

(11) Número de Publicação: **PT 2185515 E**

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(51) Classificação Internacional:

C07D 213/89 (2016.01) **C07D 401/12** (2016.01)
C07D 213/61 (2016.01) **A61K 45/06** (2016.01)
A61K 31/44 (2016.01) **A61K 31/4433**
(2016.01)
A61P 11/00 (2016.01) **A61K 31/4439**
(2016.01)
A61K 31/444 (2016.01) **A61K 31/4545**
(2016.01)
A61K 31/4709 (2016.01) **A61K 31/522**
(2016.01)
A61K 31/5377 (2016.01) **A61K 31/538**
(2016.01)
C07D 213/79 (2016.01) **C07D 405/12** (2016.01)
C07D 417/12 (2016.01) **C07D 473/04** (2016.01)
C07D 213/30 (2016.01)

(22) Data de pedido: 2008.07.17	(73) Titular(es): CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.	
(30) Prioridade(s): 2007.08.08 EP 07114019	VIA PALERMO, 26/A I-43100 PARMA (PR)	IT
(43) Data de publicação do pedido: 2010.05.19	(72) Inventor(es): GABRIELE AMARI	IT
(45) Data e BPI da concessão: 2016.01.06 063/2016	MAURIZIO DELCANALE	IT
	ELISABETTA ARMANI	IT
	(74) Mandatário: JOÃO LUÍS PEREIRA GARCIA	
	RUA CASTILHO, 167 2º 1070-050 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE ÁLCOOIS 1-FENIL-2-PIRIDINILALQUÍLICOS COMO INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE**

(57) Resumo:

A INVENÇÃO REFERE-SE A INIBIDORES DA ENZIMA FOSFODIESTERASE 4 (PDE4). MAIS PARTICULARMENTE, A INVENÇÃO REFERE-SE A COMPOSTOS QUE SÃO DERIVADOS DE ÁLCOOIS 1-FENIL-2-PIRIDINILALQUÍLICOS, A MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DESSES COMPOSTOS, A COMPOSIÇÕES CONTENDO OS MESMOS, E À SUA UTILIZAÇÃO TERAPÊUTICA.

DESCRIÇÃO

DERIVADOS DE ÁLCOOIS 1-FENIL-2-PIRIDINILALQUÍLICOS COMO INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE

ÁREA DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a inibidores da enzima fosfodiesterase 4 (PDE4). Mais particularmente, a invenção refere-se a compostos que são derivados de álcoois 1-fenil-2-piridinilalquílicos, a métodos de preparação desses compostos, a composições contendo os mesmos, e à sua utilização terapêutica.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A obstrução das vias aéreas caracteriza um certo número de doenças respiratórias graves, incluindo a asma e a doença pulmonar obstrutiva crónica (COPD). Eventos que conduzem à obstrução das vias aéreas incluem o edema das paredes das vias aéreas, aumento da produção de mucos e inflamação.

Os fármacos para tratar doenças respiratórias tais como a asma e a COPD são atualmente administrados por inalação. Uma das vantagens da via inalatória em relação à sistémica é a possibilidade de entrega do fármaco diretamente no sítio de ação, evitando quaisquer efeitos secundários sistémicos, resultando assim numa resposta clínica mais rápida e numa razão terapêutica mais elevada.

A inalação de corticosteroides é a atual terapia de manutenção de escolha para a asma e, conjuntamente com broncodilatadores agonistas beta-2 para o alívio dos sintomas agudos, constituem a base da terapia atual para a doença. A

atual gestão da COPD é em grande parte sintomática, por meio de terapia broncodilatadora com inalação de anticolinérgicos e inalação de agonistas de adrenocetores beta-2. No entanto, os corticosteroides não reduzem a resposta inflamatória na COPD, como acontece na asma.

Uma outra classe de agentes terapêuticos que foi amplamente investigada devido aos seus efeitos anti-inflamatórios no tratamento de doenças respiratórias inflamatórias tais como a asma e a COPD é representada pelos inibidores das enzimas fosfodiesterase (PDE), em particular da fosfodiesterase do tipo 4 (doravante referida como PDE4).

