



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

(21) PI 0718947-8 A2



(22) Data de Depósito: 21/11/2007
(43) Data da Publicação: 17/12/2013
(RPI 2241)

(51) Int.Cl.:
C07D 471/04
A61K 31/522
A61P 29/00

(54) Título: DERIVADOS DE 5-SULFANILMETIL-[1,2,4] **(57) Resumo:**
TRIAZOL [1,5-A] PIRIMIDIN-7-OL COMO
ANTAGONISTAS DE CXCR2

(30) Prioridade Unionista: 23/11/2006 EP 06 124679.9

(73) Titular(es): Novartis AG

(72) Inventor(es): Carsten Spanka, David Porter, Neil John Press

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

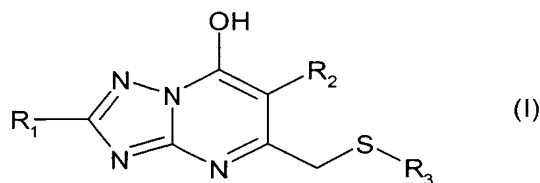
(86) Pedido Internacional: PCT EP2007010098 de
21/11/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/061741 de
29/05/2008

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"DERIVADOS DE 5-SULFANILMETIL-[1,2,4]TRIAZOL[1,5-A]PIRIMIDIN-7-OL COMO ANTAGONISTAS DE CXCR2"**.

A presente invenção refere-se a triazolopirimidinas, por exemplo, compostos de fórmula (I), e usos dos mesmos.

Em um aspecto a presente invenção provê um composto de fórmula



em que

R_1 e R_2 independentemente são hidrogênio, (C_{1-8})alquila, (C_{3-8}) cicloalquila, (C_{1-8})alquiltio, (C_{6-18})arila, (C_{1-8})alquil(C_{6-18})arila, (C_{6-18})aril(C_{1-8})alquila, heterociclila tendo 5 a 6 membros no anel e 1 a 4 heteroátomos selecionados entre N, O, S,

R_3 é (C_{6-18})arila ou heterociclila tendo 5 a 6 membros no anel e 1 a 4 heteroátomos selecionados entre N, O, S, não-substituído ou 1- ou mais vezes substituídos por (C_{1-6})alquila, halo(C_{1-6})alquila, halogênio, halo(C_{1-6})alcóxi, ciano, fenila não-substituída ou substituída, heterociclila tendo 5 a 6 membros no anel e 1 a 4 heteroátomos selecionados entre N, O, S,

ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável do mesmo.

Em outro aspecto a presente invenção provê um composto de fórmula (I) em que

R_1 e R_2 independentemente são hidrogênio, (C_{1-4})alquila, (C_{3-6}) cicloalquila, (C_{1-4})alquiltio, fenila, fenil(C_{1-4})alquila, heterociclila tendo 5 a 6 membros no anel e 1 a 4 heteroátomos selecionados entre N, O, S,

R_3 é fenila, naftila ou heterociclila tendo 6 membros no anel e 1 a 2 heteroátomos selecionados entre N, O, S, não-substituídos ou 1 ou 3 vezes substituídos por (C_{1-4})alquila, halogênio, halo(C_{1-4})alquila, halo(C_{1-4})alcóxi, ciano, fenila, heterociclila tendo 5 a 6 membros no anel e 1 a 2 heteroátomos selecionados entre N, O, S.

Em outro aspecto a presente invenção provê um composto de

fórmula (I) em que

R_1 é hidrogênio, metila, etila, i-propila, ciclopropila, ciclo-hexila, metiltio, fenila, benzila, fenetila,

R_2 é hidrogênio,

5 R_3 é naftila ou fenila não-substituídas, fenila 1 a 3 vezes substituída por metila, cloro, flúor, trifluorometila, trifluorometóxi, fenila, fenóxi, 4-metilfenila, naftila não-substituída, piridinila substituída por trifluorometila ou 2-5-dimetilfuran-3-ila.

10 Em um composto de fórmula (I) R_1 preferivelmente é hidrogênio, metila, etila, i-propila, ciclopropila, ciclo-hexila, metiltio, fenila, benzila, fenetila.

Em um composto de fórmula (I) R_2 é preferivelmente hidrogênio.

15 Em um composto de fórmula (I) R_3 preferivelmente é naftila ou fenila não-substituída, fenila 1- ou 3-vezes substituída por metila, cloro, flúor, trifluorometila, trifluorometóxi, fenila, fenóxi, 4-metilfenila, naftila não-substituída, piridinila substituída por trifluorometila ou 2-5-dimetilfuran-3-ila.

Em um composto de fórmula I cada substituinte definido pode ser um substituinte preferido independentemente de cada outro substituinte definido.

20 Se não for definido o contrário neste contexto

- alquila inclui (C_{1-8})alquila linear ou ramificada, como (C_{1-6})alquila ou (C_{1-4})alquila, por exemplo, (C_{1-2})alquila, incluindo alquila não-substituída ou substituída, por exemplo, alquila substituída por grupos que são convencionais em química orgânica, por exemplo, halogênio, OH, NH_2 ou halo(C_{1-6})alquila, por exemplo, metila, etila, propila, i-propila, butila;

25 - cicloalquila inclui (C_{3-8})cicloalquila, como (C_{3-6})cicloalquila, por exemplo, ciclopropila, ciclo-hexila;

- halogênio inclui flúor, cloro, bromo, iodo, por exemplo, flúor, cloro, bromo, preferivelmente fluoro ou cloro;

30 - alcóxi inclui (C_{1-4})alcóxi, como (C_{1-2})alcóxi, por exemplo, metóxi;

- alquiltio inclui (C_{1-8})alquiltio, como (C_{1-4})alquiltio, por exemplo, metiltio;

- arila inclui (C₆₋₁₈)arila, por exemplo, fenila, naftila, e (C₆₋₁₈)aril(C₁₋₈)
alquila, por exemplo, benzila, fenetila, não-substituída ou 1- ou mais vezes,
por exemplo, 1- a 3-vezes, substituída por grupos que são convencionais em
química orgânica, por exemplo, halogênio, como cloro ou flúor, (C₁₋₆)alquila,
5 por exemplo, metila, ou halo(C₁₋₆)alquila, por exemplo, trifluorometila; opcio-
nalmente formando em anel (annelated) com heterociclila tendo 5 ou 6
membros no anel e 1 a 4 heteroátomos selecionados entre N, O, S;

- heterociclila inclui heterociclila tendo 5 ou 6 membros no anel e
1 a 4 heteroátomos selecionados entre N, O, S, preferivelmente N, O, como
10 heterociclila alicíclica e aromática, por exemplo, heterociclila tendo 6 mem-
bros no anel e 1 a 2 heteroátomos selecionados entre N, O, S, como piridini-
la, furanila, não-substituída ou substituída, por exemplo, substituída por meti-
la.

