciclopentanol (Composto No. 129);

Massa (m/z): 370,13 ($M^+ + 1$).

5 Esquema IX

Síntese de um composto de Fórmula XXXIX

Um composto de Fórmula XXXV (0,701 mmoles), acetato de cobre II (0,701 mmoles), ácido 4-(n-butoxicarbonil)aminofenil borônico (1,4 mmoles), peneira molecular de 4Å foram tomados em conjunto em diclorometano. Trietilamina (3,505 mmoles) foi adicionada e a mistura reacional agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi então filtrada por um leito de celite. O solvente orgânico foi evaporado sob pressão reduzida, diluído com acetato de etila, lavado com solução de bicarbonato de sódio seguido de salmoura, seco com sulfato de sódio anidro e concentrado sob pressão reduzida. A mistura bruta foi purificada por cromatografia em coluna.

Os compostos a seguir foram preparados seguindo o procedimento acima:

tert-butil {4-[2-(Difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il) fenoxi] fenil}carbamato (Composto No. 125);
Massa (m/z): 477,07 ($M^+ + 1$).

3-[4-(Difluorometoxi)-3-(4-fluorofenoxi) fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 131);
Massa (m/z): 380,09 ($M^+ + 1$).

3-[3-(4-Clorofenoxi)-4-(difluorometoxi) fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 132);

Massa (m/z): 396,11 ($M^+ + 1$).

3-{4-(Difluorometoxi)-3-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]fenil}-
1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 133);

5 Massa (m/z): 446,14 ($M^+ + 1$).

3-{4-(Difluorometoxi)-3-[4-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-
1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 134);

Massa (m/z): 430,18 ($M^+ + 1$).

10

Síntese de um composto de Fórmula XL

Tert-butil 4-[2-(difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-
azaspiro[4.4]non-2-en-3-il) fenoxi]fenil}carbamato (Composto
No. 125) (50 mg) foi dissolvido em HCl etéreo e a mistura
15 foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O
solvente foi evaporado sob pressão reduzida para se obter um
sólido, que foi lavado com e seco.

O composto a seguir foi preparado seguindo-se o
procedimento acima:

20

Sal hidrocloreto de 4-[2-(difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-
azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]anilina (Composto No.
124);

Massa (m/z): 377,0 ($M^+ + 1$).

25

Síntese de um composto de Fórmula XLI

Sal cloridrato de 4-[2-(difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-
azaspiro[4.4]non-2-en-3-il) fenoxi]anilina (Composto No.
124) (80 mg, 0,212 mmoles) e cloreto de metanosulfonila
30 (0,424 mmoles) foram tomados em piridina (1 mL) e a mistura
reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a

noite. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Água foi adicionada ao residuo e extraída com acetato de etila, seca com sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para dar o composto, que foi ainda purificado por
5 TLC preparativa.

O composto a seguir foi preparado seguindo-se o procedimento acima:

10 N-{4-[2-(Difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il) fenoxi] fenil} metanosulfonamida (Composto No. 136);
Massa (m/z): 455,10 ($M^+ + 1$).

15 **Síntese de um composto de Fórmula XLII**

A uma solução de Sal hidrocloreto de 4-[2-(difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]anilina (Composto No. 124) (80 mg, 0,212 mmoles) em diclorometano (2 mL), trietilamina (0,425 mmoles) e
20 anidrido acético (0,425 mmoles) foram adicionados e a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Água foi adicionada e a mistura reacional extraída com diclorometano, lavada com salmoura, seca com sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida
25 para dar o composto em questão bruto que foi purificado por TLC preparativa.

O composto a seguir foi preparado seguindo-se o procedimento acima:

30

N-{4-[2-(Difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il) fenoxi] fenil} acetamida (Composto No. 135);
Massa (m/z): 419,13 ($M^+ + 1$).

Esquema X**Síntese de um composto de Fórmula XLIV**

Um composto de Fórmula XXXV (0,350 mmoles) e
 5 bromobenzeno (0,636 mmoles) foram tomados em piridina
 (2,5 mL); carbonato de potássio (0,507 mmoles) foi
 adicionado e a mistura reacional foi agitada a 150°C por
 cerca de 5 minutos. Pó de cobre (0,314 mmoles) foi
 adicionado e a mistura foi agitada de novo a 150°C por cerca
 10 de 24 horas, neutralizada com HCl, água foi adicionada,
 extração foi feita com acetato de etila; lavagens com
 salmoura foram feitas, a mistura seca com sulfato de sódio
 anidro e concentrada sob pressão reduzida para dar uma
 mistura bruta que foi purificada por TLC preparativa
 15 utilizando-se acetato de etila 30% em hexano como sovente.