Vários compostos que atuam como inibidores da PDE4 foram divulgados no estado da técnica. No entanto, a utilidade de vários inibidores da PDE4 de primeira geração tais como o rolipram e o piclamilast, foi limitada devido aos seus efeitos secundários indesejáveis. Os referidos efeitos incluem náuseas e êmese devido à sua ação na PDE4 no sistema nervoso central, e secreção de ácido gástrico devido à ação na PDE4 em células parietais do intestino.

A patente EP 1 634 606 divulga derivados do benzofurano ou do 1,3-benzodioxol com atividade inibidora da PDE4, adequados para administração intra-vias aéreas.

A causa dos referidos efeitos secundários tem sido amplamente investigada.

Verificou-se que a PDE4 existe em duas formas distintas que representam diferentes conformações, que foram designadas como sítio de ligação ao rolipram de alta afinidade ou HPDE4, especialmente presente no sistema nervoso central e nas

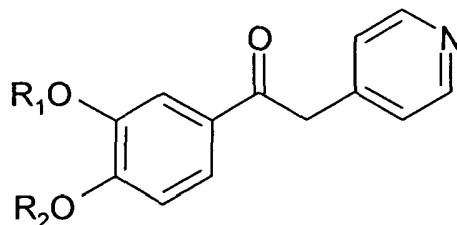
células parietais, e sítio de ligação ao rolipram de baixa afinidade ou LPDE4 (Jacobitz, S. *et al*, *Mol. Pharmacol.*, 1996, 50, 891-899), que é encontrado nas células imunes e inflamatórias. Embora ambas as formas pareçam apresentar atividade catalítica, elas diferem no que diz respeito à sua sensibilidade a inibidores. Em particular, os compostos com uma afinidade mais elevada para a LPDE4 parecem menos propensos a induzir efeitos secundários tais como náuseas, êmese e aumento da secreção gástrica.

O esforço para o direcionamento da LPDE4 resultou numa ligeira melhoria da seletividade para os inibidores da PDE4 de segunda geração tais como o cilomilast e o roflumilast. Porém, mesmo estes compostos não possuem uma boa seletividade para a LPDE4.

Outras classes de compostos que atuam como inibidores da PDE4 foram divulgadas no estado da técnica.

Por exemplo, a patente EP 1634606 divulga, entre outros, derivados de cetonas tais como derivados do benzofurano ou do 1,3-benzodioxol.

A patente WO 9402465 divulga, entre outros, derivados de cetonas de fórmula geral



em que R_1 é um alquilo de cadeia curta e R_2 pode ser um alquilo, alcenilo, cicloalquilo, cicloalcenilo,

ciclotioalquilo ou ciclotioalcenilo.

A patente WO 9535281, em nome da Celltech Therapeutics, refere-se a derivados trissubstituídos do fenilo.

Ambos os pedidos são omissos acerca dos problemas dos efeitos secundários associados à inibição da HPDE4, e não apresentam dados relativos à afinidade para a HPDE4 e a LPDE4.

Por conseguinte, embora vários inibidores da PDE4 tenham sido divulgados até agora, ainda há necessidade de compostos mais eficazes e melhor tolerados.

Em particular, seria altamente vantajoso fornecer-se compostos mais seletivos, p. ex. dotados de uma afinidade superior para a LPDE4 em relação à HPDE4, com a finalidade de atenuar ou evitar os efeitos secundários associados à sua inibição.

A presente invenção aborda estas questões ao fornecer inibidores da PDE4 com uma melhoria da seletividade para a LPDE4.

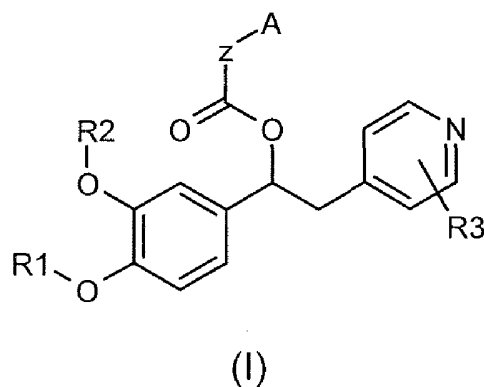
Na realidade, foi agora descoberto que ao se fornecer um inibidor da PDE4 com uma unidade adicional que interage com o sítio ativo da PDE4, há uma melhoria na seletividade dos inibidores para a LPDE4.