Em outro aspecto a presente invenção provê um composto sele-
15 cionado no grupo que consiste em

- 2-benzil-5-(2,3-difluorofenilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] pi-
rimidin-7-ol
- 2-metil-5-(4-clorofenilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-
7-ol
- 20 - 2-metil-5-(4-metilfenilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-
7-ol
- 5-(2,3-difluorofenilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-
ol
- 2-metil-5-(2,3-difluorofenilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-
25 a]pirimidin-7-ol
- 2-etil-5-(2,3-difluorofenilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piri-
midin-7-ol
- 2-isopropil-5-(2,3-difluorofenilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]
pirimidin-7-ol
- 30 - 2-ciclopropil-5-(2,3-difluorofenilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]
pirimidin-7-ol
- 2-metiltio-5-(2,3-difluorofenilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]

- pirimidin-7-ol
- 2-fenetil-5-(2,3-difluorofenilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]
- pirimidin-7-ol
- 2-fenil-5-(2,3-difluorofenilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]
- 5 pirimidin-7-ol
- 2-ciclo-hexil-5-(2,3-difluorofenilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]
- pirimidin-7-ol
- 2-benzil-5-fenilsulfanilmetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ol
 - 2-benzil-5-(3,4-difluorofenilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]
- 10 pirimidin-7-ol
- 2-benzil-5-(5-trifluorometil-piridin-2-il-sulfanilmetil)-[1,2,4] triazolo [1,5-a]pirimidin-7-ol
 - 2-benzil-5-(2,3-diclorofenilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]
- pirimidin-7-ol
- 2-benzil-5-(3-trifluorometil-fenilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]
- 15 pirimidin-7-ol
- 2-benzil-5-(naftalen-2-il-sulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]
- pirimidin-7-ol
- 2-benzil-5-(3,4-diclorofenilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]
- 20 pirimidin-7-ol
- 2-benzil-5-(3,5-dicloro-fenilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]
- pirimidin-7-ol
- 2-benzil-5-(2,4-dicloro-fenilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]
- 25 pirimidin-7-ol
- 2-benzil-5-(3-trifluorometóxi-fenilsulfanilmetil)-[1,2,4] triazolo [1,5-a]pirimidin-7-ol
 - 2-benzil-5-(4-cloro-2,5-dimetil-fenilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo [1,5-a]pirimidin-7-ol
 - 2-benzil-5-(4-fenóxi-fenilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]
- 30 pirimidin-7-ol
- 2-benzil-5-(2,5-difluor-fenilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]
- pirimidin-7-ol

- 2-benzil-5-(4'-metil-bifenil-3-ilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] pirimidin-7-ol

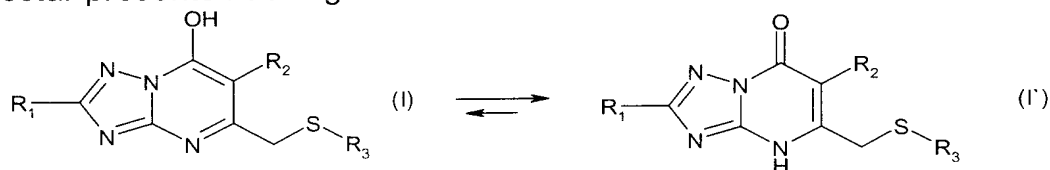
- 2-benzil-5-(3-flúor-4-metil-fenilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] pirimidin-7-ol e

5 - 2-benzil-5-(2,5-dimetil-furan-3-ilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] pirimidin-7-ol

Compostos de fórmula I em forma livre ou de sal farmacêuticamente aceitável são a partir daqui referidos alternativamente como compostos da invenção.

10 Um composto da presente invenção pode existir na forma de isômeros e misturas dos mesmos; por exemplo, isômeros ópticos, diastereoisômeros, isômeros cis/trans. Um composto da presente invenção pode, por exemplo, conter átomos de carbono assimétricos e podem, assim, existir na forma de enantiômeros ou diastereoisômeros e misturas dos mesmos, 15 por exemplo, racematos. Substituintes em qualquer átomo de carbono assimétrico podem estar presentes na configuração (R), (S) ou (R,S), preferivelmente na configuração (R) ou (S). Por exemplo, isômeros cis/trans podem estar presentes, no caso em que uma dupla ligação alifática está presente em um composto da presente invenção. Misturas isoméricas podem ser se- 20 paradas como apropriado, por exemplo, de acordo com ou analogamente a um método como um método convencional, para obter isômeros puros. A presente invenção inclui um composto da presente invenção em qualquer forma isomérica e em qualquer mistura isomérica.

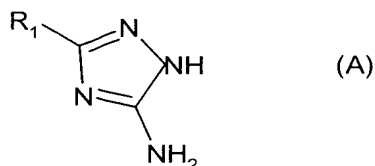
A presente invenção também inclui tautômeros de um composto 25 da presente invenção, por exemplo, um composto da presente invenção pode estar presente nas seguintes formas:



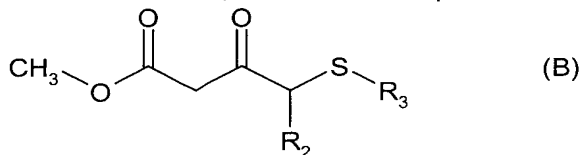
Qualquer composto descrito aqui, por exemplo, um composto da presente invenção, pode ser preparado como apropriado, por exemplo, de acordo com ou analogamente a um método como um método convencional,

ou como aqui especificado. Materiais de partida são conhecidos ou podem ser preparados de acordo, por exemplo, analogamente a um método convencional como aqui descrito.

Em outro aspecto a presente invenção provê um processo para
5 preparação de um composto da presente invenção consistindo em reagir um composto de fórmula



em que R₁ é como definido acima, com um composto de fórmula



em que R₂ e R₃ são como definido acima, em condições apropriadas, por exemplo, na presença de ácido acético a 100°C por 16 horas, para obter um
10 composto de fórmula (I) da presente invenção.

Um composto de fórmula I assim obtido pode ser convertido em outro composto de fórmula I, por exemplo, ou um composto de fórmula I obtido em forma livre pode ser convertido em um sal de um composto de fórmula I e vice-versa.

15 Compostos da invenção são úteis como produtos farmacêuticos. Assim, a invenção também provê um composto de fórmula (I) em forma livre ou de sal farmacêuticamente aceitável em que os substituintes são como definidos acima para uso como produto farmacêutico. Em outro aspecto a presente invenção provê o uso de um composto de fórmula (I) em que os
20 substituintes são como definido acima como um produto farmacêutico. Em outro aspecto a presente invenção provê o uso de um composto de fórmula (I) em que os substituintes são como definido acima na preparação de um medicamento.

Os compostos da invenção agem como antagonistas de receptor
25 CXCR2, inibindo assim a infiltração e ativação de células inflamatórias, em particular neutrófilos, monócitos e células T CD8+ e mediadores envolvidos

em doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD). Os compostos da invenção fornecem assim alívio dos sintomas e reduzem a progressão da doença.

