

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

(21) **PI0611165-3 A2**

(22) Data de Depósito: 22/05/2006
(43) Data da Publicação: 17/08/2010
(RPI 2067)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 295/16
A61K 31/40
A61K 31/445
A61P 29/00

(54) Título: **COMPOSTOS ORGÂNICOS PARA O TRATAMENTO DE CONDIÇÕES INFLAMATÓRIAS OU ALÉRGICAS, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO OS REFERIDOS COMPOSTOS, USOS E PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DOS DITOS COMPOSTOS**

(57) Resumo: A presente invenção refere-se a compostos da fórmula (1) em forma livre ou de sal farmaceuticamente aceitável, onde R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, m, n, w, X e Y possuem os significados indicados no relatório descritivo, que são úteis para tratar condições mediadas pelo receptor CRTh2, especialmente doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias aéreas.

(30) Prioridade Unionista: 24/05/2005 GB 05 10584.6

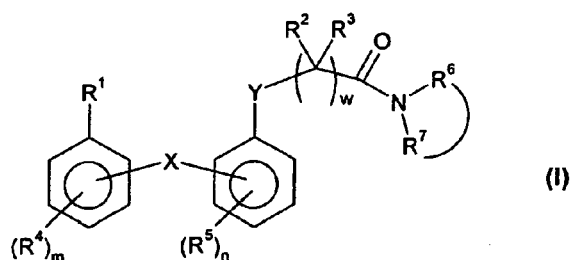
(73) Titular(es): NOVARTIS AG

(72) Inventor(es): Brian Cox, Catherine Leblanc, David Andrew Sandham, Jake Axford, Kamlesh Jagdis Bala, Urs Baettig

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006004851 de 22/05/2006

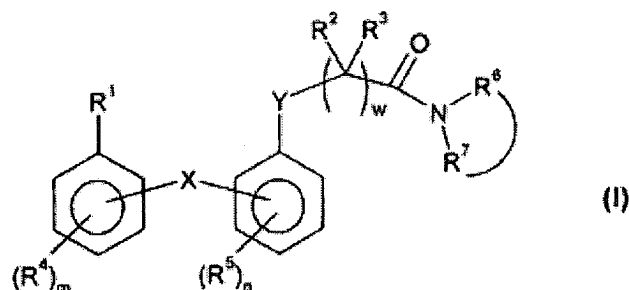
(87) Publicação Internacional: WO 2006/125596 de 30/11/2006



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS ORGÂNICOS PARA O TRATAMENTO DE CONDIÇÕES INFLAMATÓRIAS OU ALÉRGICAS, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO OS REFERIDOS COMPOSTOS, USOS E PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DOS DITOS COMPOSTOS**".

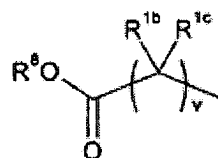
A presente invenção refere-se a compostos orgânicos, sua preparação e seu uso como produtos farmacêuticos.

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



em forma livre ou de sal farmaceuticamente aceitável, em que

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



em que

R^{1b} e R^{1c} são independentemente selecionados entre H, C_1 - C_8 -alquila, e juntamente com o átomo de carbono ao qual estes estão ligados formam um grupo C_3 - C_8 -cicloalifático divalente;

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

R^4 e R^5 são independentemente selecionados entre H, halogênio, C_1 - C_8 -alquila, C_1 - C_8 -haloalquila, um grupo C_3 - C_{15} -carbocíclico, nitro, ciano, SO_2R^{5a} , C_1 - C_8 -alquilcarbonila, C_1 - C_8 -alcoxycarbonila, C_1 - C_8 -alcóxi, C_1 - C_8 -haloalcoxi, $-SR^{5b}$, carbóxi, carbóxi- C_1 - C_8 -alquila, amino, amino(C_1 - C_8 -alquila), C_1 - C_8 -alquilamino(C_1 - C_8 -alquila), di(C_1 - C_8 -alquil)amino(C_1 - C_8 -

alquila), C₁-C₈-alquilamino, di(C₁-C₈-alquil)amino, SO₂NR^{5c}R^{5d}, C(O)NR^{5e}R^{5f}, C₁-C₈-hidroxialquila, NR^{5g}SO₂R^{5h}, NR⁵ⁱ(CO)R^{5j}, SOR^{5k}, um grupo C₆-C₁₅-carbocíclico aromático e um grupo heterocíclico de 4 a 10 membros que possui um ou mais heteroátomos selecionados a partir do grupo que consiste em oxigênio, nitrogênio e enxofre;

R^{5a}, R^{5k} e R^{5b} são independentemente selecionados entre C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-hidroxialquila, C₁-C₈-alquilamino(C₁-C₈-alquila), di(C₁-C₈-alquil)amino(C₁-C₈-alquila), C₁-C₈-cianoalquila, um grupo C₃-C₁₅-carbocíclico, C₁-C₈-haloalquila e um grupo heterocíclico com 4 a 10 membros que possui um ou mais heteroátomos selecionados a partir do grupo que consiste em oxigênio, nitrogênio e enxofre;

R^{5c}, R^{5d}, R^{5e} e R^{5f} são, independentemente, H, C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-hidroxialquila, C₁-C₈-alquilamino(C₁-C₈-alquila), di(C₁-C₈-alquil)amino(C₁-C₈-alquila), C₁-C₈-cianoalquila, um grupo C₃-C₁₅-carbocíclico, C₁-C₈-haloalquila, um grupo heterocíclico com 4 a 10 membros que possui um ou mais heteroátomos selecionados a partir do grupo que consiste em oxigênio, nitrogênio e enxofre, ou, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual estes estão ligados, formam um grupo C₄-C₁₀-heterocíclico;

R^{5g} e R⁵ⁱ são independentemente selecionados entre H, C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-hidroxialquila, C₁-C₈-alquilamino(C₁-C₈-alquila), di(C₁-C₈-alquil)amino(C₁-C₈-alquila), C₁-C₈-cianoalquila, um grupo C₃-C₁₅-carbocíclico, C₁-C₈-haloalquila e um grupo heterocíclico com 4 a 10 membros que possui um ou mais heteroátomos selecionados a partir do grupo que consiste em oxigênio, nitrogênio e enxofre;

R^{5h} e R^{5j} são independentemente selecionados entre C₁-C₈-alquila, um grupo C₃-C₁₅-carbocíclico, um grupo heterocíclico com 4 a 10 membros que possui um ou mais heteroátomos selecionados a partir do grupo que consiste em oxigênio, nitrogênio e enxofre, C₁-C₈-hidroxialquila, amino(C₁-C₈-alquila), C₁-C₈-alquilamino(C₁-C₈-alquila), di(C₁-C₈-alquil)amino(C₁-C₈-alquila) e C₁-C₈-cianoalquila;

R⁶ e R⁷, juntamente com o nitrogênio ao qual estes estão ligados, formam um grupo heterocíclico com 4 a 10 membros que contém o á-

tomo de nitrogênio indicado como um anel heteroátomo e opcionalmente pelo menos um anel heteroátomo selecionado a partir do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre;

R^8 é selecionado entre H, C₁-C₈-alquila, C₃-C₁₅-cicloalquila, C₁-C₈-alquil(C₆-C₁₅-grupo carbocíclico aromático) e grupo C₆-C₁₅-carbocíclico aromático;

R^9 é selecionado entre H, C₁-C₈-alquila, C₃-C₁₅-cicloalquila, C₁-C₈-alquil(grupo C₆-C₁₅-carbocíclico aromático) e grupo C₆-C₁₅-carbocíclico aromático;

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

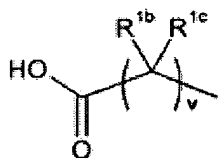
Y é -O-, -S-, -CH₂- ou -NR⁷(C₁-C₈-alquil)-;

Cada m e n é, independentemente, um número inteiro selecionado de 0 a 3;

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

w é um número inteiro selecionado de 0 a 3.

De acordo com a fórmula (I), R¹ é R^{1a}O-, onde R^{1a} é



e R^{1b} e R^{1c} são H.

De acordo com a fórmula (I), R² e R³ são, independentemente, H ou C₁-C₈-alquila, por exemplo, metila.

De acordo com a fórmula (I), R⁶ e R⁷, juntamente com o nitrogênio ao qual estes estão ligados, formam um grupo heterocíclico com 4 a 10 membros que contém o átomo de nitrogênio indicado como um anel heteroátomo e opcionalmente pelo menos um anel heteroátomo selecionado a partir do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre, tal anel é não-substituído ou substituído por C₁-C₄-alquila, por exemplo, metila, ciano-C₁-C₄-alquila, C₁-C₈-alquilamino ou di(C₁-C₈-alquilamino). Exemplos do grupo heterocíclico com 4 a 10 membros incluem, porém sem caráter limitativo, um anel de pirrolidina, um anel de morfolina, um anel de piperazina, e um anel de piperidina. Onde o grupo heterocíclico com 4 a 10 membros é um anel de

piperazina, o anel de piperazina é adequadamente substituído por metila ou um grupo propionitrila.

De acordo com a fórmula (I), R^{12} e R^{13} são, independentemente, H ou halogênio.

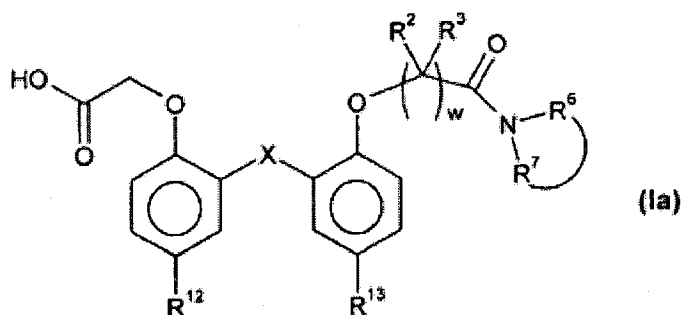
5 De acordo com a fórmula (I), X é adequadamente $-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$ ou $-\text{SO}_2-$.

De acordo com a fórmula (I), Y é adequadamente $-\text{O}-$;

De acordo com a fórmula (I), v é 1;

De acordo com a fórmula (I), w é um número inteiro selecionado
10 entre 0 a 3.

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



em que

15 R^2 e R^3 são, independentemente, H ou $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alquila;

R^6 e R^7 , juntamente com o nitrogênio ao qual estes estão ligados, formam um grupo heterocíclico com 4 a 10 membros que contém o átomo de nitrogênio indicado como um anel de heteroátomo e opcionalmente pelo menos um anel de heteroátomo selecionado a partir do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre, tal anel é não-substituído ou substituído por $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquila ou ciano- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquila;

20

X é $-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$ ou $-\text{SO}_2-$, de preferência $-\text{CH}_2-$.

R^{12} e R^{13} são, independentemente, H, ou halogênio; e w é 1.

Em outra modalidade, a presente invenção proporciona uso de
25 um composto da fórmula (I) em qualquer modalidade previamente mencionada, em forma livre ou de sal farmaceuticamente aceitável, para a fabrica-

ção de um medicamento para o tratamento de uma condição inflamatória ou alérgica, particularmente uma doença inflamatória ou doença obstrutiva das vias aéreas.

Entende-se que qualquer e todas as modalidades da presente invenção podem ser dadas em conjunto com qualquer outra modalidade para descrever modalidades adicionais da presente invenção. Ademais, qualquer elemento de uma modalidade deve ser considerado para ser combinado com qualquer e todos os outros elementos de qualquer uma das modalidades para descrever modalidades adicionais.