Os inibidores da PDE4 da presente invenção atuam de forma eficaz sobre a administração por inalação, e podem ser caracterizados por uma boa persistência no pulmão e uma curta duração sistémica.

RESUMO DA INVENÇÃO

A invenção refere-se a compostos que atuam como inibidores da enzima fosfodiesterase 4 (PDE4), a métodos para a preparação dos referidos compostos, a composições contendo os mesmos, e à sua utilização terapêutica.

Em particular, a invenção refere-se a derivados de álcoois 1-fenil-2-piridinilalquílicos de fórmula geral (I)



em que:

Z é selecionado do grupo que consiste em

$(\text{CH}_2)_m$, em que $m = 0, 1$ ou 2 ; e

CR_4R_5 , em que

R_4 é independentemente selecionado entre H ou um alquilo $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ linear ou ramificado, preferencialmente metilo, opcionalmente substituído com um cicloalquilo $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ e

R_5 é independentemente selecionado do grupo que consiste em

- alquilos $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ lineares ou ramificados, preferencialmente metilo;
- fenilo;
- benzilo;

- NH₂; e
- HNCOOR', em que R' é um alquilo (C₁-C₄) linear ou ramificado, preferencialmente *t*-butilo.

R₁ e R₂ são diferentes ou iguais, e são independentemente selecionados do grupo que consiste em

- H;
- alquilos (C₁-C₆) lineares ou ramificados, opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados entre átomos de halogénio, cicloalquilos (C₃-C₇) ou cicloalcenilos (C₅-C₇);
- cicloalquilos (C₃-C₇);
- cicloalcenilos (C₅-C₇);
- alcenilos (C₂-C₆) lineares ou ramificados; e
- alcinilos (C₂-C₆) lineares ou ramificados.

R₃ representa um ou mais substituinte(s) independentemente selecionado(s) do grupo que consiste em H, CN, NO₂, CF₃ e átomos de halogénio.

A é um fenilo opcionalmente substituído com um ou mais grupos R_x, ou A é um sistema de anéis, isto é, um anel mono ou bicíclico que pode ser saturado, parcialmente insaturado ou insaturado, tal como arilo, cicloalquilo (C₃-C₈) ou um anel heteroarilo opcionalmente substituído com um ou mais grupos R_x, em que A é um anel heteroarilo selecionado do grupo que consiste em pirrol, pirazol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, isoxazol, tiazol, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina e pirano, em que o substituinte opcional R_x no sistema de anéis A pode ser um ou mais, podendo ser iguais ou diferentes, e é/são independentemente selecionado(s) do grupo

que consiste em:

- alquilos (C_1-C_6) lineares ou ramificados opcionalmente substituídos com um ou mais átomos de halogénio ou cicloalquilos (C_3-C_7);
- alcenilos (C_2-C_6) lineares ou ramificados, opcionalmente substituídos com um ou mais cicloalquilos (C_3-C_7);
- alcinilos (C_2-C_6) lineares ou ramificados, opcionalmente substituídos com um ou mais cicloalquilos (C_3-C_7);
- cicloalcenilos (C_5-C_7);
- fenilo;
- heterocicloalquilos (C_3-C_7);
- OR_7 , em que R_7 é selecionado do grupo que consiste em
 - H;
 - alquilos (C_1-C_{10}), opcionalmente substituídos com um ou mais cicloalquilos (C_3-C_7);
 - cicloalquilos (C_3-C_7);
 - alquilenos (C_1-C_4)-heterocicloalquilo (C_3-C_7);
 - CO-alquilo (C_1-C_6);
 - COO-alquilo (C_1-C_6);
 - fenilo;
 - benzilo;
 - alquilos (C_1-C_{10})- NR_8R_9 , em que R_8 e R_9 são independentemente selecionados do grupo que consiste em H, alquilos (C_1-C_6) lineares ou ramificados, e formam com o átomo de azoto ao qual estão ligados, um anel saturado, parcialmente saturado ou insaturado; de preferência NR_8R_9 está ligado ao alquilo (C_1-C_{10}) formando, por exemplo, anéis piperidina, oxazina, imidazol saturados, parcialmente saturados ou insaturados, em que estes anéis são opcionalmente