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

As propriedades inibitórias de quimioquina IL-8 e GRO α dos compostos da invenção podem ser demonstradas nos seguintes ENSAIOS:

Ensaio de ligação a receptor

[¹²⁵I] IL-8 (recombinante humano) são obtidos na Amersham Pharmacia Biotech, com atividade específica de 2000 Ci/mmol. Todos os outros químicos são de grau analítico. Receptor humano recombinante CXCR2 expresso em células ovarianas de hamster chinês (CHO-K1) é adquirido na Euroscreen. As membranas de ovário de hamster chinês são preparadas de acordo com protocolo fornecido pela Euroscreen. Concentração de proteína na membrana é determinada usando um ensaio de proteína BioRad. Os ensaios são realizados em um formato de microplaca de 96 cavidades de acordo com o método descrito em White, e outros., J Biol Chem., 1998, 273, 10095). Cada mistura de reação contém 0,05 mg/ml de proteína de membrana CXCR2 em 20 mM Bis-Tris-propano, pH 8,0, contendo 1,2

mM MgSO₄, 0,1 mM EDTA, 25 mM NaCl e 0,03% CHAPS. Além disso, é adicionado o composto de interesse pré-dissolvido em dimetilsulfóxido (DMSO) de modo a alcançar uma concentração final entre 10 μ M e 0,0005 μ M (concentração final de DMSO 2% (v/v)). A ligação é iniciada por adição de 0,02 nM ¹²⁵I-IL-8. Após 2 horas à temperatura ambiente, é feita a coleta da placa usando um coletor de 96 cavidades Brandell™ em uma placa de filtro de fibra de vidro (GF/c) bloqueada com 1% polietilenoimina + 0,5% BSA e lavada 3 vezes com 25 mM NaCl, 10 mM TrisHCl, 1 mM MgSO₄, 0,5 mM EDTA, 0,03% CHAPS, pH 7,4. O filtro é seco a 50°C de um dia para o outro. Um selo de fundo ("backseal") é aplicado à placa e 50 μ l de líquido de cintilação são adicionados. As contagens são feitas no contador de cintilação Packard Topcount™.

Ensaio de ligação de [³⁵S]-GTP γ S para receptor humano CXCR2 usando tecnologia SPA

[³⁵S]-GTP γ S (com atividade específica de 1082 Ci/mmol) e esferas de aglutinina de gérmen de trigo-polivinil tolueno para ensaio de cintilação por proximidade (wheat germ agglutinin poly vinyl toluene scintillation proximity beads) são adquiridos na Amersham Pharmacia Biotech. As membranas de células de ovário de hamster chinês (CHO-K1) expressando receptores humanos CXCR2 são adquiridos da Biosignal Packard Inc. Todos os outros químicos são de grau analítico. Microplacas Optiplat™ de 96 cavidades de superfícies brancas não ligantes são obtidas da Packard. IL-8 recombinante humano é sintetizado, clonado e expresso em *Escherichia coli* como descrito anteriormente (Lindley I, e outros., Proc. Natl. Acad. Sci., 1988, 85(23):9199).

O ensaio é realizado em duplicata em microplaca Optiplat™ de 96 cavidades em um volume final de 250 μ l por cavidade. Compostos são diluídos em DMSO (0,5% de concentração final) e incubados em tampão HEPES 20 mM de pH 7,4 contendo 10 mM MgCl₂, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA mais 100 nM IL-8, 50 μ M GDP e 500 pM [³⁵S]GTP γ S por cavidade. Esferas para SPA (1 mg/cavidade de concentração final) foram pré-misturadas com as membranas (10 μ g/cavidade de concentração final) em um tampão

de ensaio: tampão 20 mM HEPES pH 7,4 contendo 10 mM MgCl₂, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA. A mistura de esfera / membrana é adicionada a cada cavidade, as placas são seladas e incubadas à temperatura ambiente por 60 minutos. A placa é centrifugada e lida em um contador de cintilação Packard TopCount™, programa [³⁵S dpm] por 1 min/cavidade. Dados são expressos como % resposta a 100 nM IL-8 menos basal.

Ensaio de quimiotaxia

As propriedades inibitórias *in vitro* destes compostos são determinadas no ensaio de quimiotaxia de neutrófilos. Os ensaios são realizados em um formato de placa de 96 cavidades de acordo com método publicado anteriormente (Frevort C W, e outros., *J Immunolog. Methods*, 1998, 213, 41). Câmaras de quimiotaxia de 96 cavidades 5 µm são obtidas da Neuro Probe, todos os tampões de células são obtidos da Invitrogen Paisley, UK, meios de centrifugação de densidade de gradiente dextrana -T500 e Ficoll-Paque Plus™ são adquiridos de Pharmacia Biotech Buckinghamshire, UK. Corante Calceína-AM é obtido da Molecular Probes. Neutrófilos são isolados como previamente descrito (Haslett, C., e outros. *Am J Path.*, 1985, 119:101). Sangue integral citrado é misturado com 4% (p/v) de dextrana-T500 e deixado em repouso em gelo por 30 minutos para remover eritrócitos. Granulócitos (PMN) são separados das células mononucleares do sangue periferal colocando 15 ml de suspensão de células em 15 ml de gradiente de densidade Ficoll-Paque PLUS e centrifugando a 250 xg por 25 minutos. Após a centrifugação qualquer contaminação por eritrócitos de pélete de PMN é removida por lise por choque hipotônico usando 10 ml de água estéril isenta de endotoxina gelada por 50 segundos com neutralização com 10 ml de salina fria tamponada com 2x fosfato. Neutrófilos isolados (1×10^7) são rotulados com fluorocromo calceína-AM (5 µg) em um volume total de 1 ml e incubados por 30 minutos a 37°C. As células rotuladas são lavadas com RPMI sem vermelho fenol + 0,1% albumina de soro bovino, antes do uso as células são contadas e ajustadas a uma concentração final de 5×10^6 células /ml. Os neutrófilos rotulados são, então, misturados com compostos de teste (0,001–1000 nM) diluídos em DMSO (0,1% de concentração final) e

incubados por 10 minutos à temperatura ambiente. Os quimioatraentes (29 μ l) são colocados em uma câmara de fundo de uma câmara de quimiotaxia de 96 cavidades em uma concentração entre (0,1–5 nM). O filtro de policarbonato (5 μ m) é coberto na placa, e as células (25 μ l) são carregadas no
5 filtro de topo. As células são deixadas migrar a 90 minutos a 37° C em um incubador umidificado com 5% de CO₂. No final do período de incubação, células migradas são quantificadas usando um leitor de placas multicavidades fluorescentes (Fluoroskan II™, Labsystems) a 485 nm excitação e 538 nm emissão. Cada composto é testado em quadruplete usando 4 diferentes doadores. Células de controle positivo, isto é células que não foram
10 tratadas com composto, são adicionadas a cavidade de fundo. Estas representam a resposta quimiotática máxima das células. Células de controle negativo, isto é aquelas que não foram estimuladas por um quimioatraente, são adicionadas à câmara de fundo. A diferença entre o controle positivo e o
15 controle negativo representa a atividade quimiotática das células.

Os compostos dos exemplos abaixo geralmente possuem valores IC₅₀ abaixo de 10 μ M no ensaio de ligação de [³⁵S]-GTP γ S. Por exemplo, os compostos dos exemplos 1 e 4 possuem valores IC₅₀ de 0,3 e 2,4 μ M, respectivamente.

20 Tendo em vista sua inibição da ligação de CXCR2, os compostos da invenção são úteis no tratamento de condições ou doenças mediados por CXCR2, por exemplo, condições ou doenças inflamatórias ou alérgicas, particularmente doença de obstrução crônica das vias aéreas pulmonares ou doença do pulmão (COPD, COAD ou COLD), incluindo bronquite crônica ou
25 dispneia associada com a mesma, enfisema, síndrome de bronquiólite constritiva e asma grave.