10 Definições

Os termos usados no relatório descritivo possuem os seguintes significados:

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

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

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

"Grupo C₃-C₁₅-carbocíclico", como usado aqui, se refere a um grupo carbocíclico que possui 3 a 15 átomos de carbono no anel, por exemplo, um grupo monocíclico, tanto cicloalifático, tal como um C₃-C₈-cicloalquila, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila ou ciclo-octila; como aromático, tal como fenila; ou um grupo bicíclico, tal como biciclo-octila, biciclononila, inclusive indanila e indenila, e biciclododecila, inclusive, naftila. De preferência, o grupo C₃-C₁₅-carbocíclico é um grupo C₃-C₁₀-carbocíclico, por exemplo, fenil ou naftil. O grupo C₃-C₁₅-carbocíclico pode ser substituído por 1 a 3 substituintes ou não-substituído. Os substituintes preferidos incluem halo, ciano, amino, nitro, carbóxi, C₁-C₈-

alquila, C₁-C₈-haloalquila, C₁-C₈-alcóxi, C₁-C₈-alquilcarbonila, C₁-C₈-alcoxicarbonila, C₁-C₈-haloalcoxi, carbóxi-C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-alquilamino, di(C₁-C₈-alquilamino), C₁-C₈-alquilsulfonila, -SO₂NH₂, (C₁-C₈-alquilamino)sulfonila, di(C₁-C₈-alquil)aminossulfonila, aminocarbonila, C₁-C₈-alquilaminocarbonila e di(C₁-C₈-alquil)aminocarbonila, um grupo C₃-C₁₀-carbocíclico um grupo heterocíclico com 5 a 12 membros que possui pelo menos um anel de heteroátomo selecionado entre nitrogênio, oxigênio e enxofre.

"Grupo C₆-C₁₅-carbocíclico aromático", como usado aqui, se refere a um grupo aromático divalente que possui 6 a 15 átomos de carbono no anel, por exemplo, fenileno, naftileno ou antrileno. O grupo C₆-C₁₅-aromático pode ser substituído por 1 a 3 substituintes ou pode ser não-substituído. Os substituintes preferidos incluem halo, ciano, amino, nitro, carbóxi, C₁-C₈-alquila, halo-C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-alcóxi, C₁-C₈-alquilcarbonila, C₁-C₈-alcoxicarbonila, C₁-C₈-haloalcóxi, carbóxi C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-alquilamino, di(C₁-C₈-alquilamino), C₁-C₈-alquilsulfonila, -SO₂NH₂, (C₁-C₈-alquilamino)sulfonila, di(C₁-C₈-alquil)aminossulfonila, aminocarbonila, C₁-C₈-alquilaminocarbonila e di(C₁-C₈-alquil)aminocarbonila, um grupo C₃-C₁₅-carbocíclico e um grupo heterocíclico com 5 a 12 membros que possui pelo menos um anel de heteroátomo selecionado entre nitrogênio, oxigênio e enxofre.

"C₃-C₈-cicloalifático divalente" se refere a cicloalquileno que possui 3 a 8 átomos de carbono no anel, por exemplo, um grupo monocíclico, tal como ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno, ciclo-hexileno, ciclo-heptileno ou ciclo-octileno, sendo que qualquer um destes pode ser substituído por um ou mais, geralmente um ou dois, grupos C₁-C₄-alquila; ou um grupo bicíclico, tal como biciclo-heptileno ou biciclo-octileno. De preferência "C₃-C₈-cicloalquileno" é C₃-C₅-cicloalquileno, por exemplo, ciclopropileno, ciclobutileno ou ciclopentileno.

"C₁-C₈-Alcóxi" se refere a C₁-C₈-alcóxi de cadeia linear ou ramificada que pode ser, por exemplo, metóxi, etóxi, *n*-propóxi, isopropóxi, *n*-butóxi, isobutóxi, *sec*-butóxi, *terc*-butóxi, pentóxi linear ou ramificado, hexilóxi

linear ou ramificado, heptilóxi linear ou ramificado ou octilóxi linear ou ramificado. De preferência, C₁-C₈-alcóxi é C₁-C₄-alcóxi.

"C₁-C₈-Haloalquila" e "C₁-C₈-haloalcóxi" se refere a C₁-C₈-alquila e C₁-C₈-alcóxi, como definido antes, substituído por um ou mais átomos de halogênio, de preferência um, dois ou três átomos de halogênio, de preferência, átomos de flúor, bromo ou cloro. De preferência, C₁-C₈-haloalquila é C₁-C₄-alquila substituída por um, dois ou três átomos de flúor, bromo ou cloro. De preferência, C₁-C₈-haloalcóxi é C₁-C₄-alcóxi substituído por um, dois ou três átomos de flúor, bromo ou cloro.

"C₁-C₈-Alquilsulfonila", como usado aqui, se refere a C₁-C₈-alquila, como definido antes, ligada a -SO₂-. De preferência, C₁-C₈-alquilsulfonila é C₁-C₄-alquilsulfonila, especialmente metilsulfonila.

"Amino-C₁-C₈-alquil" e "amino-C₁-C₈-alcóxi" se refere a amino ligado por um átomo de nitrogênio a C₁-C₈-alquila, por exemplo, NH₂-(C₁-C₈)-, ou a C₁-C₈-alcóxi, por exemplo, NH₂-(C₁-C₈)-O-, respectivamente, como definido antes. De preferência, amino-C₁-C₈-alquila e amino-C₁-C₈-alcóxi são, respectivamente, amino-C₁-C₄-alquila e amino-C₁-C₄-alcóxi.

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

"Carbóxi-C₁-C₈-alquila" e "carbóxi-C₁-C₈-alcóxi" se referem a carbóxi ligado por um átomo de carbono a C₁-C₈-alquila ou C₁-C₈-alcóxi, respectivamente, como definido antes. De preferência, carbóxi-C₁-C₈-alquila e carbóxi-C₁-C₈-alcóxi são, respectivamente, carbóxi-C₁-C₄-alquila e carbóxi-C₁-C₄-alcóxi.

"C₁-C₈-Alquilcarbonila", "C₁-C₈-alcoxicarbonila" e "C₁-C₈-haloalquilcarbonila" se referem a C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-alcóxi ou C₁-C₈-haloalquila, respectivamente, como definido antes, ligados por um átomo de carbono a um grupo carbonila. "C₁-C₈-Alcoxicarbonila" se refere a C₁-C₈-alcóxi, como definido antes, onde o oxigênio do grupo alcóxi é ligado ao carbono carbonil. De preferência, C₁-C₈-alquilcarbonila, C₁-C₈-alcoxicarbonila e

C₁-C₈-haloalquilcarbonila são, respectivamente, C₁-C₄-alquilcarbonila, C₁-C₄-alcoxicarbonila e C₁-C₄-haloalquilcarbonil.

"C₁-C₈-alquilamino" e "di(C₁-C₈-alquil)amino" se referem a C₁-C₈-alquila, como definida antes, ligada por um átomo de carbono a um grupo amino. Os grupos C₁-C₈-alquila em di(C₁-C₈-alquil)amino podem ser iguais ou diferentes. De preferência, C₁-C₈-alquilamino e di(C₁-C₈-alquil)amino são, respectivamente, C₁-C₄-alquilamino e di(C₁-C₄-alquil)amino.

"C₁-C₈-Alquilaminocarbonila" e "di(C₁-C₈-alquil)aminocarbonila" se referem a C₁-C₈-alquilamino e di(C₁-C₈-alquil)amino, respectivamente, como definidos antes, ligados por um átomo de nitrogênio ao átomo de carbono de um grupo carbonil. De preferência, C₁-C₈-alquilaminocarbonila e di(C₁-C₈-alquil)-aminocarbonila são, respectivamente, C₁-C₄-alquilaminocarbonila e di(C₁-C₄-alquil)-aminocarbonil.

Como usado aqui, o termo "grupo heterocíclico com 4 a 10 membros" pretende se referir a um anel heterocíclico monocíclico ou bicíclico estável que é saturado, parcialmente insaturado ou insaturado (aromático), e que consiste em pelo menos um anel de heteroátomo selecionado a partir do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre, por exemplo, furano, tetra-hidrofurano, pirrol, pirrolidina, pirazol, imidazol, triazol, isotriazol, tetrazol, tiadiazol, isotiazol, oxadiazol, piridina, oxazol, isoxazol, pirazina, piridazina, pirimidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, triazina, oxazina, tiazol, quinolina, isoquinolina, benzotiofeno, benzoxazol, benzisoxazol, benzotiazol, benzisotiazol, benzofurano, indol, indazol ou benzimidazol. Os grupos heterocíclicos preferidos incluem piperazina, morfolina, tiomorfolina, imidazol, isotriazol, pirazol, piridina, pirrolidina, furano, oxazol, oxadiazol, isoxazol, tiazol, benzotiofeno tetrazol, benzoxazol, benzotiazol e benzofurano. O grupo heterocíclico com 4 a 10 membros pode ser não-substituído ou substituído. Os substituintes preferidos incluem halo, ciano, oxo, hidróxi, carbóxi, nitro, C₁-C₈-alquila opcionalmente substituída por ciano, C₁-C₈-alquilcarbonila, hidróxi-C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-haloalquila, amino-C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-alquilamino, di(C₁-C₈-alquil)amino amino(hidróxi)C₁-C₈-alquila e C₁-C₈-alcóxi opcionalmente substituído por aminocarbonil. Os substituintes especi-

almente preferidos incluem halo, oxo, C₁-C₄-alquila, C₁-C₄-alquilcarbonila, hidróxi-C₁-C₄-alquila, C₁-C₄-haloalquila, amino-C₁-C₄-alquila e amino(hidróxi)C₁-C₄-alquila. Ao longo deste relatório descritivo e nas reivindicações em anexo, salvo exigência em contrário, a palavra "compreender", ou

5 variações, tais como, "compreende" ou "compreendendo", serão consideradas para indicar a inclusão de um número inteiro determinado ou etapa ou grupo de números inteiros ou etapas, porém não à exclusão de nenhum número inteiro ou etapa ou grupo de números inteiros ou etapas.

Muitos dos compostos representados pela fórmula (I) são capazes de formar sais de adição de ácido, particularmente sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis. Os sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis do composto da fórmula (I) incluem aqueles de ácidos inorgânicos, por exemplo, ácidos halídricos, tais como, ácido clorídrico ou bromídrico; ácido nítrico; ácido sulfúrico; ácido fosfórico; e ácidos orgânicos,

15 por exemplo, ácidos monocarboxílicos alifáticos, tais como, ácido fórmico, ácido acético, ácido difenilacético, ácido trifenilacético, ácido caprílico, ácido dicloroacético, ácido trifluoroacético, ácido hipúrico, ácido propiônico e ácido butírico; ácidos hidróxi alifáticos, tais como, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glucônico, ácido mandélico, ácido tartárico ou ácido málico; ácidos dicarboxílicos, tais como, ácido adípico, ácido aspártico, ácido fumárico, ácido glutâmico, ácido maleico, ácido malônico, ácido sebácico ou ácido succínico; ácidos carboxílicos aromáticos, tais como, ácido benzoico, ácido *p*-clorobenzoico, ou ácido nicotínico; ácidos hidróxi aromáticos, tais como, ácido *o*-hidroxibenzoico, ácido *p*-hidroxibenzoico, ácido 1-hidroxinaftaleno-2-

20 carboxílico ou ácido 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico; e ácidos sulfônicos, tais como, ácido etanossulfônico, ácido etano-1,2-dissulfônico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido metanossulfônico, (+)-ácido cânfora-10-sulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido naftaleno-2-sulfônico, ácido naftaleno-1,5-dissulfônico ou ácido *p*-toluenossulfônico. Estes sais podem ser

30 preparados a partir de compostos da fórmula (I) através de procedimentos de formação de as conhecidos.

Os compostos da fórmula (I) que contêm grupos ácidos, por

exemplo, carboxila, também são capazes de formar sais com bases, em particular, bases farmacologicamente aceitáveis, tais como aquelas bem conhecidas na técnica; tais sais adequados incluem sais de metal, particularmente, sais de metal alcali ou de metal de terra alcalina, tais como, sais de sódio, potássio, magnésio, cálcio ou zinco; ou sais com amônia ou aminas orgânicas farmacologicamente aceitáveis ou bases heterocíclicas, tais como, benztamina, benzatina, dietanolamina, etanolamina, 4(2-hidroxietil)morfolina, 1-(2-hidroxietil)pirrolidina, *N*-metil glucamina, piperazina, trietanolamina ou trometamina. Estes sais podem ser preparados a partir de compostos da fórmula (I) através de procedimentos de formação de sal conhecidos.