O composto a seguir foi preparado seguindo-se o
 procedimento acima:

20 3-[4-(Difluorometoxi)-3-fenoxifenil]-1,7-dioxa-2-
 azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 112);
 Massa (m/z): 361,96 ($M^+ + 1$).

Síntese de um composto de Fórmula XLVI

25 A uma solução de a composto of Fórmula XXXV
 (0,526 mmoles) em dimetil sulfóxido (3 mL), suspensão de
 fluoreto de potássio em dimetil sulfóxido (1,052 mmoles) foi
 adicionada, seguido de carbonato de cézio (2,104 mmoles) e
 agitada por cerca de 10 minutos. 4-Bromopiridina (0,784
 30 mmoles) foi adicionado e a mistura reacional foi refluxada a
 140°C por cerca de 6 horas. Água foi adicionada e a mistura
 foi extraída com acetato de etila, lavada com salmoura, seca

com sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado por cromatografia em coluna.

5 O composto a seguir foi preparado seguindo-se o procedimento acima:

3-[4-(Difluorometoxi)-3-(piridin-4-iloxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 137);

10 Massa (m/z): 362,92 ($M^+ + 1$).

Esquema XI

Síntese de um composto de Fórmula XLVIII

O composto a seguir de Fórmula XLVIII foi preparado
15 seguindo-se os procedimentos descritos em WO2005/021515.

3-[4-(Difluorometoxi)-3-metoxifenil]-1,9,12-trioxa-2-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-2-eno (Composto No. 118);

Massa (m/z): 369,99 ($M^+ + 1$).

20

Síntese de um composto de Fórmula XLIX

A uma solução de composto de Fórmula XLVIII (0,271 mmoles) em diclorometano (2 mL), ácido trifluoroacético (1,355 mmoles) foi adicionado gota a gota
25 em cerca de 1 hora. Água (0,1 mL) foi adicionada e a mistura reacional foi agitada vigorosamente por cerca de 6 horas. A mistura reacional foi diluída com diclorometano, lavada com solução de bicarbonato de sódio, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão
30 reduzida. O composto bruto foi purificado por TLC preparativa.

O composto a seguir foi preparado seguindo-se o procedimento acima:

3-[4-(Difluorometoxi)-3-metoxifenil]-1-oxa-2-
5 azaspiro[4.5]dec-2-en-8-ona (Composto No. 119);

Massa (m/z): 326,0 ($M^+ + 1$).

Síntese de um composto de Fórmula I

10 A uma solução de 3-[4-(difluorometoxi)-3-metoxifenil]-
1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-ona (Composto No. 119) (200
mg, 0,615 mmoles) em metanol:tetraidrofurano (0,2: 5,0 mL),
adicionou-se boro hidreto de sódio (46 mg, 1,230 mmoles). A
mistura reacional foi agitada por cerca de 3 horas e
terminada com solução de cloreto de amônio. O excesso de
15 solvente foi removido e a mistura extraída com acetato de
etila, lavada com salmoura, seca com sulfato de sódio anidro
e concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto obtido
foi purificado por TLC preparativa.

20 O composto a seguir foi preparado seguindo-se o
procedimento acima:

3-[4-(Difluorometoxi)-3-metoxifenil]-1-oxa-2-
azaspiro[4.5]dec-2-en-8-ol (Composto No. 122);

25 Massa (m/z): 327,98 ($M^+ + 1$).

Síntese de um composto of Fórmula LI

3-[4-(Difluorometoxi)-3-metoxifenil]-1-oxa-2-
azaspiro[4.5]dec-2-en-8-ona (Composto No. 119) (250 mg,
30 0,769 mmoles), cloridrato de hidroxilamina (106 mg, 1,538
mmoles) e carbonato de potássio (530 mg, 3,845 mmoles)

foram tomados em conjuntoem acetonitrila (3 mL). A mistura reacional foi agitada por cerca de 6 horas em temperatura ambiente. O excesso de solvente foi removido sob pressão reduzida e água foi adicionada ao resíduo. Sólido separados
5 foram filtrados e secos sob vácuo.

O composto a seguir foi preparado seguindo-se o procedimento acima:

- 10 3-[4-(Difluorometoxi)-3-metoxifenil]-1-oxa-2-
azaspiro[4.5]dec-2-en-8-ona oxima (Composto No. 121);
Massa (m/z): 340,99 ($M^+ + 1$).