Compostos da presente invenção são, além disso, úteis no tratamento de várias doenças, como câncer, por exemplo, câncer do ovário, câncer de próstata, melanoma incluindo melanoma metastático, câncer pulmonar, por exemplo, câncer pulmonar de células não pequenas, carcinoma
30 de células renais; angiogênese de tumor, lesão de isquemia/reperfusão, função retardada de enxerto, osteoartrite, metaplasia mieloide com mielofibrose,

adenomiose, hipersensibilidade de contato (pele) e em cicatrização de feridas.

Tratamento de acordo com a invenção pode ser sintomático ou profilático.

5 Eficácia profilática no tratamento de bronquite crônica ou COPD será evidenciada por redução da frequência ou gravidade, proporcionará alívio dos sintomas e redução da progressão da doença, melhoria na função pulmonar. Pode também ser evidenciada por necessidade reduzida de outras terapias, terapia sintomática, isto é terapia para ou projetada para res-
10 tringir ou interromper ataque sintomático quando este ocorre, por exemplo, antiinflamatório (por exemplo, corticosteroide) ou broncodilatador.

Outras doenças e condições inflamatórias ou de obstrução das vias aéreas às quais a presente invenção é aplicável incluem dano agudo ao pulmão (ALI), síndrome de dificuldade respiratória aguda / adulto (ARDS),
15 fibrose pulmonar idiopática, pulmão fibroide, hiper-resposta das vias aéreas, dispneia, fibrose pulmonar, inflamação alérgica das vias aéreas, doença das pequenas vias aéreas, carcinoma de pulmão, síndrome de dor aguda no peito em pacientes com doença de células falciformes e hipertensão pulmonar , bem como exacerbação da hiper-reatividade das vias aéreas em conse-
20 quência de outra terapia de fármaco, em particular, de outra terapia de inalação de fármaco. A invenção é também aplicável ao tratamento de bronquite de qualquer tipo ou gênese incluindo, por exemplo, bronquite aguda, araquídica, catarral, cruposa, crônica ou ftnoide. Outras doenças inflamatórias ou de obstrução das vias aéreas às quais a presente invenção é aplicável inclu-
25 em pneumoconiose (uma doença inflamatória, comumente ocupacional, dos pulmões, frequentemente acompanhada de obstrução das vias aéreas, seja crônica ou aguda, e ocasionada por inalação repetida de pós) de qualquer tipo ou gênese incluindo, por exemplo, aluminose, antracose, asbestose, calicose, ptilose, siderose, silicose, tabacose e bissinose.

30 Compostos da invenção são também úteis para tratar infecções respiratórias virais, que exacerbam condições crônicas subjacentes como asma, bronquite crônica, COPD, otite média, e sinusite. A infecção viral res-

piratória tratada pode ser associada com infecção bacteriana secundária, como otite média, sinusite ou pneumonia.

Compostos da invenção são também úteis no tratamento de condições inflamatórias da pele, por exemplo, psoríase, dermatite atópica, lupo eritematoso e outras condições inflamatórias ou alérgicas da pele.

Compostos da invenção podem também ser usados para o tratamento de outras doenças ou condições, em particular, doenças ou condições tendo um componente inflamatório, por exemplo, doenças que afetam o nariz incluindo rinite alérgica, por exemplo rinite atrófica, crônica ou sazonal, condições inflamatórias do trato gastrointestinal, por exemplo, doença inflamatória do intestino como colite ulcerativa e doença de Crohn, doença dos ossos e juntas incluindo artrite reumatoide, artrite psoriática e outras doenças como aterosclerose, esclerose múltipla e rejeição aguda e crônica de aloenxerto, por exemplo após transplante de coração, rim, fígado, pulmão ou medula óssea.

Compostos da invenção são também úteis no tratamento de choque endotóxico, glomerulonefrite, isquemia cerebral e cardíaca, doença de Alzheimer, fibrose cística, infecções por vírus e as exarcebações associadas com os mesmos, síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), esclerose múltipla (MS), gastrite associada a *Helicobacter pylori*, e cânceres, particularmente o desenvolvimento de câncer ovariano.

Compostos da invenção também são úteis para o tratamento de sintomas causados por infecção viral em um humano, que é causada pelo rinovírus humano, outros enterovírus, coronavírus, víruses do herpes, vírus da influenza (gripe), vírus da parainfluenza, vírus sincicial respiratório ou adenovírus.

Compostos da invenção são também úteis para o tratamento de doenças como pancreatite, doença de Behçet e doenças hepatobiliares associadas com duto biliar reativo como hepatite viral crônica, cirrose do fígado, septicemia, obstrução biliar extra-hepática, hepatite fulminante, cirrose biliar primária e colangite esclerosante primária.

A eficácia de um composto da invenção em inibir condições in-

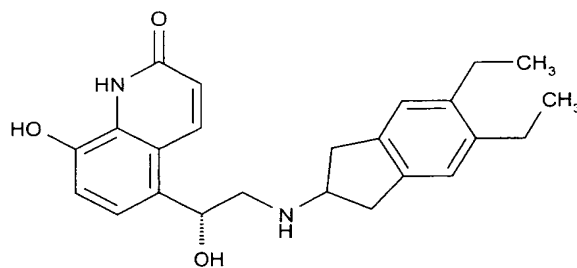
flamatórias, por exemplo, em doenças inflamatórias das vias aéreas, pode ser demonstrada em um modelo animal, por exemplo, modelo de camundongo, rato ou coelho, inflamação das vias aéreas ou outras condições inflamatórias, por exemplo, como descrito por Wada e outros, *J. Exp. Med* (1994) 180:1135-40; Sekido e outros, *Nature* (1993) 365:654-57; Modelska e outros., *Am. J. Respir. Crit. Care. Med* (1999) 160:1450-56; e Laffon e outros (1999) *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 160:1443-49.

Os compostos da invenção são também úteis como coterapêutica para uso em combinação com outros fármacos como fármacos antiinflamatórios, broncodilatadores, anti-histamínicos ou antitussígenos, particularmente no tratamento de doenças obstrutivas ou inflamatórias das vias aéreas, como as mencionadas anteriormente, por exemplo como potenciadores de atividade terapêutica desses fármacos ou como um meio de redução da dosagem requerida ou efeitos colaterais potenciais desses fármacos. Um composto da invenção pode ser misturado com o outro fármaco em uma composição farmacêutica fixa ou pode ser administrada separadamente, antes, simultaneamente com ou após o outro fármaco. Assim a invenção inclui a combinação de um composto da invenção como aqui descrito com um fármaco antiinflamatório, broncodilatador, antihistamínico ou antitussígeno, o referido composto da invenção e o referido fármaco estando na mesma composição ou em composições diferentes.