Nos compostos onde há um átomo de carbono assimétrico ou um eixo de quiralidade, há os compostos em formas isoméricas opticamente ativas individuais ou como misturas destes, por exemplo, como misturas racêmicas ou diastereoméricas. A presente invenção inclui tanto isômeros *R* como *S* opticamente ativos individuais, bem como misturas, por exemplo, misturas racêmicas ou diastereoméricas destes.

Os compostos específicos especialmente preferidos da fórmula (I) incluem aqueles descritos a seguir nos Exemplos.

Uma vez que os pró-fármacos são conhecidos por aumentar inúmeras qualidades desejadas de produtos farmacêuticos, por exemplo, solubilidade, biodisponibilidade, produção, etc., os compostos da presente invenção podem ser distribuídos em forma de pró-fármaco. Desta maneira, a presente invenção pretende abranger os pró-fármacos dos compostos atualmente reivindicados, métodos de distribuição dos mesmos e composições que contêm os mesmos. "Pró-fármacos" pretendem incluir qualquer veículo covalentemente ligado que libera um fármaco de origem ativo da presente invenção *in vivo* quando tal pró-fármaco for administrado em um mamífero. Os pró-fármacos da presente invenção são preparados ao modificar os grupos funcionais presentes no composto de tal maneira que as modificações sejam clivadas, tanto na manipulação rotineira como *in vivo*, no composto de origem. Os pró-fármacos incluem compostos da presente invenção onde um grupo hidróxi, amino ou sulfidril é ligado a qualquer grupo que, quando o

pró-fármaco da presente invenção for administrado em um mamífero, este se cliva para formar um grupo hidroxila livre, amino livre ou sulfidril livre, respectivamente. Os exemplos de pró-fármacos incluem, porém sem caráter limitativo, derivados de acetato, formato e benzoato de grupos funcionais de álcool e amina nos compostos da presente invenção.

"Quantidade terapeuticamente eficaz" pretende incluir uma quantidade de um composto da presente invenção separado ou uma quantidade da combinação de compostos reivindicada ou uma quantidade de um composto da presente invenção em combinação com outros ingredientes ativos eficazes para tratar as doenças inflamatórias descritas aqui.

Como usado aqui, "tratar" ou "tratamento" inclui o tratamento de um estágio da doença em um mamífero, particularmente em um humano, e inclui:

(a) impedir que o estágio da doença ocorra em um mamífero, em particular, quando tal mamífero estiver predisposto ao estágio da doença, porém ainda não foi diagnosticado com o mesmo;

(b) inibir o estágio da doença, ou seja, proibindo que o mesmo se desenvolva; e/ou

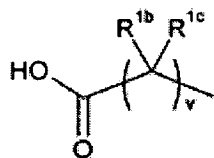
(c) aliviar o estágio da doença, ou seja, causando a regressão do estágio da doença.

Síntese

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

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

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

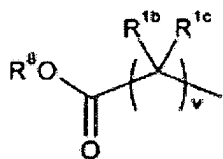


em que R^{1a} é

e todos os outros símbolos são como definido a seguir;

(B) clivar um grupo éster $-COOR^8$ em um composto da fórmula

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



em que R^{1a} é ; e

R^8 é selecionado entre C_1 - C_8 -alquila, C_3 - C_5 -cicloalquila, C_1 - C_8 -alquil(grupo C_6 - C_{15} -carboxílico aromático), e grupo C_6 - C_{15} - carboxílico aromático; e todos os outros símbolos são como definido a seguir; e

(ii) recuperar o composto resultante da fórmula (I), em forma livre ou de sal farmaceuticamente aceitável. O processo para a preparação de compostos da fórmula (I) pode ser realizado utilizando procedimentos conhecidos para clivagem de éster ou analogamente como descrito a seguir nos Exemplos.

Os materiais de partida para o processo de preparação de compostos da fórmula (I), e compostos para a preparação daqueles materiais de partida, podem ser novos ou conhecidos; estes podem ser preparados de acordo com procedimentos conhecidos ou analogamente como descrito a seguir nos Exemplos.

Os compostos da fórmula (I) podem ser preparados, por exemplo, utilizando as reações e técnicas descritas abaixo. As reações podem ser realizadas em um solvente apropriado aos reagentes e materiais empregados e adequados para as transformações que serão efetuadas. Será entendido pelos versados na técnica de síntese orgânica que a funcionalidade presente na molécula deveria ser compatível com as transformações propostas. Isto, às vezes, irá requerer um julgamento para modificar a ordem das etapas sintéticas ou para selecionar um esquema de processo particular por outra para obter um composto desejado da invenção.

Os diversos substituintes sobre os intermediários sintéticos e produtos finais mostrados nos seguintes esquemas de reação podem estar presentes em suas formas completamente elaboradas, com grupos de proteção adequados quando requeridos como entendido por um versado na técnica, ou em formas precursoras que podem ser posteriormente elaboradas em suas formas finais através de métodos conhecidos pelo versado na

técnica. Os substituintes também podem ser adicionados em várias etapas ao longo da sequência sintética ou após o término da sequência sintética. Em muitos casos, as manipulações de grupo funcional comumente usadas para transformar um intermediário em outro intermediário, ou um composto da fórmula (I) em outro composto da fórmula (I). Exemplos de tais manipulações são conversão de um éster ou uma cetona em um álcool; conversão de um éster em uma cetona; interconversões de ésteres, ácidos e amidas; alquilação, acilação e sulfonilação de álcoois e aminas; e muitas outras. Os substituintes também podem ser adicionados utilizando reações comuns, tais como alquilação, acilação, halogenação ou oxidação. Tais manipulações são bem conhecidas na técnica, e muitos trabalhos de referência resumem procedimentos e métodos para tais manipulações. Alguns trabalhos de referência que fornecem exemplos e referências à literatura principal de síntese orgânica para muitas manipulações de grupo funcional, bem como outras transformações comumente usadas na técnica de síntese orgânica são March's Organic Chemistry, 5ª Edição, Wiley and Chichester, Eds. (2001); Comprehensive Organic Transformations, Larock, Ed., VCH (1989); Comprehensive Organic Functional Group Transformations, Katritzky et al. (series editors), Pergamon (1995); e Comprehensive Organic Synthesis, Trost and Fleming (series editors), Pergamon (1991).

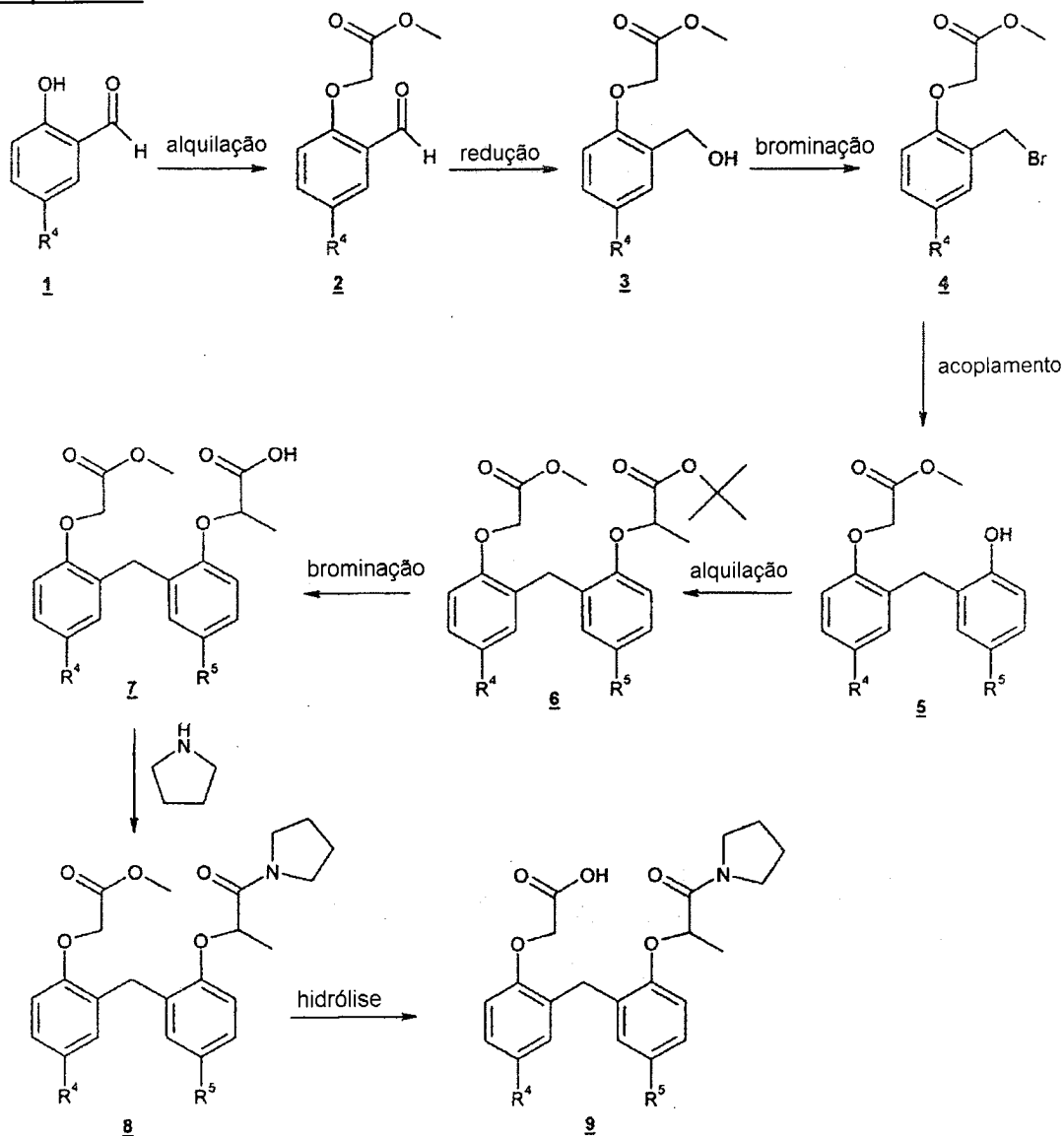
Geralmente, os compostos descritos no escopo deste pedido de patente podem ser sintetizados pelas rotas descritas nos Esquemas 1 e 2.

No Esquema 1, a alquilação de um fenol 1 substituído com um éster haloacetato (de preferência, bromoacetato de metila) na presença de uma base inorgânica gera intermediário 2. A redução da porção de aldeído de intermediário 2 com boroidreto de sódio proporciona o derivado de álcool 3. A brominação de derivado de álcool 3 com tribrometo fosforoso proporciona intermediário 4. Depois, o intermediário 4 é acoplado com um ácido borônico aromático que utiliza um catalisador de paládio para gerar o intermediário 5. A alquilação de intermediário 5 com um éster de halocarboxilato (de preferência, bromopropionato de terc-butila) produz o derivado de éster *terc*-butila 6. A clivagem subsequente do éster de *terc*-butila proporciona 7 que

pode ser transformado em uma amida cíclica **8** utilizando uma amina secundária cíclica polímero sustentado por di-imidazol carbonila e *N*-hidroxibenzotriazol em acetonitrila com irradiação de micro-ondas de acordo com Org Lett, Vol. 5, p. 4721 (2003). Por fim, a hidrólise proporciona o com-

5 posto **9**.