substituídos com alquilos (C₁-C₄); e

- átomos de halogénio;
- CN;
- NO₂;
- NR₁₀R₁₁, em que R₁₀ e R₁₁ são diferentes ou iguais, e são independentemente selecionados do grupo que consiste em

- H;
- alquilos (C₁-C₆) lineares ou ramificados, opcionalmente substituídos com fenilo ou cicloalquilos (C₃-C₇);
- COC₆H₅;
- CO-alquilo (C₁-C₄);
- COO-alquilo (C₁-C₄);
- CONH-alquilo (C₁-C₆)-R₁₂, em que R₁₂ é selecionado do grupo que consiste em

- H;
- alquilos (C₁-C₄);
- OR₄R₅; e

- CONH-alquilo (C₁-C₄)-N-alquilo (C₁-C₄);

ou formam com o átomo de azoto ao qual estão ligados, um anel saturado ou parcialmente saturado, de preferência um anel piperidilo;

- alquilos (C₁-C₄)-NR₁₀R₁₁;
- COR₁₂, em que R₁₂ é um fenilo ou um alquilo (C₁-C₆) linear ou ramificado;
- oxo;
- HNSO₂R₁₃, em que R₁₃ é um alquilo (C₁-C₄) ou um fenilo opcionalmente substituído com átomos de halogénio ou

- com um grupo alquilo (C_1-C_4);
- SO_2R_{14} , em que R_{14} é um alquilo (C_1-C_4), OH ou $NR_{10}R_{11}$, em que R_{10} e R_{11} são tais como definidos acima;
 - SOR_{15} , em que R_{15} é um fenilo ou um alquilo (C_1-C_4);
 - SR_{16} , em que R_{16} é H, um fenilo ou um alquilo (C_1-C_4);
 - $COOR_{17}$, em que R_{17} é H, um alquilo (C_1-C_4), fenilo ou benzilo; e
 - $(CH_2)_qOR_{18}$, em que $q = 1, 2, 3$ ou 4 , e R_{18} é H ou um cicloalquilo (C_1-C_4).

e sais farmacêuticamente aceitáveis e N-óxidos no anel piridina dos mesmos.

A invenção engloba também os sais e/ou solvatos farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

A invenção envolve ainda os correspondentes N-óxidos no anel piridina.

A invenção compreende adicionalmente um processo para a preparação de compostos de fórmula geral (I).

A presente invenção fornece também composições farmacêuticas de compostos de fórmula geral (I), isoladamente ou em combinação, à mistura com um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis.

Num aspeto adicional, a presente invenção proporciona a utilização dos compostos de fórmula geral (I) como medicamento.

Num aspeto adicional, a presente invenção proporciona a utilização dos compostos de fórmula geral (I) para o fabrico

de um medicamento.

Em particular, a presente invenção proporciona a utilização dos compostos de fórmula geral (I) para a prevenção e/ou tratamento de qualquer doença caracterizada pela hiperatividade da fosfodiesterase 4 (PDE4), e/ou em que seja desejável uma inibição da atividade da PDE4.

Em particular, os compostos de fórmula geral (I), isoladamente ou combinados com outros princípios ativos, podem ser administrados para a prevenção e/ou tratamento de uma doença do trato respiratório caracterizada pela obstrução das vias aéreas, tais como a asma e a COPD.

Num outro aspeto, a presente invenção proporciona a utilização de compostos de fórmula geral (I) para a preparação de um medicamento para a prevenção e/ou tratamento de uma doença inflamatória, transtorno ou condição patológica, caracterizada por, ou associada a, uma resposta imune inflamatória indesejável, ou induzida por, ou associada a, uma secreção excessiva de TNF- α e PDE4.