Fármacos antiinflamatórios adequados incluem esteroides, em particular glucocorticoesteroides como budesonida, beclametasona dipropionato, fluticasona propionato, ciclesonida ou mometasona furoato, ou esteroides descritos em WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (especialmente aqueles dos exemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 e 101), WO 03/35668, WO 03/48181, WO 03/62259, WO 03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827 e WO 04/66920; agonistas de receptores glicocorticoides não-esteroidais, como os descritos em DE 10261874, WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO 03/104195, WO 03/101932, WO 04/05229, WO 04/18429, WO 04/19935 e WO 04/26248; antagonistas de

LTD4 como montelukast e zafirlukast; inibidores de PDE4 como cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofylline (Almirall Prodesfarma), PD189659 / PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), e aqueles descritos em WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 03/39544, WO 04/000814, WO 04/000839, WO 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607 e WO 04/037805; agonistas de A_{2A} como os descritos em EP 1052264, EP 1241176, EP 409595A2, WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO 99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO 99/41267, WO 99/67263, WO 99/67264, WO 99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO 01/23399, WO 01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO 01/94368, WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462, e WO 03/086408; e antagonistas de A_{2B} como os descritos em WO 02/42298.

Fármacos broncodilatadores adequados incluem compostos anticolinérgicos ou antimuscarínicos, em particular brometo de ipratrópio, brometo de oxitrópio, sais de tiotrópio e CHF 4226 (Chiesi), e glicopirrolato, mas também os descritos em EP 424021, US 3714357, US 5171744, WO 01/04118, WO 02/00652, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/33495, WO 03/53966, WO 03/87094, WO 04/018422 e WO 04/05285; e agonistas de beta-2 adrenoceptor como albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol fenoterol, procaterol, e especialmente, formoterol, carmoterol e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, e compostos (livre ou em forma de sal ou de solvato) de fórmula I de WO 00/75114, cujo documento é aqui incorporado por referência, preferivelmente compostos dos exemplos da mesma, especialmente um composto de fórmula



e sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo, bem como compostos (livres ou em forma de sal ou solvato) de fórmula I de WO 04/16601, e também compostos de EP 1440966, JP 05025045, WO 93/18007, WO 99/64035, US 2002/0055651, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, 5 WO 02/ 70490, WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539, WO 03/91204, WO 03/99764, WO 04/16578, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412, WO 04/37768, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618 WO 04/46083 e WO 04/80964.

Estes fármacos antihistamínicos incluem cloridrato de cetirizina, 10 acetaminofeno, clemastina fumarato, prometazina, loratidina, desloratidina, difenidramina e cloridrato de fexofenadina.

Combinações de compostos da invenção e compostos anticolinérgicos ou antimuscarínicos, esteroides, beta-2 agonistas, inibidores de PDE4, agonistas de receptores de dopamina, antagonistas de LTD4 ou antagonistas de LTB4 também podem ser usados. Outras combinações úteis de compostos da invenção com fármacos antiinflamatórios são aqueles com outros antagonistas de receptores de quimioquina, por exemplo, CCR-1, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 e CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, particularmente antagonistas de CCR-5 15 como antagonistas da Schering-Plough SC-351125, SCH-55700 e SCH-D, antagonistas da Takeda como cloreto de N-[[4-[[[6,7-di-hidro-2-(4-metilfenil)-5H-benzociclo-hepten-8-il]carbonil]amino]fenil]-metil]-tetra-hidro-N,N-dimetil-2H-piran-4-amínio (TAK-770), antagonistas de CCR-5 descritos em US 6166037 (particularmente nas reivindicações 18 e 19), WO 0066558 (particularmente reivindicação 8), e WO 0066559 (particularmente reivindicação 9). 25

De acordo com o exposto acima, a invenção também provê um método para o tratamento de uma condição ou doença mediada por CXCR2,

por exemplo uma condição inflamatória ou alérgica, particularmente uma doença inflamatória ou obstrutiva das vias aéreas, que inclui administrar a um paciente, particularmente um paciente humano, com necessidade de tratamento de um quantidade efetivo de um composto de fórmula I em forma livre ou de sal farmacologicamente aceitável como acima descrito. Em outro aspecto a invenção provê o uso de um composto de fórmula I, em forma livre ou de sal farmacologicamente aceitável, como acima descrito para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma condição ou doença mediada por CXCR2, por exemplo uma condição ou doença inflamatória ou alérgica, particularmente uma doença inflamatória ou obstrutiva das vias aéreas.

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

Em um outro aspecto, a invenção também provê uma composição farmacêutica contendo como ingrediente ativo um composto de fórmula (I) em forma livre ou de sal farmacologicamente aceitável, opcionalmente junto com um diluente ou veículo farmacologicamente aceitável para o mesmo. A composição pode conter um composto coterapêutico como um fármaco anti-inflamatório broncodilatador ou antihistamínico como acima descrito. Essas composições podem ser preparadas usando diluentes ou excipientes convencionais e técnicas conhecidas na técnica galênica. Assim, formas de dosagem oral podem incluir comprimidos e cápsulas. Formulações para administração tópica podem tomar a forma de cremes, pomadas, géis ou sistemas de transferência transdérmica, por exemplo, adesivos. Composições para inalação podem incluir aerossol ou outras formulações atomizáveis ou formulações de pó seco.

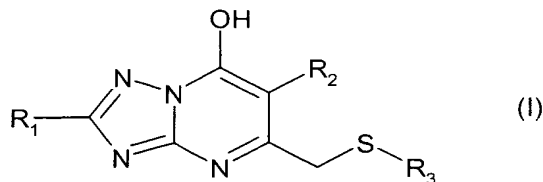
Quando uma composição inclui uma formulação aerossol, ela

preferivelmente contém, por exemplo, um propelente hidro-flúor-alcano (HFA) como HFA134a ou HFA227 ou uma mistura dos mesmos, e pode conter um ou mais cosolventes conhecidos na técnica como etanol (até 20% em peso), e/ou um ou mais tensoativos como ácido oleico ou trioleato de sorbitan, e/ou um ou mais agentes de massa como lactose. Quando a composição compreende uma formulação de pó seco, ela preferivelmente contém, por exemplo, o composto de fórmula I tendo um diâmetro de partícula de até 10 microns, opcionalmente junto com um diluente ou veículo, como lactose, da distribuição de tamanho de partícula desejada e um composto que ajuda a proteger contra deterioração do desempenho do produto devido a umidade, por exemplo, estearato de magnésio. Quando a composição inclui uma formulação nebulizada, esta preferivelmente contém, por exemplo, o composto de fórmula I dissolvido, ou suspenso, em um veículo contendo água, um cosolvente como etanol ou propileno glicol e um estabilizante, que pode ser um tensoativo.

A invenção inclui (A) um composto da invenção em forma inalável, por exemplo, em um aerossol ou outra composição atomizável ou em particulado inalável, por exemplo, forma micronizada, (B) um medicamento inalável contendo um composto da invenção em forma inalável; (C) um produto farmacêutico contendo um composto da invenção em forma inalável em associação com um dispositivo de inalação; e (D) um dispositivo de inalação contendo um composto da invenção em forma inalável.

Dosagens de compostos da invenção empregadas na prática da presente invenção naturalmente variarão dependendo, por exemplo, da condição particular a ser tratada, do efeito desejado e do modo de administração. Em geral, dosagens diárias adequadas para administração por inalação são da ordem de 0,01 a 1 mg/kg por dia enquanto para administração oral doses diárias adequadas são da ordem de 0,005 a 100 mg/kg do peso corporal total. O regime de dosagem parenteral diária é de cerca de 0,001 a cerca de 80 mg/kg do peso corporal total. O regime de dosagem tópica diária ficará preferivelmente entre 0,1 mg e 150 mg, com administração uma a quatro vezes, preferivelmente duas ou três vezes diariamente.