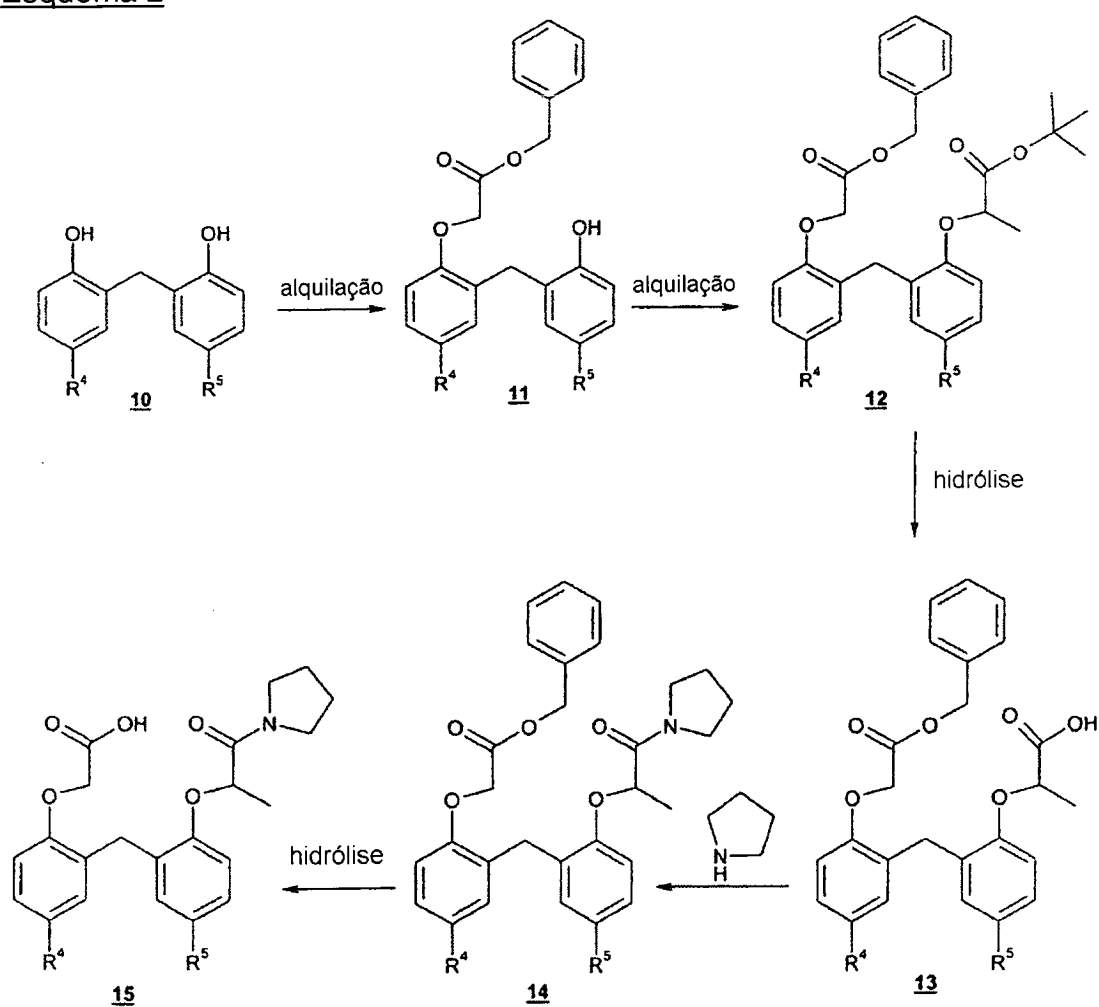
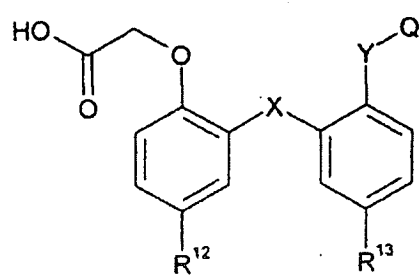
Esquema 1

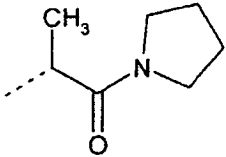
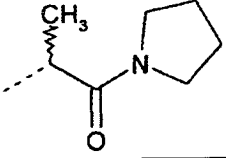
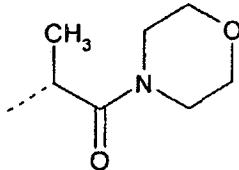
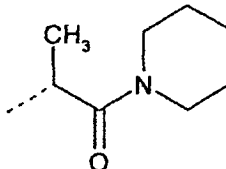
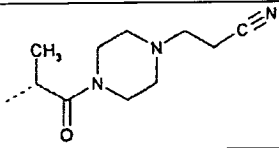
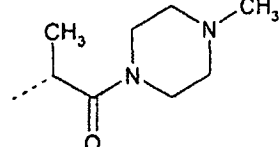
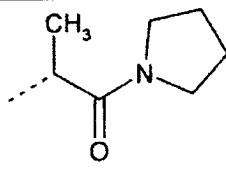
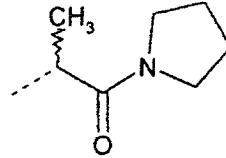
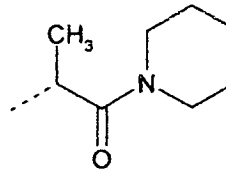


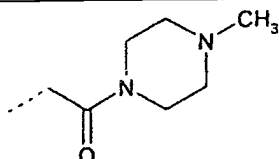
Alternativamente, como mostrado no Esquema 2, quando R⁴ e R⁵ forem iguais, o intermediário **10** pode ser seletivamente alquilado utilizando um derivado de bromoacetato, tal como bromoacetato de benzila, de acordo com o procedimento de Synlett, p. 199 (2003) para proporcionar o intermediário **11**. A partir do intermediário **11**, os intermediários **12**, **13**, **14** e composto **15** podem ser gerados similares aos procedimentos descritos no

10

Esquema 1.

Esquema 2EXEMPLOS

Exemplo	R ¹²	R ¹³	Q	MH ⁺
1	Cl	Cl		452
2	Cl	Cl		452 (1) 452 (2)
3	Cl	Cl		468
4	Cl	Cl		466
5	Cl	H		486
6	Cl	H		447
7	Cl	H		418
8	Cl	H		418 (1) 418 (2)
9	Cl	H		432

Exemplo	R ¹²	R ¹³	Q	MH ⁺
10	Cl	Cl		467

Condições gerais

LCMS estão registradas em um sistema Agilent 1100 LC com uma coluna Waters Xterra MS C18 4,6 x 100 5 µM, eluindo com 5-95% de bicarbonato de amônio aquoso a 10 mM em acetonitrila durante 2,5 minutos, com ionização por electrospray de íon negativo ou 5-95% de água + 0,1% de TFA em acetonitrila com ionização por electrospray de íon positivo. MH⁺ se refere a pesos moleculares monoisotópicos.

Os pontos de fusão (p.f.) não estão corrigidos.

RMN estão registrado a 400 MHz em CDCl₃, salvo observação em contrário. O instrumento de micro-ondas Emrys(TM) Optimiser (PersonalChemistry AB) é usado na configuração padrão conforme distribuído.

Abreviações

	CHCl ₃	clorofórmio
	MgSO ₄	sulfato de magnésio
15	DCM	diclorometano
	NaHCO ₃	bicarbonato de sódio
	DIPEA	di-isopropiletilamina
	NaH	hidreto de sódio
	DMAP	4-(dimetilamino)piridina
20	NaOH	hidróxido de sódio
	DME	1,2-dimetoxietano
	Na ₂ SO ₄	sulfato de sódio
	DMF	dimetilformamida
	Pd(PPh ₃) ₄	tetraquis(trifenilfosfina)-paládio(0)
25	EtOAc	acetato de etila
	PS-CDI	polímero sustentado por carbodi-imida
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N',tetrametilurônio

	PS-EDC	polímero sustentado por 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida
	HCl	ácido clorídrico
	TA	temperatura ambiente
5	HOAT	1-hidróxi-7-azabenzotriazol
	TEA	triethylamina
	HObt	1-hidroxibenzotriazol
	TFA	ácido trifluoroacético
	HPLC	cromatografia líquida de alta performance
10	THF	tetra-hidrofurano
	IPA	álcool isopropila
	MeOH	metanol

Preparação de Intermediários

Intermediário A

15 ácido 2-[2-(2-Benziloxicarbonilmetóxi-5-cloro-benzil)-4-cloro-fenóxi]-propiónico

A1) Preparação de benzil éster de ácido [4-cloro-2-(5-cloro-2-hidróxi-benzil)-fenóxi]-acético

2,2'-Metileno-*bis*(4-cloro-fenol) (12 g, 44,6 mmols) é dissolvido em DMF (100 ml). Carbonato de lítio (3,3 g, 44,6 mmols) é adicionado, seguido por benzil-2-bromoacetato (7,7 mL, 49 mmols). A suspensão é agitada a 80°C durante 8 horas. Benzil-2-bromoacetato adicional (1 mL, 6,4 mmols) é adicionado e a agitação continua a 10°C durante 4 horas. A mistura de reação é evaporada até secar, adiciona-se água ao resíduo que é acidificado em pH 1 com HCl aquoso a 2M e extraído com EtOAc. A camada orgânica é lavada com salmoura, seca (MgSO₄) e evaporada. O produto bruto é purificado por cromatografia em coluna instantânea sobre sílica-gel eluindo com 4:1 *iso*-hexano:EtOAc. O produto é suspenso em *iso*-hexano, dissolvido no volume mínimo de EtOAc, semeado e deixar que o mesmo repouse. O sólido resultante é coletado por filtração, lavado com *iso*-hexano e seco para produzir benzil éster de ácido [4-cloro-2-(5-cloro-2-hidróxi-benzil)-fenóxi]-acético; p.f. = 135 a 137°C.

A2) Preparação de *tert*-butil éster de ácido 2-[2-(2-benziloxicarbonilmetoxi-5-cloro-benzil)-4-cloro-fenóxi]-propiónico

A uma solução de *tert*-butil éster de ácido 2-bromopropiónico (0,827 g, 3,95 mmols) em DMF (15 ml) adiciona-se benzil éster de ácido [4-cloro-2-(5-cloro-2-hidróxi-benzil)-fenóxi]-ácido acético (1,5 g, 3,60 mmols) e carbonato de potássio (0,547 g, 3,95 mmols). A mistura de reação é agitada em TA durante a noite e o solvente é removido a vácuo. O produto bruto é dissolvido em EtOAc (50 ml) e lavado com água (50 ml) e salmoura (50 ml). A parte orgânica é seca (MgSO₄) e concentrada a vácuo para produzir um óleo amarelo que é seco em um forno a vácuo durante 2 horas para proporcionar o produto do título que é usado na próxima etapa sem purificação.

A3) Preparação de ácido 2-[2-(2-benziloxicarbonilmetoxi-5-cloro-benzil)-4-cloro-fenóxi]-propiónico

Uma solução de *tert*-butil éster de ácido 2-[2-(2-benziloxicarbonilmetoxi-5-cloro-benzil)-4-cloro-fenóxi]-propiónico (1,736 g, 3,18 mmol) em DCM (10 ml) é tratada com TFA (5 ml) e permitida para se agitar em TA durante 1 hora. O solvente é removido a vácuo para produzir o composto do título como um sólido esbranquiçado.

Intermediário B

20 Ácido 2-[2-(5-cloro-2-metoxycarbonilmetoxi-benzil)-fenóxi]-propiónico

B1) Preparação de metil éster de ácido (2-bromometil-4-cloro-fenóxi)-acético

A uma solução resfriada (0°C) de metil éster de ácido (4-cloro-2-hidroximetil-fenóxi)-acético (5 g, 0,022 mmol) em DCM (50 ml) sob uma atmosfera inerte de nitrogênio adiciona-se tribrometo fosforoso (1,03 ml, 0,011 mol) e a mistura é agitada a 0°C durante 90 minutos. A mistura de reação é diluída com água (15 ml) e permitida para se aquecer em TA. A mistura é então lavada com água (2 x 25 ml) e a parte orgânica é separada, lavada com salmoura, seca (MgSO₄) e concentrada a vácuo para produzir o composto do título como um sólido esbranquiçado.

30 B2) Preparação de metil éster de ácido [4-cloro-2-(2-hidróxi-benzil)-fenóxi]-acético

(i) Uma solução de Na₂CO₃ a 2M (70 ml, 0,053 mol) é tratada

com ácido 2-hidroxifenil borônico (9,7 g, 0,074 mol) em DME (200 ml). A esta mistura adiciona-se cloreto de *bis*(trifenilfosfina) de paládio (II) (3,24 g, 4,72 mmols) seguida por metil éster de ácido (2-bromometil-4-cloro-fenóxi)-acético em DME (200 ml) e a mistura de reação é aquecida para refluxo durante a noite. Após resfriamento em TA, a mistura de reação é filtrada através de Celite® e concentrada a vácuo para produzir uma mistura de 1:1 de [4-cloro-2-(2-hidróxi-benzil)-fenóxi]-ácido acético e metil éster de ácido [4-cloro-2-(2-hidróxi-benzil)-fenóxi]-acético.