Exemplo 1: Ensaio Biológico

15 Ensaio de Enzima PDE-4

A eficácia dos compostos como inibidores de PDE-4 foi determinada por um ensaio enzimático utilizando lisato de células de células HEK293 transfectadas com plasmídeos PDE4B2 ou PDE7A1 como fonte PDE4B ou PDE7A. Alguns compostos
20 foram varridos contra enzima PDE7A. A reação enzimática foi conduzida na presença de cAMP (1 μ M) a 30°C na presença ou ausência de composto teste por 45 - 60 min. Uma alíquota desta mistura reacional foi ainda tomada para ensaio ELISA e o protocolo do kit seguido para determinar o nível de cAMP
25 na amostra. A concentração de cAMP na amostra se relaciona diretamente com o grau de inibição enzimática de PDE-4 ou PDE-7. Resultados foram expressos como porcentagem de controle e os valores de IC_{50} dos compostos teste foram reportados. Valores de IC_{50} dos compostos testes se
30 encontraram na faixa de cerca de concentração de 10 μ M a cerca de 1 nM.

Ensaio de liberação de TNF- α baseado em células**Método de isolamento de Sangue Humano Periférico de Células Mononucleares:**

Sangue humano inteiro foi coletado em tubos evacuados
5 contendo heparina ou EDTA como anticoagulante. O sangue foi
diluído (1:1) em fosfato salino tamponado e 10 mL foi
cuidadosamente transferido sobre 5 mL de gradiente Ficoll
Hypaque (densidade 1,077 g/mL) num tubo de centrifuga de
15 mL cônico. A amostra foi centrifugada a 3000 rpm por
10 25 minutos num rotor "swing-out" em temperatura ambiente.
Apos centrifugação, a interface de células foi coletada,
diluída pelo menos 1:5 com PBS (tampão fosfato salino) e
lavada três vezes por centrifugação a 2500 rpm por
10 minutos em temperatura ambiente. As células foram
15 ressuspensas em meio RPMI 1640 livre de soro em concentração
de 2 milhões de células/mL.

Estimulação LPS de PBMNCs Humanos:

Células PBMN (0,1 mL; 2 milhões/mL) foram co-incubadas
20 com 20 mL de composto (concentração final de DMSO de 0,2 %) por
10 min num microprato de 96 pocos de fundo plano. Compostos foram
dissolvidos inicialmente em DMSO e diluídos em meio para uma
concentração final de 0,2% DMSO. LPS (1 mg/mL, concentração final)
foi então adicionada a um
25 volume de 10 μ l por poço. Depois de 30 min, 20 μ l de soro fetal
(concentração final de 10%) foi adicionado a cada poço. Culturas foram
incubadas durante a noite a 37°C em atmosfera de 5% CO₂ e 95% ar. O
sobrenadante foi então removido e testado por ELISA para liberação de
30 TNF- α utilizando-se um kit comercial (e.g. BD Biosciences). O nível
de TNF- α em poços tratados foi comparado com os controles de veículo
tratados e a potência inibidora do composto foi expressa como valores
de IC₅₀ calculados

utilizando-se Graf pad prism. Valores de IC₅₀ de alguns dos compostos se encontraram na faixa de concentração de cerca de 10 µM a cerca de 100 nM.

$$\text{Porcentagem inibição} = 100 - \frac{\text{Porcentagem TNF-}\alpha \text{ droga tratada}}{\text{Porcentagem TNF-}\alpha \text{ em veículo tratado}} \times 100$$

10 Ensaio *in-vitro* para avaliar a eficácia de inibidores de PDE4 em combinação com inibidores de P38 MAP quinase ou corticosteróides

O procedimento acima foi utilizado com a diferença de que os compostos teste foram adicionados tanto sozinhos quanto em combinação com outros agentes terapêuticos em doses sub-otimas. Um efeito sinérgico foi observado na combinação de inibidores de PDE4 com corticosteróide ou inibidores de PDE4 com inibidor de P38 MAP quinase quando comparados com os compostos utilizados sozinhos.