Em outro aspecto, a presente invenção provê um composto de fórmula



em que

R_1 e R_2 independentemente são hidrogênio, (C₁₋₈)alquila, (C₃₋₈) cicloalquila, (C₁₋₈)alquiltio, (C₆₋₁₈)arila, (C₁₋₈)alquil(C₆₋₁₈)arila,

R_3 é (C₆₋₁₈)arila não-substituída, heterociclila não-substituída tendo 5 a 6 membros no anel e 1 a 4 heteroátomos selecionados entre N, O, S, ou (C₆₋₁₈)arila ou heterociclila tendo 5 a 6 membros no anel e 1 a 4 heteroátomos selecionados entre N, O, S uma ou mais vezes substituída(s) por (C₁₋₆)alquila, halogênio, halo(C₁₋₆)alquila, halo(C₁₋₆)alcóxi, ciano, fenila, heterociclila tendo 5 a 6 membros no anel e 1 a 4 heteroátomos selecionados entre N, O, S,

ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Nos seguintes exemplos todas as temperaturas são em graus (°) Celsius.

Condições Gerais para dados de caracterização dos compostos exemplificados:

espectros de massa são realizados em um sistema "open access" de HPLC/Espectrômetro de massa Waters 600/ZQ HPLC/Mass Spectrometer usando ionização por electrospray). [M+H]⁺ refere-se a pesos moleculares monoisotópicos.

As seguintes ABREVIACOES são usadas nos exemplos:

	AcOH	cido acético
	DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
5	DCM	diclorometano
	DMF	N,N-dimetilformamida
	EtOAc	acetato de etila
	EtOH	etanol
	Et ₂ O	dietil ter
10	MeCN	acetonitrila
	MeOH	metanol
	NaOMe	metóxido de sódio
	THF	tetra-hidrofurano.
	TA	temperatura ambiente

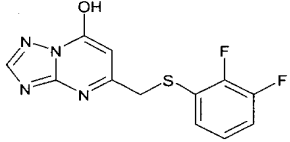
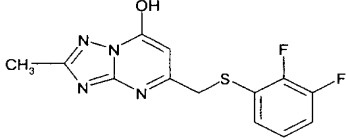
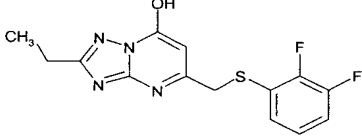
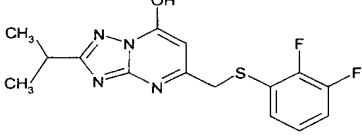
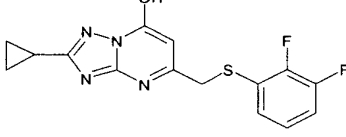
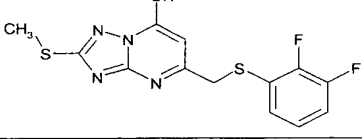
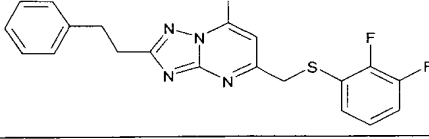
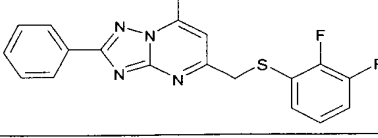
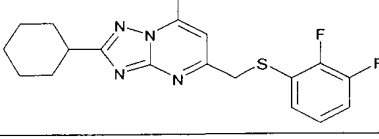
15 EXEMPLOS:

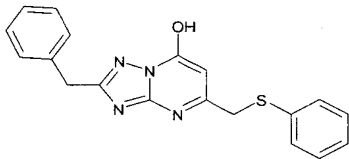
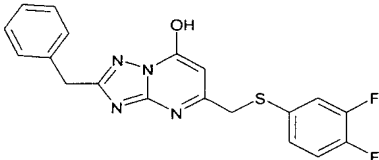
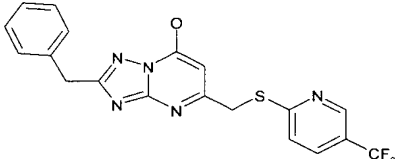
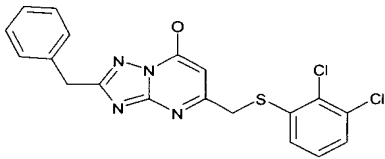
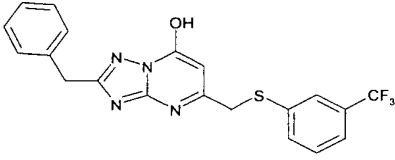
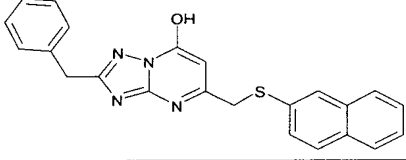
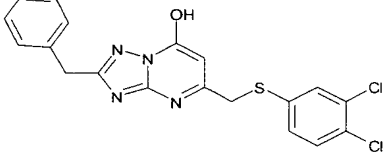
Exemplo 1:

2-Benzil-5-(2,3-difluorofenilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] pirimidin-7-ol

0,675 g de éster de metila de cido 4-(2,3-Difluorofenilsulfanil)-3-oxo-butírico e 0,451 g de 5-benzil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilamina são dissolvidos em 10 ml de AcOH e agitado a 100° por 5 horas. Ao ser resfriada, a mistura obtida  diluída com 20 ml de EtOAc, lavada 2x com 20 ml de H₂O/salmoura e seca. O resíduo obtido é filtrado e o solvente é evaporado. O produto obtido é agitado com Et₂O a TA por 16 horas. Um precipitado obtido é retirado por filtrao e seco. 2-benzil-5-(2,3-difluorofenilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo [1,5-a]pirimidin-7-ol é obtido. **[M+H]⁺**: 385/386

Exemplos 2 a 17 são preparados de uma maneira análoga ao exemplo 1, mas usando os materiais de partida apropriados.

EX.	Estrutura	[M+H] ⁺ (a não ser que fornecido o contrário)
2		294/295
3		309/310
4		323/324
5		337/338
6		335/336
7		341/342
8		399
9		371
10		377

11		349
12		385
13		418
14		417/420
15		417/418
16		399
17		417

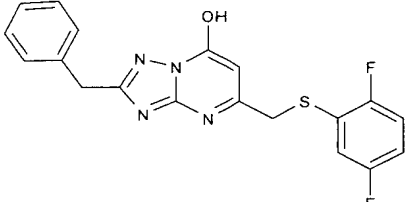
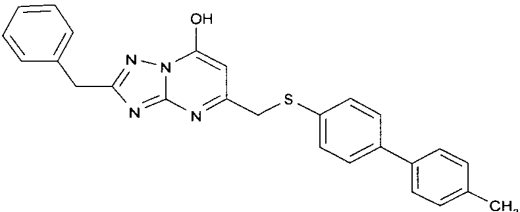
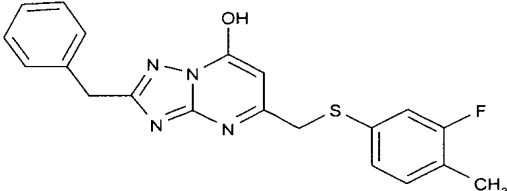
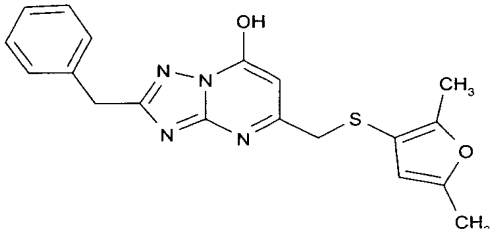
Exemplo 18:**2-benzil-5-(3,4-dimetil-fenilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ol**