Para além disso, a presente invenção descreve um método para a prevenção e/ou tratamento de qualquer doença em que seja necessária a inibição da PDE4, compreendendo o referido método a administração a um paciente com necessidade desse tratamento, de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula geral (I).

DEFINIÇÕES

O termo "átomos de halogénio", tal como utilizado no presente documento, inclui o flúor, cloro, bromo e iodo, de

preferência o cloro.

Tal como utilizada no presente documento, a expressão "alquilo (C_1-C_x) linear ou ramificado", onde x é um número inteiro superior a 1, refere-se a grupos alquilo de cadeia linear e ramificada em que o número de átomos de carbono constituintes se encontra no intervalo de 1 a x . Grupos alquilo particulares são o metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo e *t*-butilo.

Opcionalmente, nos referidos grupos, um ou mais átomos de hidrogénio podem ser substituídos por átomos de halogénio, de preferência cloro ou flúor.

As expressões derivadas "alcenilo (C_2-C_6)" e "alcinilo (C_2-C_6)", são para ser interpretadas de forma análoga.

Tal como utilizada no presente documento, a expressão "cicloalquilo (C_3-C_x)", onde x é um número inteiro superior a 3, refere-se a grupos de hidrocarbonetos cíclicos não aromáticos contendo de 3 a x átomos de carbono no anel. Exemplos incluem o ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo e o cicloheptilo.

Opcionalmente, nos referidos grupos, um ou mais átomos de hidrogénio podem ser substituídos por átomos de halogénio, de preferência cloro ou flúor.

Tal como utilizada no presente documento, a expressão "heterocicloalquilo (C_3-C_7)", refere-se a grupos de hidrocarbonetos cíclicos não aromáticos contendo um ou mais heteroátomos (p. ex. N, S ou O), opcionalmente substituídos com um ou mais alquilos (C_1-C_4).

A expressão derivada "cicloalcoxi (C₁-C_x)" é para ser interpretada de forma análoga.

A expressão derivada "cicloalcenilo (C₅-C_x)", onde x é um número inteiro superior a 5, é para ser interpretada de forma análoga.

Tal como utilizada no presente documento, a expressão "sistema de anéis" refere-se a sistemas de anéis mono ou bicíclicos, que podem ser saturados, parcialmente insaturados ou insaturados, tais como um anel, cicloalquilo ou heteroanel (C₃-C₈), com 5 a 10 átomos no anel, em que pelo menos um átomo do anel é um heteroátomo (p. ex. N, S ou O).

Exemplos de sistemas monocíclicos adequados incluem o fenilo, piridilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, dioxano, imidazol e imidazolidina.

Exemplos de sistemas bicíclicos adequados incluem o naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indenilo, fluoreno, benzimidazol, benzimidazolidina, xantina e os derivados parcial ou totalmente hidrogenados dos mesmos.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A invenção refere-se a uma classe de compostos que atuam como inibidores da enzima fosfodiesterase 4 (PDE4).

A referida classe de compostos inibe a conversão de nucleótidos cíclicos, em particular da adenosina monofosfato cíclico (cAMP), nas suas formas inativas 5'-

mononucleotídicas.

Nas vias aéreas, as respostas fisiológicas a níveis intracelulares elevados de nucleótidos cíclicos, em particular da cAMP, conduzem à supressão da atividade de células imunes e pró-inflamatórias tais como mastócitos, macrófagos, linfócitos T, eosinófilos e neutrófilos, resultando numa diminuição da libertação de mediadores inflamatórios que incluem citoquinas tais como a IL-1, IL-3 e o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α).

Elas conduzem também a uma relaxação da musculatura lisa das vias aéreas e a uma diminuição de edema.