20 Ensaio *in-vitro* para avaliar a eficácia de inibidores de PDE4 em combinação com agonistas β2

Medida de elevação intracelular de cAMP em células U937

Células U937 (linhagem celular humana promonocítica) foram crescidas em meio RPMI 1640 livre de endoxina + HEPES contendo 10% (v/v) soro fetal bovino inativado por calor e 1% (v/v) de solução antibiótica (5000 IU/mL penicilina, 5000 µg/mL streptomycin). Células (0.25 × 10⁶/200 µl) foram ressuspensas em solução de tampão de Krebs e incubadas a 37°C por 15 min na presença de compostos testes ou veículo (20µl). Geração de cAMP foi iniciada pela adição de 50 µl de 10 µM prostaglandina (PGE2). A reação foi terminada depois de 15 min, pela adição de 1N HCl (50 µl) e a mistura do

ensaio colocada em gelo por 30 min. Amostras foram centrifugadas (450g, 3 min), e níveis de cAMP medidos no sobrenadante utilizando kit de imunoensaio cAMP enzima-lingada (Assay Designs). A porcentagem de inibição foi calculada com a formula a seguir e os valores de IC₅₀ determinados utilizando-se Graf pad prism.

$$\text{Porcentagem inibição} = 100 - \frac{\text{Porcentagem TNF-}\alpha \text{ droga tratada}}{\text{Porcentagem TNF-}\alpha \text{ em veículo tratado}} \times 100$$

Ensaio funcional in-vitro para avaliar a eficácia de inibidores de PDE4 em combinação com antagonistas de Receptor Muscarínico

Animais e anestesia

Porquinhos da índia (400-600gm) das instalações de animais experimentais de Ranbaxy Research laboratories foram utilizados. A traquéia foi removida por anostesia (pentobarbital sódico , 300 mg/kg i.p) e imediatamente mantida em tampão gelado Krebs Henseleit. Indometacina (10uM) está presente em todo tampão KH para prevenir a formação de prostanoide broncoativa.

Experimentos em traquéia:

Tecido limpo de face aderente foi cortado em tiras de tamanho igual (com aprox. 4-5 aneis traqueais em cada tira). O epitélio foi removido por raspagem cuidadosa, minimizando o dano ao músculo liso. A traquéia foi aberta ao longo da superfície mid-dorsal com músculo liso intacto e foram feitas uma série de cortes transersos de lados alternados de

modo que eles não transectem a preparação totalmente. Extremidades opostas dos anéis cortados com ajuda de um nó. Os tecidos foram montados em banhos de tecido isolados contendo 10mL de tampão Krebs Henseleit mantidos a 37°C e
5 borbulhados com carbogenio, em tensão basal de 1 gm. O tampão foi mudado 4-5 vezes por cerca de uma hora. O tecido foi equilibrado por uma hora para estabilização. Depois de 1 hora, o tecido foi exposto a 1µM carbacol. Este processo foi repetido a cada 2-3 lavagens até que duas respostas
10 semelhantes consecutivas fossem obtidas. Ao fim da estabilização, os tecidos foram lavados por 30 minutos seguidos de incubação com dose sub-ótima de MRA/Veículo por 20 minutos antes de contração dos tecidos com 1µM carbacol e subsequentemente foi avaliada a atividade relaxante do
15 inibidor de PDE4 [10^{-9} M a 10^{-4} M] na tensão/resposta desenvolvida estabilizada. As respostas de contração dos tecidos foram gravadas em sistema "Powerlab data acquisition system" ou em "Grass polygraf" (Modelo 7). A porcentagem de relaxação foi expressa em resposta máxima de carbacol. Os
20 dados foram expressos em termos de média $\pm$ s.e. média para n observações. Concentrações EC_{50} foram calculadas como a concentração produzindo 50% de relaxação máxima a 1µM carbacol. As porcentagens de relaxação foram comparadas entre os tecidos controle e tratados utilizando teste-t
25 despareado não-paramétrico. Um valor de p de $< 0,05$ é considerado como estatisticamente significativo.

Ensaio funcional in-vitro para avaliar a eficácia de inibidores de PDE4 em combinação com agonistas beta

30 Procedimento Experimental:

Procedimento experimental e análise de dados foram como acima descritos a não ser pelo fato de que os tecidos foram

estabilizados com 1 μ M carbacol ou 10 μ M histamina, lavados por 30 minutos seguidos por pré-contracção com histamina (10 μ M) ou carbacol (1 μ M). Deixou-se desenvolver tensão para estabilizar por 15-20 minutos seguida de adição cumulativa de agonistas beta antes da incubação com dose sub-ótima de inibidor de PDE4. Uma potenciação de atividade relaxante de um agonista beta foi observada com a adição de inibidor de PDE4.