Uma solução de 50 mg de 2-benzil-5-clorometil-[1,2,4]triazolo
5 [1,5-a]pirimidin-7-ol (Intermediário C) em 1 ml de MeCN é tratado com 28 mg
de DBU e 25 mg de 3,4-dimetil-benzenotiol. A mistura de reação obtida é
agitada a TA por 16 horas e diluída com 1 ml de HCl 1M e 2 ml de DCM. A
porção orgânica obtida é isolada usando um cartucho de separação de fa-

ses, lavada com H₂O e o solvente é evaporado. O resíduo bruto obtido é triturado com Et₂O, o precipitado obtido é coletado por filtração e o filtrado obtido é seco. 2-benzil-5-(3,4-dimetil-fenilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] pirimidin-7-ol é obtido.

5 Exemplos 19 a 27 são preparados de maneira análoga ao exemplo 18, mas usando os materiais de partida apropriados.

Exemplo	Estrutura	[M+H] ⁺ (a não ser que fornecido de outra forma)
19		417/421
20		417/421
21		433
22		411/413
23		441

24		385
25		439
26		381
27		367

Preparação de Intermediários

Intermediário A: éster metila de ácido 4-(2,3-difluór-fenilsulfanil)-3-oxo-butírico

308 mg de Na sólido são adicionados aos poucos a 20 ml de MeOH anidro em uma atmosfera inerte de argônio a temperatura ambiente (RT). Após todo o Na ser dissolvido, a mistura de reação obtida é resfriada a 0°. 2,22 g de 4-cloroacetoacetato e 1,96 g de 2,3-difluór-benzenotiol (Intermediário B) são adicionados. A mistura de reação obtida é aquecida a TA e agitada de um dia para o outro. Solvente é evaporado e o resíduo de evaporação obtido é dissolvido em EtOAc, lavado com solução de NH₄Cl saturada, seco, filtrado e concentrado. Purificação por cromatografia de coluna em sílica com EtOAc:iso-hexano (10-30%) pode ser realizada.

Éster metila de ácido 4-(2,3-difluorofenilsulfanil)-3-oxo-butírico é obtido.

Intermediário B: 2,3-diflúor-benzenotiol**a) Éster O-(2,3-diflúor-fenila) de ácido dimetil-tiocarbâmico**

Uma solução de 8,39 g de 2,3-difluorofenol em 100 ml de DMF anidro é tratada com 14,45 g de DABCO e 12 g de cloreto de dimetiltiocarbônica em atmosfera inerte de argônio. A mistura de reação obtida é aquecida a 35° por 30 minutos e a 75° por 4 horas. A mistura de reação obtida é resfriada a TA, diluída com 200 ml de H₂O e agitada a TA por 48 horas. O precipitado obtido é coletado por filtração, o filtrado obtido é lavado com H₂O e solvente é evaporado. Éster O-(2,3-diflúor-fenila) de ácido dimetil-tiocarbâmico é obtido.

b) Éster S-(2,3-diflúor-fenila) de ácido dimetil-tiocarbâmico

5,55 g de éster O-(2,3-diflúor-fenila) de ácido dimetil-tiocarbâmico, 20 ml de dowtherm[®] A (mistura eutética de 25,6% difenila + 73,5% de óxido de difenila) e 70 mg de K₂CO₃ são misturados e aquecidos a 250° por 3,5 horas. Após resfriamento a TA a mistura de reação obtida é purificada por cromatografia rápida em sílica eluindo inicialmente com *iso*-hexanos para remover o dowtherm[®] aumentando, assim, o gradiente para *iso*-hexanos:EtOAc (3:1). As frações apropriadas são combinadas, concentradas e secas. O composto do título é obtido.

c) 2,3-diflúor-benzenotiol

620 mg de Na sólido são adicionados aos poucos a 90 ml de MeOH anidro em uma atmosfera inerte de argônio para fornecer uma solução de NaOMe. A solução obtida é tratada com 3,8 g de éster S-(2,3-diflúor-fenila) de ácido dimetil-tiocarbâmico em 9 ml de MeOH e a mistura de reação obtida é aquecida em refluxo por 3 horas. Após resfriamento a TA a mistura de reação obtida é agitada de um dia para o outro por 16 horas, solvente é evaporado e o resíduo obtido é diluído com Et₂O e lavado 2x com HCl 2M. O resíduo orgânico obtido é seco, filtrado e o resíduo obtido é concentrado. O composto do título é obtido.

Assim, uma faixa de benzenotióis pode ser preparada usando os materiais de partida apropriados.

Intermediário C: 2-benzil-5-clorometil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ol

Uma solução de 2 g de 4-cloroacetoacetato e 3,45 g de 5-benzil-1H-1,2,4-triazol-3-amina em 60 ml de AcOH é aquecida a 80° por 20 horas. No resfriamento à TA a mistura de reação obtida é diluída com EtOAc e H₂O, a porção orgânica é separada, seca, filtrada e concentrada. O resíduo obtido é triturado com Et₂O, filtrado e seco.

O composto do título é obtido. [M+H]⁺ 274.

Intermediário D: 5-morfolin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-ilamina

a) N-cianomorfolina-4-carbimidotioato de metila

Uma solução de 500 mg de N-cianoditiocarbonimidato em 4 ml de DCM é tratada com 326,7 mg de morfolina e a mistura de reação obtida é agitada a TA por 30 minutos. A mistura de reação obtida é diluída com DCM e lavada com H₂O, a porção orgânica obtida é seca, filtrada e concentrada. O composto do título é obtido.

b) 5-morfolin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-ilamina

Uma solução de 490 mg de N-cianomorfolina-4-carbimidotioato de metila e 188 mg de hidrazina mono-hidrato em 4 ml de MeCN é aquecida usando radiação de forno microondas a 150° por 10 minutos e a mistura de reação obtida é concentrada.

O composto do título é obtido. [M+H]⁺ 170

Intermediário E: N^{5*},N^{5*}-dimetil-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina

a) N'-ciano-N,N-dimetilcarbamimidotioato de metila

Uma solução de 500 mg de N-cianoditiocarbonimidato em 8 ml de DCM é tratada com 216 mg de dimetilamina 2M em THF como uma solução em 4 ml de DCM e a mistura de reação obtida é aquecida a 50° por 1 hora. Após resfriamento à TA a mistura de reação obtida é diluída com DCM e lavada com HCl 1M, a fase aquosa é neutralizada e extraída com DCM. As porções orgânicas combinadas obtidas são secas, filtradas e concentradas. Purificação do resíduo bruto por cromatografia rápida em sílica eluindo com EtOAc:iso-hexanos (20% para 50% EtOAc) pode ser realizada. O composto do título é obtido.

b) N^{5*},N^{5*}-dimetil-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina

Este composto é preparado analogamente ao Intermediário D,

etapa b, usando os materiais de partida apropriados.