(ii) Uma solução que compreende uma mistura de 1:1 de ácido [4-cloro-2-(2-hidróxi-benzil)-fenóxi]-acético e metil éster de ácido [4-cloro-2-(2-hidróxi-benzil)-fenóxi]-acético (3,32 g, 0,011 mol - aprox.) em metanol (70 ml) é tratada gota a gota com ácido sulfúrico concentrado (2,2 ml) e aquecida para refluxo durante 2 horas. A mistura é resfriada em TA e o solvente é removido a vácuo. O produto bruto é dissolvido em EtOAc (300 ml) e lavado com solução de bicarbonato de sódio saturada (300 ml). A camada orgânica é separada e a parte aquosa é extraída com EtOAc (200 ml). Os extratos orgânicos são combinados, lavados com água (300 ml), salmoura (300 ml), secos MgSO_4 e concentrados a vácuo para produzir um sólido em um forno a vácuo a 40°C para produzir o produto do título.

20 B3) Preparação de ácido 2-[2-(5-cloro-2-metoxycarbonilmetoxi-benzil)-fenóxi]-propiónico

O composto do título é preparado de forma análoga a ácido 2-[2-(2-benziloxycarbonilmetoxi-5-cloro-benzil)-4-cloro-fenóxi]-propiónico ao substituir benzil éster de ácido [4-cloro-2-(5-cloro-2-hidróxi-benzil)-fenóxi]-acético por metil éster de ácido [4-cloro-2-(2-hidróxi-benzil)-fenóxi]-acético.

Intermediário C

O composto do título é preparado de forma análoga a ácido 2-[2-(2-benziloxycarbonilmetoxi-5-cloro-benzil)-4-cloro-fenóxi]-propiónico (Intermediário A) ao substituir *tert*-butil éster de ácido 2-bromopropiónico por *tert*-butil bromoacetato.

Exemplo 1

Ácido [4-cloro-2-[5-cloro-2-(1-metil-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etóxi)-benzil]-

fenóxi}-acéticoa) Preparação de benzil éster de ácido {4-cloro-2-[5-cloro-2-(1-metil-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etóxi)-benzil]-fenóxi}-acético

A uma suspensão de ácido 2-[2-(2-benziloxycarbonilmetoxi-5-cloro-benzil)-4-cloro-fenóxi]-propiónico (Intermediário **A**) (100 mg, 0,204 mmol), HOBt (27,6 mg, 0,204 mmol) e PS-CDI (326,4 mg, 1,25 mmol/g, 0,408 mmol) em acetonitrila (15 ml) adiciona-se pirrolidina (17,1 µl, 0,204 mmol). A mistura de reação é aquecida utilizando radiação de micro-ondas em um reator de micro-ondas Personal Chemistry Emrys™ Optimizer a 100°C durante 5 minutos. A resina PS-CDI é removida por filtração, enxaguada com DCM e MeOH e o filtrado é concentrado a vácuo. O produto bruto é dissolvido em EtOAc (50 ml) e lavado com água (50 ml), solução de carbonato de sódio aquosa (30 ml), salmoura (50 ml) e então seco (MgSO₄). O solvente é removido a vácuo e a purificação do produto bruto por cromatografia em sílica eluição com EtOAc/iso-hexano (1:4) proporciona o produto do título como uma mistura racêmica; MH⁺ = 542.

b) Preparação de ácido {4-cloro-2-[5-cloro-2-(1-metil-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etóxi)-benzil]-fenóxi}-acético

Uma solução que compreende benzil éster de ácido {4-cloro-2-[5-cloro-2-(1-metil-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etóxi)-benzil]-fenóxi}-acético (63 mg, 0,116 mmol) em MeOH (1 ml) é tratada com NaOH a 2M (145 µl) e permitida para se agitar em TA durante a noite. A suspensão resultante é filtrada, dissolvida em água (1 ml) e o pH da solução é ajustado para pH 1 utilizando HCl a 2M. Um precipitado se forma e este é filtrado e seco em um forno a vácuo para produzir o produto do título; MH⁺ = 452.

Exemplo 2Ácido {4-cloro-2-[5-cloro-2-((R/S)-1-metil-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etóxi)-benzil]-fenóxi}-acético – Enantiômero 1 e Enantiômero 2

Os enantiômeros preparados no Exemplo 1a são resolvidos utilizando uma coluna chiralcel OD que elui com 30% de IPA em hexanos para produzir o enantiômero A (tempo de retenção = 8,44 minutos) e o enantiômero B (tempo de retenção = 12,7 minutos). O enantiômero 1 é preparado

utilizando um procedimento análogo a ácido {4-cloro-2-[5-cloro-2-(1-metil-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etóxi)-benzil]-fenóxi}-acético ao substituir a mistura racêmica de benzil éster de ácido {4-cloro-2-[5-cloro-2-(1-metil-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etóxi)-benzil]-fenóxi}-acético por enantiômero A; $MH^+ = 452$. O enantiômero 2 é preparado de forma análoga utilizando o procedimento descrito acima ao substituir o Enantiômero A por Enantiômero B; $MH^+ = 452$.

Exemplos 3 e 4

Estes compostos, especialmente,

- Ácido {4-cloro-2-[5-cloro-2-(1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxo-etóxi)-benzil]-fenóxi}-acético (Exemplo 3); e
- Ácido {4-cloro-2-[5-cloro-2-(1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-il-etóxi)-benzil]-fenóxi}-acético (Exemplo 4),

são preparados de forma análoga a ácido de {4-cloro-2-[5-cloro-2-(1-metil-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etóxi)-benzil]-fenóxi}-acético (Exemplo 1) ao substituir pirrolidina pela amina cíclica apropriada.

Exemplos 5-7

Estes compostos, especialmente,

- Ácido [4-cloro-2-(2-{2-[4-(2-ciano-etil)-piperazin-1-il]-1-metil-2-oxo-etóxi)-benzil]-fenóxi}-acético (Exemplo 5);
- Ácido (4-cloro-2-{2-[1-metil-2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etóxi]-benzil}-fenóxi)-acético (Exemplo 6); e
- Ácido {4-cloro-2-[2-(1-metil-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etóxi)-benzil]-fenóxi}-acético (Exemplo 7),

são preparados de forma análoga ao Exemplo 1 ao substituir ácido 2-[2-(2-benziloxycarbonilmetóxi-5-cloro-benzil)-4-cloro-fenóxi]-propiônico (Intermediário A) por ácido 2-[2-(5-cloro-2-metoxycarbonilmetoxi-benzil)-fenóxi]-propiônico (Intermediário B) e ao substituir pirrolidina pela amina cíclica apropriada.

Exemplo 8

Ácido {4-cloro-2-[2-((R/S)-1-metil-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etóxi)-benzil]-fenóxi}-acético - Enantiômero 1 e Enantiômero 2

Estes compostos são preparados de forma análoga ao Exemplo

2 por resolução quiral do racemato de precursor metil éster de ácido ({4-cloro-2-[2-(1-metil-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etóxi)-benzil]-fenóxi}-acético) para produzir o Enantiômero C (Tempo de retenção = 5,93 minutos) e o Enantiômero D (Tempo de retenção = 7,66 minutos). O Enantiômero C e Enantiômero D são então hidrolisados utilizando as condições descritas no Exemplo 1b para produzir o Enantiômero 2 e Enantiômero 1, respectivamente.

Exemplo 9

{4-Cloro-2-[2-(1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-il-etóxi)-benzil]-fenóxi}-ácido acético

10 a) Preparação de metil éster de ácido {4-cloro-2-[2-(1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-il-etóxi)-benzil]-fenóxi}-acético

A uma solução de PS-EDC (0,558 g, 1,42 mmol/g, 0,792 mmol) em DMF (2 mL) adiciona-se ácido de 2-[2-(5-cloro-2-metoxycarbonilmetoxibenzil)-fenóxi]-propiónico (Intermediário B) (150 mg, 0,396 mmol) em DMF (2 ml) e HOAT (80,8 mg, 0,594 mmol) em DMF (2 ml). A mistura de reação é agitada durante 50 minutos e então tratada com piperidina (39,2 µl, 0,396 mmol) e agitada em TA durante 2 dias. O polímero sustentado por trisamina (0,475 g, 1,42 mmol/g, 1,98 mmol) é então adicionado e a mistura é adicionalmente agitada durante a noite. A mistura de reação é filtrada para remover as resinas e enxaguada com metanol e DCM. O filtrado é reduzido a vácuo e o sólido bruto é redissolvido em DCM e lavado com água. A parte orgânica é separada utilizando um separador de fase e concentrada a vácuo para produzir um sólido que é purificado por cromatografia em sílica eluindo com EtOAc/*iso*-hexano (30% aumentando para 50% de EtOAc) para produzir o produto de título como um óleo amarelo pálido; $MH^+ = 446$.

25 b) Preparação de ácido de {4-cloro-2-[2-(1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-il-etóxi)-benzil]-fenóxi}-acético

O composto do título é preparado de forma análoga a ácido {4-cloro-2-[5-cloro-2-(1-metil-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etóxi)-benzil]-fenóxi}-acético (Exemplo 1) ao substituir benzil éster de ácido {4-cloro-2-[5-cloro-2-(1-metil-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etóxi)-benzil]-fenóxi}-acético por metil éster de ácido {4-cloro-2-[2-(1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-il-etóxi)-benzil]-fenóxi}-acético; $MH^{<+>}$

= 432.

Exemplo 10

Trifluoroacetato de ácido (4-cloro-2-{5-cloro-2-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etóxi]-benzil}-fenóxi)-acético

- 5 a) Preparação de benzil éster de ácido (4-cloro-2-{5-cloro-2-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etóxi]-benzil}-fenóxi)-acético

A uma solução de ácido [2-(2-benziloxycarbonilmetoxi-5-cloro-benzil)-4-cloro-fenóxi]-acético (Intermediário C) (0,1 g, 0,211 mmol) em DCM (1 ml) adiciona-se DIPEA (37 µl, 0,211 mmol) e HATU (80 mg, 0,211 mmol).

- 10 Após agitação em TA durante 1 hora, a mistura de reação é tratada com 1-metil piperidina (24 µl, 0,211 mmol) e permitida para se agitar em TA durante 2 dias. A solução resultante é purificada por cromatografia em sílica eluindo com EtOAc/MeOH (95:5) para produzir o produto do título.

- 15 b) Preparação de trifluoroacetato de ácido (4-cloro-2-{5-cloro-2-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etóxi]-benzil}-fenóxi)-acético

- 20 A uma solução de benzil éster de ácido (4-cloro-2-{5-cloro-2-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etóxi]-benzil}-fenóxi)-acético (76 mg, 0,137 mmol) em MeOH (1 ml) adiciona-se NaOH a 2M (137 µl) e a mistura de reação é agitada em TA durante 3 dias. O solvente é removido a vácuo e o produto bruto resultante é dissolvido em água (5 ml). O pH da solução é ajustado através da adição de HCl para formar um precipitado que é purificado por HPLC preparativa para proporcionar o produto do título; MH⁺ = 467.

Uso Farmacêutico e Análise

- 25 Os compostos da fórmula (I) e (Ia) e seus sais farmacêuticamente aceitáveis, daqui por diante referidos alternativamente como "agentes da invenção", são úteis como produtos farmacêuticos. Em particular, os compostos possuem boa atividade antagonista CRTh₂ de receptor e podem ser testados nas seguintes análises.