10 **Ensaio in-vivo para avaliar a eficácia de inibidores de PDE4 em combinação com compostos MRA**

Hiper-reatividade aérea induzida por LPS em ratos

Tratamento com droga:

15 O inibidor de PDE-4 e o antagonista de receptor de muscarínico foram instilados intratraquealmente sob anestesia em diferentes doses, tanto sozinhos quanto em combinação.

20 Método

Ratos Wistar (250-350gm) foram colocados no corpo de uma caixa para corpo inteiro "pletismograf" (Buxco Electronics., USA) para induzir broncoconstricção. Permitiu-se aos animais se aclimatarem na caixa e submeteram-se os mesmos a diversos eventos, cada um com duração de 2 min, com PBS (veículo para acetilcolina) ou acetilcolina (i.e. 24, 48, 96, 144, 384, e 768 mg/mL). Os parâmetros respiratórios foram gravados online utilizando-se o software Biosystem (Buxco Electronics, USA) por 3 min. Um intervalo de 2 min foi dado aos animais para se recompor e depois um novo evento com dose mais alta próxima de acetilcolina (ACh) foi apresentado. Esta etapa foi repetida até se atingir o dobro dos valores (PC-100) vistos com um evento PBS. Depois do evento PBS/ACh, valores Penh (índice de resistência aérea)

em cada rato foram obtidos na presença de PBS e doses diferentes de ACh. Penh, a cada dose escolhida de ACh, foi expresso como porcentagem de resposta PBS. Os valores de Penh assim calculados alimentaram um software Graf Pad Prism (Grafpad Software Inc.,USA) e utilizando-se análise de regressão não-linear PC100 (2 ciclos de valores de PBS) foram computados. A porcentagem de inibição foi calculada com a seguinte fórmula.

$$\% \text{ Inibição} = \frac{\text{PC100}_{\text{TESTE}} - \text{PC100}_{\text{CON}}}{768 - \text{PC100}_{\text{CON}}} \times 100$$

onde,

$\text{PC100}_{\text{CON}}$ = PC100 no grupo tratado com veículo

$\text{PC100}_{\text{TEST}}$ = PC100 no grupo tratado com uma dada dose de composto teste

768 = é a quantidade máxima de acetilcolina utilizada

Um efeito sinérgico foi observado na combinação de inibidores de PDE4 com composto MRA quando comparados com os compostos utilizados sozinhos.

Ensaio in-vivo para avaliar a eficácia de inibidores de PDE4 em combinação com corticosteróides

Modelo de neutrofilia em rato induzida por

Tratamento com droga:

O inibidor de PDE-4 e corticoesteroides foram instilados intratraquealmente sob anestesia em diferentes doses, tanto sozinhos quanto em combinação.

Evento LPS: Uma hora depois da instilação com droga, (LPS 20 µg/200 µl of PBS) foi instilado intratraquealmente. Um grupo de ratos tratados com veículo foi instilado com 200 µl de tampão fosfato salino (PBS) e serviu como controle

5 negativo.

Lavagem broncoalveolar (BAL): Duas horas depois do evento LPS, foi feita lavagem broncoalveolar; os animais foram sacrificados utilizando-se tiopentona sódica (150

10 mg/kg/i.p.). A traquéia foi canulada e a BAL foi conduzida utilizando-se solução salina de tampão Hank (HBSS) (5 mL x 10 vezes). O fluido de lavagem broncoalveolar foi centrifugado a 800 g por 5 min, a 4°C e as pastilhas ressuspensas em 1 mL HBSS. A contagem total de leucócitos

15 foi conduzida na amostra ressuspensa utilizando-se um hemocitômetro. Uma preparação para centrifugação foi feita utilizando-se fluido de lavagem broncoalveolar num slide de vidro, colorido com corante de Leishmann e então as contagens de leucócitos diferenciais foi feita pela contagem

20 de neutrófilo. A significância estatística em diferentes grupos de tratamento foi determinada com respeito ao grupo de controle de veículo utilizando-se análise univariada de variância seguida de teste "t" de Dunnett para comparação múltipla. Um nível de p de $\leq 0,05$ foi considerado

25 estatisticamente significativo. Valores de ED₅₀ foram obtidos por análise de regressão de concentração e dados de porcentagem de inibição utilizando-se software GrafPad Prism v4.2.