Intermediário F: N-ciclo-hexil-N-metil-4H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina

a) N'-ciano-N-ciclo-hexil-N-metilcarbamimidotioato de metila

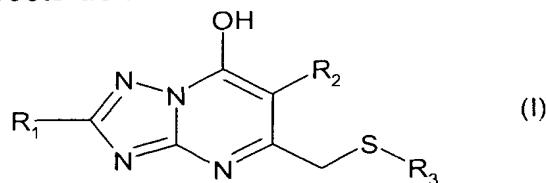
5 Este composto é preparado analogamente ao Intermediário D, etapa 1, usando os materiais de partida apropriados.

b) N-Ciclo-hexil-N-metil-4H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina

10 Uma solução de 1,44 g de N'-ciano-N-ciclo-hexil-N-metilcarbamimidotioato de metila e 375 mg de monohidrato de hidrazina em 40 ml de MeCN é aquecida a 100° por 5 horas. Após resfriamento à TA a mistura de reação obtida é concentrada a vácuo e o resíduo bruto é purificado por cromatografia rápida em sílica eluindo com MeOH:CHCl₃ (7% a 10% MeOH). As frações apropriadas são combinadas, solvente é evaporado e o resíduo resultante é triturado com MeCN:iso-hexanos. O composto do título é obtido. [M+H]⁺196.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula



em que

R₁ e R₂ independentemente são hidrogênio, (C₁₋₈)alquila, (C₃₋₈)
5 cicloalquila, (C₁₋₈)alquiltio, (C₆₋₁₈)arila, (C₁₋₈)alquil(C₆₋₁₈)arila, (C₆₋₁₈)aril(C₁₋₈)
alquila, heterociclila tendo 5 a 6 membros no anel e 1 a 4 heteroátomos se-
lecionados entre N, O, S,

R₃ é (C₆₋₁₈)arila ou heterociclila tendo 5 a 6 membros no anel e 1
a 4 heteroátomos selecionados entre N, O, S, não-substituído ou 1- ou mais
10 vezes substituídos por (C₁₋₆)alquila, halo(C₁₋₆)alquila, halogênio, halo(C₁₋₆)
alcóxi, ciano, fenila, heterociclila tendo 5 a 6 membros no anel e 1 a 4 hete-
roátomos selecionados entre N, O, S, ou um sal ou solvato farmaceutica-
mente aceitável do mesmo.

2. Composto de acordo com qualquer reivindicação 1 ou 2, em
15 que

R₁ é hidrogênio, metila, etila, i-propila, ciclopropila, ciclo-hexila,
metiltio, fenila, benzila, fenetila,

R₂ é hidrogênio,

R₃ é naftila ou fenila não-substituídas, fenila 1 a 3 vezes substi-
20 tuída por metila, cloro, flúor, trifluorometila, trifluorometóxi, fenila, fenóxi, 4-
metilfenila, naftila não-substituída, piridinila substituída por trifluorometila, 2-
5-dimetilfuran-3-ila.

3. Composto de fórmula (I) selecionado no grupo que consiste
em

25 - 2-benzil-5-(2,3-difluorofenilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] pirimi-
din-7-ol

- 2-metil-5-(4-clorofenilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ol

- 2-metil-5-(4-metilfenilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-

7-ol

- 5-(2,3-difluorofenilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ol
- 2-metil-5-(2,3-difluorofenilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] pirimidin-7-ol
- 5 - 2-etil-5-(2,3-difluorofenilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] pirimidin-7-ol
- 2-isopropil-5-(2,3-difluorofenilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] pirimidin-7-ol
- 2-ciclopropil-5-(2,3-difluorofenilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] pirimidin-7-ol
- 10 - 2-metiltio-5-(2,3-difluorofenilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] pirimidin-7-ol
- 2-fenetil-5-(2,3-difluorofenilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] pirimidin-7-ol
- 15 - 2-fenil-5-(2,3-difluorofenilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] pirimidin-7-ol
- 2-ciclo-hexil-5-(2,3-difluorofenilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] pirimidin-7-ol
- 2-benzil-5-fenilsulfanilmetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ol
- 20 - 2-benzil-5-(3,4-difluorofenilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] pirimidin-7-ol
- 2-benzil-5-(5-trifluorometil-piridin-2-il-sulfanilmetil)-[1,2,4] triazolo [1,5-a]pirimidin-7-ol
- 2-benzil-5-(2,3-diclorofenilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] pirimidin-7-ol
- 25 - 2-benzil-5-(3-trifluorometil-fenilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] pirimidin-7-ol
- 2-benzil-5-(naftalen-2-il-sulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] pirimidin-7-ol
- 30 - 2-benzil-5-(3,4-diclorofenilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] pirimidin-7-ol
- 2-benzil-5-(3,5-dicloro-fenilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] pi-

rimidin-7-ol

- 2-benzil-5-(2,4-dicloro-fenilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]

pirimidin-7-ol

- 2-benzil-5-(3-trifluorometóxi-fenilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo [1,5-a]

5 pirimidin-7-ol

- 2-benzil-5-(4-cloro-2,5-dimetil-fenilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo

[1,5-a]pirimidin-7-ol

- 2-benzil-5-(4-fenóxi-fenilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piri-

midin-7-ol

10

- 2-benzil-5-(2,5-difluór-fenilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] pi-

rimidin-7-ol

- 2-benzil-5-(4'-metil-bifenil-3-ilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]

pirimidin-7-ol

- 2-benzil-5-(3-flúor-4-metil-fenilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-

15 a]pirimidin-7-ol e

- 2-Benzil-5-(2,5-dimetil-furan-3-ilsulfanilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-

a]pirimidin-7-ol

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 para uso como produto farmacêutico.

20

5. Composto de fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 para uso na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma condição ou doença mediada por receptor CXCR2.

25

6. Composto de fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma condição ou doença inflamatória ou alérgica, particularmente uma doença inflamatória ou obstrutiva de vias aéreas.

30

7. Método para a prevenção ou tratamento de uma condição ou doença mediada por receptor CXCR2 compreendendo administrar uma quantidade efetiva de pelo menos um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3 a um paciente com necessidade desse tratamento.

8. Método de acordo com a reivindicação 7, em que a condição

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

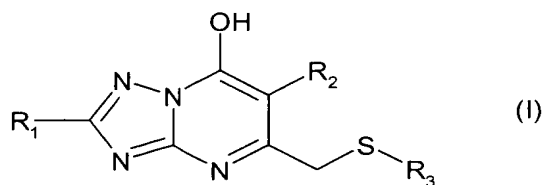
5 9. Composição farmacêutica contendo como ingrediente ativo um composto de fórmula (I) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 to 3 em forma livre ou de sal farmacêuticamente aceitável, opcionalmente junto com um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável para o mesmo.

10. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 9 junto com pelo menos outro composto farmacêuticamente ativo.

RESUMO

Patente de Invenção: "DERIVADOS DE 5-SULFANILMETIL-[1,2,4] TRIAZOL [1,5-A]PIRIMIDIN-7-OL COMO ANTAGONISTAS DE CXCR2".

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



- 5 e ao uso destes compostos como produtos farmacêuticos, por exemplo, na prevenção ou tratamento de uma condição ou doença mediada por um receptor CXCR2.