Protocolo de análise de ligação de filtração

- 30 A ligação de antagonistas CRTh₂ é determinada utilizando membranas preparadas a partir de células do Ovário de Hamster Chinês que expressam CRTh₂ humano (CHO. K1-CRTh₂). Para produzir membranas

celulares, CHO. K1-CRTh₂ cultivadas em garrafas rotatórias são colhidas utilizando tampão de dissociação celular (Invitrogen). As células são peletadas por centrifugação (167 g, 5 minutos). O pélete de célula é incubado em tampão hipotônico (Tris-OH a 15 mM, MgCl₂ a 2 mM, EDTA a 0,3 mM, EGTA a 1mM de, 1 x comprimido Complete™) a 4°C durante 30 minutos. As células são homogeneizadas a 4°C utilizando um Polytron® (IKA Ultra Turrax T25) para 5 ionizações bruscas (bursts) de 1 segundo. O homogenato é centrifugado (Beckman Optima TM TL Ultracentrifuge, 48.000 g, 30 minutos a 4°C). O sobrenadante é descartado e o pélete de membrana ressuspenso em tampão de homogeneização (Tris-OH a 75 mM, MgCl₂ a 12,5 mM, EDTA a 0,3 mM, EGTA a 1 mM, Sucrose a 250 mM, 1 x comprimido Complete™). As alíquotas de preparações de membrana são calculadas e estas são armazenadas a 80°C. O teor de proteína é estimado utilizando Bradford Protein Assay Dye (Bio Rad).

15 A ligação de [³H]-PGD₂ (157 Ci/mmol) a membranas CHO.K1-CRTh₂ é determinada na ausência (ligação total) e presença (ligação não-específica) de PGD₂ não-marcado (1 μM). A subtração das cpm (contagens por minuto) de ligação de [³H]-PGD₂ na presença de PGD₂ não-marcado em excesso a partir daquele observado na ausência de PGD₂ não-marcado é definida como ligação específica. Os antagonistas CRTh₂ ativos são capazes de se completar com [³H]-PGD₂ para ligação ao receptor CRTh₂ e são identificados em uma redução no número de cpm de ligação.

25 A análise é realizada em placas de 96 cavidades com fundo em formato de U Greiner, em um volume final de 100 μl/cavidade. As membranas de CHO.K1-CRTh₂ foram diluídas em tampão de análise (HEPES-KOH a 10 mM (pH 7,4), EDTA a 1 mM e MnCl₂ a 10 mM) e 10 μg são adicionados em cada cavidade. [³H]-PGD₂ é diluído em tampão de análise e adicionado em cada cavidade em uma concentração final de 2,5 nM. Para determinar a ligação não-específica, a ligação de [³H]-PGD₂ ao receptor CRTh₂ compete com o uso de PGD₂ não-marcado em uma concentração final de 30 cavidade de 1 μM. O experimento é realizado em triplicata, com reagentes adicionados à cavidade como se segue:

- 25 µl de tampão de análise para ligação total ou
- 25 µl de PGD₂ para determinar ligação não-específica
- 25 µl de [³H]PGD₂
- 50 µl de membranas
- 5 • 25 µl de composto de teste em DMSO/ tampão de análise

As placas são incubadas em TA sobre um agitador durante 1 hora, e então colhidas (Tomtec Harvester 9600) sobre placas de filtro GF/C utilizando um tampão de lavagem (HEPES-KOH a 10 mM, pH 7,4). A placa é seca durante 2 horas, antes da adição de prior Micro-Scint 20TM (50 µl) e
 10 vedação com TopSeal-STM. As placas são então contadas utilizando um instrumento Packard Top Count. As placas são então lidas sobre o Packard Topcount com o programa de Cintilação 3H (1 minuto/cavidade).

Os valores K_i (constante de dissociação para a inibição) para os antagonistas CRTh₂ são informados. Os valores K_i são determinados utilizando o software Sigma PlotTM, utilizando a equação de Cheng-Prusoff.

$$K_i = IC_{50} / 1 + [S]/K_d$$

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

Protocolo de análise funcional de CRTH₂ cAMP

Esta análise é conduzida em células CHO. KI-CRTh₂. cAMP é
 20 gerado na célula estimulando as células com forskolina a 5 µM, um ativador de adenilato ciclase. PGD₂ é adicionado para ativar o receptor CRTh₂ que resulta na atenuação do acúmulo de cAMP induzido por forskolina. Os antagonistas CRTh₂ potenciais são testados para sua capacidade de inibir a atenuação mediada por PGD₂ do acúmulo de cAMP induzido por forskolina em
 25 células CHO. KI-CRTh₂.

Para cada valor de concentração sobre a curva de resposta-dose, os compostos de teste são preparados em tampão de estimulação de análise (HBSS, HEPES a 5 mM, IBMX a 10 µM +- 0,1% de albumina de soro humano) que contém DMSO (3% de vol/vol) e 5 µl/cavidade são adicionados
 30 a uma placa de análise (optiplat branca de 384 cavidades).

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

lavadas com PBS e ressuspensas em tampão de estimulação a uma concentração de $0,4 \times 10^6/\text{ml}$ e adicionadas à placa de análise (10 $\mu\text{L}/\text{cavidade}$).

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

- 5 Uma mistura de agonista (Prostaglandina D2 a 10 nM) e forskolina a 5 μM é preparada em tampão de estimulação de análise e adicionada à placa de análise (5 $\mu\text{L}/\text{cavidade}$).

- Ademais, um cAMP padrão é diluído em série em tampão de estimulação de análise e adicionado para separar cavidades vazios sobre a
10 placa de análise (20 $\mu\text{L}/\text{cavidade}$). O cAMP padrão permite a quantificação de cAMP gerado em células CHO. K1-CRTH₂.

A placa de análise é incubada em temperatura ambiente sobre um agitador durante 60 minutos.

- O tampão de lise celular (Tampão de lise: Milli-Q H₂O, HEPES a
15 5 mM, 0,3% de Tween-20, 0,1% de albumina de soro humano) é adicionado a uma mistura de conta (que contém contas de aceitador anti-cAMP Alphascreen™ 0,06 unidade/ μL , contas de doador cobertas com estreptavidina Alphascreen™ 0,06 unidades/ μL , cAMP biotinilado 0,06 unidades/ μL , 10 μM de IBMX) é preparado sob condições escurecidas 60 minutos antes da adição à
20 placa de análise. A mistura de lise resultante é adicionada a todos as cavidades da placa de análise (40 $\mu\text{L}/\text{cavidade}$).

A placa de análise é vedada com Topseal-S™ e incubada no escuro em temperatura ambiente sobre um agitador durante 45 minutos. A placa é então contada utilizando um instrumento Packard Fusion™.

- 25 As contagens por minuto resultantes são convertidas em nM cAMP utilizando a curva padrão de cAMP preparada. Os valores de IC₅₀ (concentração de antagonista CRTH₂ requerida para inibir 50% da atenuação mediada por PGD₂ de acúmulo de cAMP induzido por forskolina em células CHO.K1-CRTH₂) são então determinadas utilizando o software Prism™.

- 30 Os compostos dos Exemplos neste geralmente possuem valores Ki na análise de ligação SPA abaixo de 1 μM . Os compostos também possuem geralmente valores de IC₅₀ nas análises funcionais abaixo de 1 μM .

Os compostos dos Exemplos neste abaixo possuem geralmente valores K_i na análise de ligação SPA abaixo de 1 μM . Por exemplo, os compostos dos Exemplos 1, 3, 7 e 8 (enantiômero 1) possuem valores K_i de 0,0403, 0,0950 0,0824 e 0,0602 μM , respectivamente.

5 Os compostos dos Exemplos neste abaixo possuem geralmente valores K_i na análise funcional abaixo de 1 μM . Por exemplo, os compostos de Exemplos 1, 3, 7 e 8 (enantiômero 1) possuem valores de IC_{50} de 0,0225, 0,0225 0,0375 e 0,0250 μM , respectivamente.

Os compostos da fórmula (I) e (Ia), em forma livre ou de sal, são antagonistas do receptor CRTh_2 quimioatraente acoplado por proteína G, expressos sobre células Th_2 , eosinófilos e basófilos. PGD_2 é o ligante natural de CRTh_2 . Desta maneira, os antagonistas que inibem a ligação de CRTh_2 e PGD_2 são úteis no tratamento de condições alérgicas e anti-inflamatórias. O tratamento de acordo com a invenção pode ser sintomático ou profilático.

15 Consequentemente, os agentes da invenção são úteis no tratamento de doenças inflamatórias ou doenças obstrutivas das vias aéreas, resultando, por exemplo, na redução de dano no tecido, inflamação das vias aéreas, hiper-reatividade brônquica, remodelagem ou progressão da doença. As doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias aéreas às quais a presente invenção é aplicável incluem asma de qualquer tipo ou gênese que inclui tanto asma intrínseca (não-alérgica) como asma extrínseca (alérgica), asma leve, asma moderada, asma grave, asma brônquica, asma induzida pelo exercício, asma ocupacional e asma induzida após infecção bacteriana. O tratamento de asma também deve ser entendido como incluindo o tratamento de indivíduos, por exemplo, com menos de 4 ou 5 anos de idade, que apresentam sintomas de sibilo e diagnosticados ou diagnosticáveis como "lactentes sibilantes", uma categoria de pacientes estabelecida de maior preocupação médica e agora geralmente identificada como incipiente ou asmáticos em fase precoce. (Para conveniência, esta condição asmática particular é referida como "síndrome de lactente sibilante").

A eficácia profilática no tratamento de asma será evidenciada por frequência ou gravidade reduzida de ataque sintomático, por exemplo,

de ataque asmático agudo ou broncoconstritor, aperfeiçoamento na função pulmonar ou hiper-reatividade de vias aéreas aperfeiçoada. Pode ser adicionalmente evidenciado por exigência reduzida para outra, terapia sintomática, ou seja, terapia de ou proposta para restringir ou abortar o ataque sintomático quando este ocorrer, por exemplo, anti-inflamatório (por exemplo, corticosteroide) ou broncodilatador. O benefício profilático em asma pode, em particular, ser visível em indivíduos passíveis de "morning dipping". "Morning dipping" é uma síndrome asmática reconhecida, comum a uma porcentagem substancial de asmáticos e caracterizada por ataque de asma, por exemplo, entre as horas de cerca de 4 a 6 a.m., ou seja, em um momento normal e substancialmente distante de qualquer terapia de asma sintomática anteriormente administrada.

Outras doenças e condições inflamatórias ou obstrutivas de vias aéreas às quais a presente invenção é aplicável incluem lesão pulmonar aguda (ALI), síndrome de dificuldade respiratória do adulto (ARDS), doença pulmonar obstrutiva crônica, doença das vias aéreas ou pulmonar (COPD, COAD ou COLD), inclusive bronquite crônica ou dispnéia associada com a mesma, enfisema, bem como irritação de hiper-reatividade de vias aéreas consequente a outra terapia com fármaco, em particular, outra terapia com fármaco inalado. A invenção também é aplicável para o tratamento de bronquite de qualquer tipo ou gênese que inclui, por exemplo, bronquite aguda, araquídica, catarral, fibrinosa, crônica ou ftoide. As doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias aéreas às quais a presente invenção é aplicável incluem pneumoconiose (uma doença inflamatória, comumente ocupacional, dos pulmões, frequentemente acompanhada por obstrução das vias aéreas, seja crônica ou aguda, e ocasionada por inalação repetida de pós) de qualquer tipo ou gênese que inclui, por exemplo, aluminose, antracose, asbestose, calicose, ptilose, siderose, silicose, tabacose e bissinose.

Com relação à sua atividade anti-inflamatória, em particular, com relação à inibição de ativação de eosinófilo, os agentes da invenção também são úteis no tratamento de distúrbios relacionados com eosinófilo, por exemplo, eosinofilia, em particular, distúrbios relacionados com eosinófilos

das vias aéreas, por exemplo, que envolvem infiltração eosinofílica mórbida de tecidos pulmonares que incluem hipereosinofilia visto que afeta as vias aéreas e/ou pulmões, bem como, por exemplo, distúrbios relacionados com eosinófilo das vias aéreas consecutivos ou concomitantes à síndrome de Löffler; pneumonia eosinofílica; parasítica, em particular, metazoário, infestação que inclui eosinofilia tropical; aspergilose broncopulmonar; poliarterite nodosa que inclui síndrome de Churg-Strauss; granuloma eosinofílico; e distúrbios relacionados com eosinófilo que afeta as vias aéreas ocasionados por reação ao fármaco.