30 A porcentagem de inibição foi calculada com a fórmula a seguir:

$$\text{Inibição} = \frac{\text{Neu}_{\text{LPS}} - \text{Neu}_{\text{TEST}}}{\text{Neu}_{\text{LPS}} - \text{Neu}_{\text{PBS}}} \times 100$$

onde,

Neu_{LPS} = contagem de neutrófilo em grupo tratado com
veículo em evento LPS

5 Neu_{TEST} = contagem de neutrófilo em grupo tratado com dada
dose de composto teste

Neu_{PBS} = Porcentagem de neutrófilo em grupo de evento PBS

10 Um efeito sinérgico foi observado na combinação de
inibidores de PDE4 com corticoesteróide quando comparados
com os compostos utilizados sozinhos.

- 3-[3-(Ciclohexiloxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 12);
- (5R ou 5S)-3-[4-(Difluorometoxi)-3-metoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 13);
- 5 (5S ou 5R)-3-[4-(Difluorometoxi)-3-metoxifenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 14);
- Etil [2-(difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]acetato (Composto No. 15);
- 3-[4-(Difluorometoxi)-3-(2-morfolina-4-iletoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 16);
- 10 2-(Difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenil ciclohexanecarboxilato (Composto No. 17);
- 5-[2-(Difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]ácido pentanoico (Composto No. 18);
- 15 3-[3-(2,2,2-Trifluoroetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 19);
- 3-[3-(Ciclopentilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 20);
- N*-ciclopropil-2-[2-(difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]acetamida (Composto No. 21);
- 20 *N*-ciclopropil-2-[2-(difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]acetamida (Composto No. 22);
- 25 2-[2-(Difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]-*N*-metilacetamida (Composto No. 23);
- 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 24);
- 2-(Difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenil ciclopropanocarboxilato (Composto No. 25);
- 30

3-[4-(Difluorometoxi)-3-metoxifenil]-1-oxa-2-
 azaspiro[4.5]dec-2-en-8-ol (Composto No. 122);

7-[4-(Difluorometoxi)-3-metoxifenil]-2,5-dioxa-6-
 azaspiro[3.4]oct-6-eno (Composto No. 123);

- 5 Sal hidrocloreto de 4-[2-(difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-
 azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]anilina (Composto No.
 124);

tert-Butil {4-[2-(difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-
 azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)fenoxi]fenil}carbamato (Composto
 10 No. 125);

(5R ou 5S)-3-[3-(benziloxi)-4-metoxifenil]-1,7-dioxa-2-
 azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 126);

2-(Benziloxi)-4-[(5R ou 5S)-1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-
 en-3-il]fenol (Composto No. 127);

- 15 (5R ou 5S)-3-[3-(Benziloxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-1,7-
 dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 128);

3-[2-(Difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-
 3-il)fenoxi]ciclopentanol (Composto No. 129);

2-(Difluorometoxi)-5-[(5R ou 5S)-1,7-dioxa-2-
 20 azaspiro[4.4]non-2-en-3-il]fenol (Composto No. 130);

3-[4-(Difluorometoxi)-3-(4-fluorofenoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-
 azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 131);

3-[3-(4-Clorofenoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-1,7-dioxa-2-
 azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 132);

- 25 3-{4-(Difluorometoxi)-3-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]fenil}-
 1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 133);

3-{4-(Difluorometoxi)-3-[4-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-
 1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-eno (Composto No. 134);

- N*-{4-[2-(Difluorometoxi)-5-(1,7-dioxa-2-azaspiro[4.4]non-2-
 30 en-3-il) fenoxi] fenil} acetamida (Composto No. 135);

RESUMO

COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA TRATAR, PREVENIR, INIBIR OU SUPRIMIR UMA CONDIÇÃO INFLAMATÓRIA OU DOENÇA OU DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL E MÉTODO PARA A
5 **PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO**

A presente invenção se refere aos derivados de catecol, os quais podem ser usados como inibidores de fosfodiesterase (FDE) do tipo 4 ou tipo 7. Os compostos revelados aqui podem
10 ser úteis no tratamento de distúrbios do sistema nervoso central, doenças inflamatórias tal como AIDS (SIDA), asma, artrite, bronquite, doença pulmonária obstrutiva crônica (DPOC), psoríase, rinite alérgica, choque, dermatite atópica, doença de Chron, Síndrome do desconforto
15 respiratório do adulto (SDRA), granuloma eosinofílico, conjutivite alérgica, osteoartrite, colite ulcerativa e outras doenças inflamatórias especialmente em humanos. Processos para a preparação dos compostos revelados são providos, assim como composições farmacêuticas contendo os
20 compostos revelados, e seu uso como inibidores de fosfodiesterase (FDE) tipo 4 ou tipo 7.