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

Os agentes da invenção também podem ser usados para o tratamento de outras doenças ou condições, em particular, doenças ou condições que possuem um componente inflamatório, por exemplo, tratamento de doenças e condições do olho, tais como, conjuntivite, ceratoconjuntivite seca e conjuntivite primaverila; doenças que afetam o nariz inclusive rinite alérgica; e doença inflamatória, onde reações autoimunes são causadas ou possuem um componente autoimune ou etiologia, inclusive distúrbios hematológicos autoimunes, por exemplo, anemia hemolítica, anemia aplástica, anemia eritrocitária pura e trombocitopenia idiopática; lúpus sistêmico eritematoso; policondrite; escleroderma; granulomatose de Wegener; dermatomiosite; hepatite crônica ativa; miastenia grave; síndrome de Steven-Johnson; espru idiopático; doença inflamatória intestinal autoimune, por exemplo, colite ulcerativa e doença de Crohn; oftalmopatia endócrina; doença de Grave; sarcoidose; alveolite; pneumonite por hipersensibilidade crônica; esclerose múltipla; cirrose biliar primária; uveíte (anterior e posterior); ceratoconjuntivite seca e ceratoconjuntivite primaverila; fibrose pulmonar intersticial; artrite psoriática; e glomerulonefrite, com e sem síndrome nefrótica, por exemplo, que

inclui síndrome idiopática nefrótica ou nefropatia de alteração mínima.

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

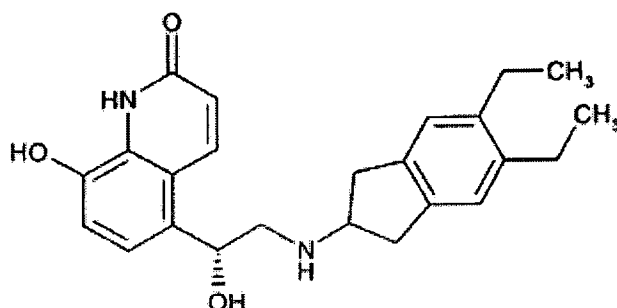
A eficácia de um agente da invenção para inibir condições inflamatórias, por exemplo, em doenças das vias aéreas inflamatórias, pode ser demonstrada em um modelo de animal, por exemplo, um modelo de camundongo ou rato, de inflamação das vias aéreas ou outras condições inflamatórias, por exemplo, como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

Os agentes da invenção também são úteis como agentes coterapêuticos para uso em combinação com outras substâncias de fármaco, tais como, substâncias de fármaco anti-inflamatórias, broncodilatadoras ou anti-histamina, particularmente no tratamento de doenças das vias aéreas obstrutivas ou inflamatórias, tais como, aquelas mencionadas antes, por exemplo, como potenciadores de atividade terapêutica de tais fármacos ou como um meio para reduzir a dosagem requerida ou efeitos colaterais potenciais de tais fármacos. Um agente da invenção pode ser misturado com a outra substância de fármaco em uma composição farmacêutica fixa ou este pode ser administrado separadamente, antes, simultaneamente com ou após a outra substância de fármaco. Consequentemente, a invenção inclui uma combinação de um agente da invenção como descrito antes com uma substância de fármaco anti-inflamatória, broncodilatadora, anti-histamina ou

antitosse, sendo que o dito agente da invenção e dita substância de fármaco está na mesma composição farmacêutica ou diferente.

Tais fármacos anti-inflamatórios incluem esteroides, em particular, glucocorticosteroides, tais como budesonida, dipropionato de beclometa-
 5 sona, propionato de fluticasona, furoato de ciclesonida ou mometasona; ou esteroides, descritos em WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (especialmente aqueles de Exemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 e 101), WO 03/035668, WO 03/048181, WO 03/062259, WO 03/064445 e WO 03/072592, WO 04/039827, WO
 10 04/066920; agonistas de receptor de glucocorticoide não-esteroidais, tais como aqueles descritos em WO 00/00531, WO 02/10143 DE 10261874 (2004), WO 03/082280, WO 03/082787, WO 03/104195, WO 03/101932, WO 04/019935, WO 04/018429, WO 04/005229, WO 03/086294 e WO 04/26248; antagonistas LTB₄, tais como aqueles descritos na Patente No.
 15 U.S.5.451.700; antagonistas LTD₄, tais como montelukaste e zafirlucaste; inibidores PDE₄, tais como cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofyline (Almirall Prodesfarma), PD189659 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SeICID(TM) CC-10004
 20 (Celgene), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), WO 03/104204, WO 03/104205, WO 04/000814, WO 04/000839 e WO 04/005258 (Merck), bem como aqueles descritos em WO 98/18796 e WO 03/39544; agonistas A_{2a}, tais como aqueles descritos em EP 1052264, EP 1241176, EP 409595A2, WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO 99/24449, WO
 25 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO 99/41267, WO 99/67263, WO 99/67264, WO 99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO 01/23399, WO 01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO 01/94368, WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462 e WO 03/086408; antagonistas A_{2b}, tais como aqueles descritos em WO 02/42298; e agonistas beta (β)-2-adrenoceptor, tais como albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol, fenoterol, procaterol, e especialmente, formoterol
 30 e sais farmaceuticamente aceitáveis destes, e compostos (em forma livre ou

de sal ou solvato) da fórmula (I) de WO 00/75114, tal documento está incorporado aqui à guisa de referência, de preferência compostos dos Exemplos destes, especialmente um composto da fórmula



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

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

Tais substâncias de fármaco anti-histamina coterapêuticas incluem cloridrato de cetirizina, acetaminofeno, fumarato de clemastina, prometa-zina, loratidina, desloratidina, difenidramina e cloridrato de fexofenadina.

Combinações de agentes da invenção e esteroides, agonistas β -2, inibidores PDE4 ou antagonistas LTD4 podem ser usadas, por exemplo, no tratamento de COPD ou, particularmente, asma. Combinações de agentes da invenção e agentes anticolinérgicos ou antimuscarínicos, inibidores PDE4, agonistas de receptor de dopamina ou antagonistas LTB4 podem ser

usadas, por exemplo, no tratamento de asma ou, particularmente, COPD.

Outras combinações úteis de agentes da invenção com fármacos anti-inflamatórios são aquelas com antagonistas de receptores de quimiocina, por exemplo, CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9, CCR-10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 e CXCR5; os antagonistas CCR-3 são particularmente úteis, tais como aqueles descritos em WO 2002/026723, especialmente 4-{3-[(S)-4-(3,4-diclorobenzil)-morfolin-2-ilmetil]-ureidometil}-benzamida e aqueles descritos em WO 2003/077907, WO 2003/007939 e WO 2002/102775.

Os antagonistas CCR-5 também são particularmente úteis, tais como antagonistas Schering-Plough SC-351125, SCH-55700 e SCH-D; antagonistas Takeda, tais como cloreto de *N*-[[4-[[[6,7-di-hidro-2-(4-metilfenil)-5*H*-benzo-ciclo-hepten-8-il]carbonil]amino]fenil]-metil]tetra-hidro-*N,N*-dimetil-2*H*-piran-4-amônio (TAK-770); e antagonistas CCR-5, descritos na Patente No. U.S. 6.166.037, WO 00/66558 e WO 00/66559.

Os agentes da invenção podem ser administrados através de qualquer rota apropriada, por exemplo, oralmente, por exemplo, na forma de um comprimido ou cápsula; de forma parenteral, por exemplo, de forma intravenosa; por inalação, por exemplo, no tratamento de doença inflamatória ou obstrutiva das vias aéreas; de forma intranasal, por exemplo, no tratamento de rinite alérgica; de forma tópica na pele, por exemplo, no tratamento de dermatite atópica; ou de forma retal, por exemplo, no tratamento de doença inflamatória intestinal.

A presente invenção também proporciona uma composição farmacêutica que compreende um composto da fórmula (I) em forma livre ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável, de forma opcional juntamente com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável. A composição pode conter um agente coterapêutico, tal como um fármaco anti-inflamatório, broncodilatador ou anti-histamina como descrito antes. Tais composições podem ser preparadas utilizando diluentes ou excipientes convencionais e técnicas conhecidas na técnica galênica. Desta maneira, as formas de dosagem oral podem incluir comprimidos e cápsulas. As formulações para admi-

nistração tópica podem tomar a forma de cremes, pomadas, géis ou sistemas de entrega transdérmica, por exemplo, adesivos. As composições para inalação podem compreender aerossol ou outras formulações passíveis de atomização ou formulações em pó seco.

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

A presente invenção também proporciona um método para tratar ou prevenir condições inflamatórias ou alérgicas que compreendem administrar, em um paciente necessitado deste, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção, em forma livre ou de um sal
15 farmaceuticamente aceitável.

Quando a composição compreender uma formulação em aerossol, esta contém de preferência, por exemplo, um propelente hidrofluoroalcano (HFA), tal como HFA134a ou HFA227 ou uma mistura destes, e pode conter um ou mais cossolventes conhecidos na técnica, tal como etanol (até
20 20% por peso); e/ou um ou mais tensoativos, tal como, ácido oleico ou trio-leato de sorbitano; e/ou um ou mais agentes de volume, tal como lactose. Quando a composição compreender uma formulação em pó seco, esta contém de preferência, por exemplo, o composto da fórmula (I) que possui um diâmetro de partícula de até 10 microns, de forma opcional juntamente com
25 o diluente ou veículo, tal como lactose, da distribuição de tamanho de partícula desejado e um composto que ajuda a proteger contra deterioração da performance do produto devido à umidade. Quando a composição compreender uma formulação nebulizada, esta contém de preferência, por exemplo, o composto da fórmula (I) tanto dissolvido, como suspenso, em um veículo
30 que contém água, um cossolvente, tal como etanol ou propileno glicol e um estabilizador, que pode ser um tensoativo.

A invenção inclui:

(a) um agente da invenção em forma inalável, por exemplo, em um aerossol ou outra composição passível de atomização ou em particulado inalável, por exemplo, forma micronizada;

5 (b) um medicamento inalável que compreende um agente da invenção em forma inalável;

(c) um produto farmacêutico que compreende tal agente da invenção em forma inalável em associação com um dispositivo de inalação; e

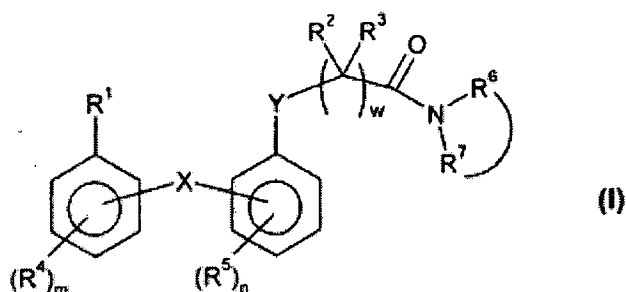
(d) um dispositivo de inalação que contém um agente da invenção em forma inalável.

10 As dosagens dos agentes da invenção empregadas na prática da presente invenção irão, naturalmente, variar dependendo, por exemplo, da condição particular que será tratada, do efeito desejado e do modo de administração. Em geral, as dosagens diárias adequadas para administração oral são da ordem de 0,01-100 mg/kg.

REIVINDICAÇÕES

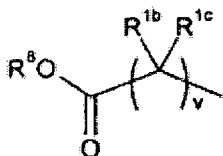
1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula

(I)



em forma livre ou de sal farmaceuticamente aceitável, em que

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



em que

R^{1b} e R^{1c} são independentemente selecionados entre H, C_1 - C_8 -alquila, e juntamente com o átomo de carbono ao qual estes estão ligados formam um grupo C_3 - C_8 -cicloalifático divalente;

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

R^4 e R^5 são independentemente selecionados entre H, halogênio, C_1 - C_8 -alquila, C_1 - C_8 -haloalquila, um grupo C_3 - C_{15} -carbocíclico, nitro, ciano, SO_2R^{5a} , C_1 - C_8 -alquilcarbonila, C_1 - C_8 -alcoxicarbonila, C_1 - C_8 -alcóxi, C_1 - C_8 -haloalcoxi, $-SR^{5b}$, carbóxi, carbóxi- C_1 - C_8 -alquila, amino, amino(C_1 - C_8 -alquila), C_1 - C_8 -alquilamino(C_1 - C_8 -alquila), di(C_1 - C_8 -alquil)amino(C_1 - C_8 -alquila), C_1 - C_8 -alquilamino, di(C_1 - C_8 -alquil)amino, $SO_2NR^{5c}R^{5d}$, $C(O)NR^{5e}R^{5f}$, C_1 - C_8 -hidroxialquila, $NR^{5g}SO_2R^{5h}$, $NR^{5i}(CO)R^{5j}$, SOR^{5k} , um grupo C_6 - C_{15} -carbocíclico aromático e um grupo heterocíclico de 4 a 10 membros que possui um ou mais heteroátomos selecionados a partir do grupo que consiste em oxigênio, nitrogênio e enxofre;

R^{5a} , R^{5k} e R^{5b} são independentemente selecionados entre C_1 - C_8 -alquila, C_1 - C_8 -hidroxialquila, C_1 - C_8 -alquilamino(C_1 - C_8 -alquila), di(C_1 - C_8 -

alquil)-amino(C₁-C₈-alquila), C₁-C₈-cianoalquila, um grupo C₃-C₁₅-carbocíclico, C₁-C₈-haloalquila e um grupo heterocíclico com 4 a 10 membros que possui um ou mais heteroátomos selecionados a partir do grupo que consiste em oxigênio, nitrogênio e enxofre;

- 5 R^{5c}, R^{5d}, R^{5e} e R^{5f} são, independentemente, H, C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-hidroxialquila, C₁-C₈-alquilamino(C₁-C₈-alquila), di(C₁-C₈-alquil)amino(C₁-C₈-alquila), C₁-C₈-cianoalquila, um grupo C₃-C₁₅-carbocíclico, C₁-C₈-haloalquila, um grupo heterocíclico com 4 a 10 membros que possui um ou mais heteroátomos selecionados a partir do grupo que consiste em oxigênio,
10 nitrogênio e enxofre, ou, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual estes estão ligados, formam um grupo C₄-C₁₀-heterocíclico;

- R^{5g} e R⁵ⁱ são independentemente selecionados entre H, C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-hidroxialquila, C₁-C₈-alquilamino(C₁-C₈-alquila), di(C₁-C₈-alquil)amino(C₁-C₈-alquila), C₁-C₈-cianoalquila, um grupo C₃-C₁₅-carbocíclico, C₁-C₈-haloalquila e um grupo heterocíclico com 4 a 10 membros que possui um ou mais heteroátomos selecionados a partir do grupo que consiste em oxigênio, nitrogênio e enxofre;

- R^{5h} e R^{5j} são independentemente selecionados entre C₁-C₈-alquila, um grupo C₃-C₁₅-carbocíclico, um grupo heterocíclico com 4 a 10 membros que possui um ou mais heteroátomos selecionados a partir do grupo que consiste em oxigênio, nitrogênio e enxofre, C₁-C₈-hidroxialquila, amino(C₁-C₈-alquila), C₁-C₈-alquilamino(C₁-C₈-alquila), di(C₁-C₈-alquil)amino(C₁-C₈-alquila) e C₁-C₈-cianoalquila;

- R⁶ e R⁷, juntamente com o nitrogênio ao qual estes estão ligados, formam um grupo heterocíclico com 4 a 10 membros que contém o átomo de nitrogênio indicado como um anel heteroátomo e opcionalmente pelo menos um anel heteroátomo selecionado a partir do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre;

- R⁸ é selecionado entre H, C₁-C₈-alquila, C₃-C₁₅-cicloalquila, C₁-C₈-alquil(C₆-C₁₅-grupo carbocíclico aromático) e grupo C₆-C₁₅-carbocíclico aromático;

 R⁹ é selecionado entre H, C₁-C₈-alquila, C₃-C₁₅-cicloalquila, C₁-

C₈-alquil(grupo C₆-C₁₅-carbocíclico aromático) e grupo C₆-C₁₅-carbocíclico aromático;

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

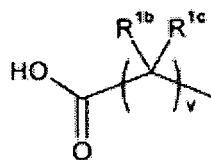
5 Y é -O-, -S-, -CH₂- ou -NR⁷(C₁-C₈-alquila)-;

Cada m e n é, independentemente, um número inteiro selecionado de 0 a 3;

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

w é um número inteiro selecionado de 0 a 3.

10 2. Composto da fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, em forma livre ou de sal farmaceuticamente aceitável, caracterizado pelo fato de que



R¹ é R^{1a}O-, onde R^{1a} é e
em que R^{1b} e R^{1c} são H;

15 R² e R³ são, independentemente, H ou C₁-C₈-alquila;

R⁶ e R⁷, juntamente com o nitrogênio ao qual estes estão ligados, formam um grupo heterocíclico com 4 a 10 membros que contém o átomo de nitrogênio indicado como um anel heteroátomo e opcionalmente pelo menos um anel heteroátomo selecionado a partir do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre, tal anel é não-substituído ou substituído por C₁-C₄-alquila, ciano-C₁-C₄-alquila, C₁-C₈-alquilamino ou di(C₁-C₈-alquilamino);

R¹² e R¹³ são, independentemente, H, ou halogênio;

X é -CH₂-, -S-, -SO- ou -SO₂-;

25 Y é -O-;

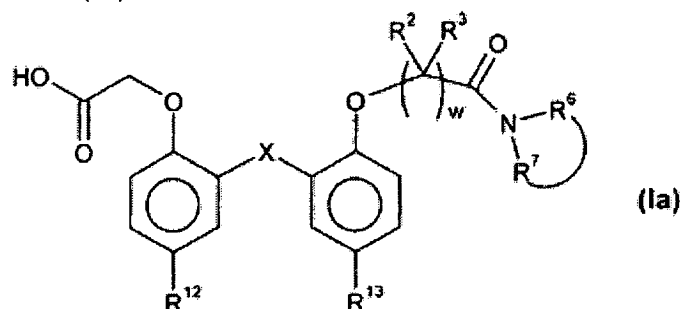
m e n são 1;

v é 1; e

w é um número inteiro selecionado de 0 a 3.

30 3. Composto de acordo com a reivindicação 1, em forma livre ou de sal farmaceuticamente aceitável, caracterizado pelo fato de que o com-

posto é da fórmula (Ia)



em que

R^2 e R^3 são, independentemente, H ou $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alquila;

R^6 e R^7 , juntamente com o nitrogênio ao qual estes estão ligados, formam um grupo heterocíclico com 4 a 10 membros que contém o átomo de nitrogênio indicado como um anel heteroátomo e opcionalmente pelo menos um anel heteroátomo selecionado a partir do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre, tal anel é não-substituído ou substituído por $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquila ou ciano- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquila;

X é $-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$ ou $-\text{SO}_2-$, de preferência, $-\text{CH}_2-$.

R^{12} e R^{13} são, independentemente, H, ou halogênio; e

w é 1.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado a partir de:

ácido {4-Cloro-2-[5-cloro-2-(1-metil-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etóxi)-benzil]-fenóxi}-acético;

ácido {4-Cloro-2-[5-cloro-2-((*R/S*)-1-metil-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etóxi)-benzil]-fenóxi}-acético;

ácido {4-Cloro-2-[5-cloro-2-(1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxo-etóxi)-benzil]-fenóxi}-acético;

ácido {4-Cloro-2-[5-cloro-2-(1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-il-etóxi)-benzil]-fenóxi}-acético;

ácido [4-Cloro-2-(2-[2-[4-(2-ciano-etil)-piperazin-1-il]-1-metil-2-oxo-etóxi]-benzil)-fenóxi]-acético;

ácido (4-Cloro-2-{2-[1-metil-2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etóxi]-benzil}-fenóxi)-acético;

ácido {4-Cloro-2-[2-(1-metil-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etóxi)-benzil]-fenóxi}-acético;

ácido {4-Cloro-2-[2-((*R/S*)-1-metil-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etóxi)-benzil]-fenóxi}-acético;

5 ácido {4-Cloro-2-[2-(1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-il-etóxi)-benzil]-fenóxi}-acético; e

trifluoroacetato de ácido (4-Cloro-2-{5-cloro-2-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etóxi]-benzil}-fenóxi)-acético.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que é para uso como um produto farmacêutico.

6. Composições farmacêuticas, caracterizadas pelo fato de que compreendem um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4.

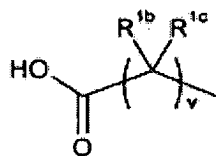
15 7. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para tratamento de uma doença mediada pelo receptor CRTh₂.

20 8. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para tratamento de uma condição inflamatória ou alérgica, particularmente uma doença inflamatória ou obstrutiva das vias aéreas.

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

(i) (A) preparação de compostos da fórmula (I), em que R¹ é R^{1a}S-, R^{1a}O- ou R^{1a}NR⁹,

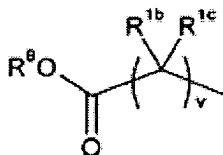
em que R^{1a} é R^{1a}S-, R^{1a}O- ou R^{1a}NR⁹,



em que R^{1a} é ;

30 e todos os outros símbolos são como definidos a seguir;

(B) clivagem de um grupo éster $-\text{COOR}^8$ em um composto da fórmula (I), onde R^1 é $\text{R}^{1a}\text{S}-$, $\text{R}^{1a}\text{O}-$ ou R^{1a}NR^9 ,

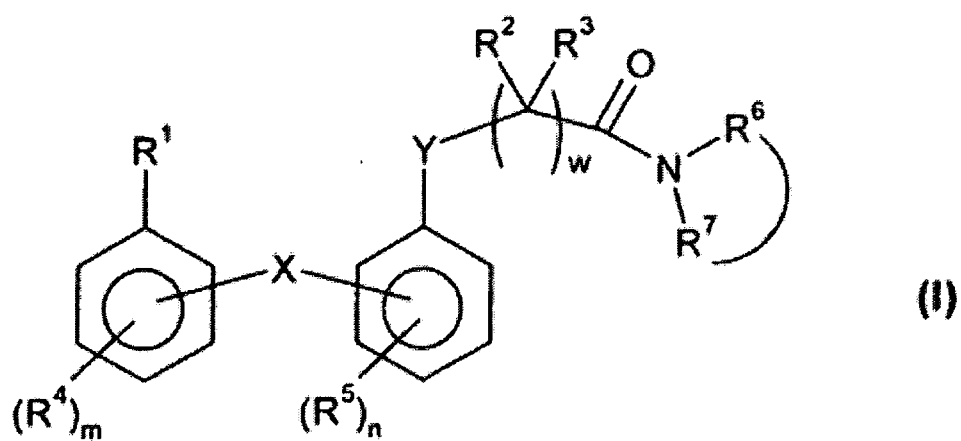


em que R^{1a} é : e

- R^8 é selecionado entre C_1 - C_8 -alquila, C_3 - C_5 -cicloalquila, C_1 - C_8 -alquil(grupo C_6 - C_{15} -carboxílico aromático), e grupo C_6 - C_{15} - carboxílico aromático; e

todos os outros símbolos são como definidos a seguir; e

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



RESUMO

Patente de Invenção: "**COMPOSTOS ORGÂNICOS PARA O TRATAMENTO DE CONDIÇÕES INFLAMATÓRIAS OU ALÉRGICAS, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO OS REFERIDOS COMPOSTOS, USOS E**
5 PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DOS DITOS COMPOSTOS".

A presente invenção refere-se a compostos da fórmula (I) em forma livre ou de sal farmaceuticamente aceitável, onde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , m, n, w, X e Y possuem os significados indicados no relatório descritivo, que são úteis para tratar condições mediadas pelo receptor $CRTh_2$, especialmente doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias aéreas.
10