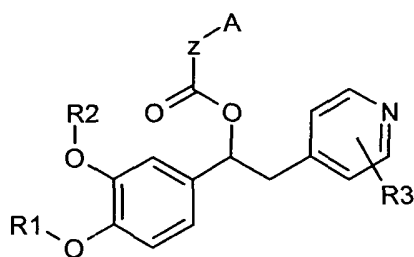
O sítio catalítico da PDE4 foi anteriormente identificado: ele compreende principalmente uma região hidrofóbica em que estão presentes duas sub-bolsas, p. ex. S_0 e S_1 , e uma região hidrofílica, contendo os iões metálicos Zn^{2+} e Mg^{2+} , que por sua vez compreende a sub-bolsa S_2 que espalha ao seu redor os iões metálicos e uma sub-bolsa S_3 que se ramifica aproximadamente de 90° a partir do centro da bolsa hidrofóbica.

A maior parte dos compostos do estado da técnica são fornecidos com uma unidade capaz de interagir com as sub-bolsas S_0 e S_1 da região hidrofóbica, tal como um grupo catecol substituído, e com uma outra unidade capaz de interagir indiretamente com os iões metálicos da sub-bolsa S_2 , por exemplo um heterociclo tal como a piridina ou a pirrolidona.

A presente invenção refere-se a compostos que foram concebidos de modo a manter as interações com as sub-bolsas

S₀ e S₁ por meio da unidade catecol substituída, e a interação com a região dos íons metálicos por meio do anel piridina, tal como outros inibidores conhecidos da PDE4, mas que diferem quanto à presença de um outro grupo capaz de estabelecer uma interação adicional com a sub-bolsa S₃.

Em particular, a presente invenção refere-se a derivados de álcoois 1-fenil-2-piridinilalquílicos de fórmula geral (I)



(I)

Os sais farmacologicamente aceitáveis incluem os obtidos fazendo reagir o composto principal, que funciona como base, com um ácido inorgânico ou orgânico para formar um sal, por exemplo, sais de ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanossulfônico, ácido canforsulfônico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico e ácido cítrico.

Será evidente para os peritos na técnica que os compostos de fórmula geral (I) podem conter centros assimétricos. Por conseguinte, a invenção também inclui os estereoisômeros óticos e misturas dos mesmos.

Quando os compostos de acordo com a invenção possuem pelo menos um centro assimétrico, eles podem, conseqüentemente, existir como enantiômeros. Quando os compostos de acordo com a invenção possuem dois ou mais centros assimétricos, eles

podem ainda existir como diastereoisómeros. Deve compreender-se que todos esses isómeros e suas misturas em qualquer proporção estão englobados no âmbito da presente invenção.

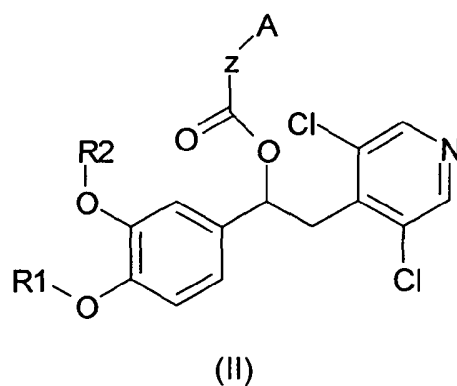
Verificou-se que os compostos de fórmula geral (I) apresentam uma atividade inibitória *in vitro* para a enzima PDE4 na gama nM e acabaram por ser dotados de uma boa atividade nos pulmões por administração intratraqueal num modelo animal de COPD.

Eles apresentaram também em alguns casos níveis pulmonares sustentados nos pulmões, ao passo que não foram encontrados quaisquer níveis plasmáticos detetáveis, o que é um indício de uma ação sistémica curta.

Uma explicação possível para a seletividade inesperadamente elevada destes compostos para a LPDE4 em comparação com a HPDE4, é que todos eles têm a característica de possuir uma unidade que pode caber na sub-bolsa S_3 do sítio catalítico da enzima PDE4 através do substituinte A.

Tal como pode ser apreciado a partir dos resultados relatados no Exemplo 13, um composto representativo da invenção verificou-se, com efeito, ser cerca de 1319 vezes mais seletivo para a LPDE4 do que para a HPDE4.

Um grupo preferido de compostos de fórmula geral (I) é aquele em que o anel 2-piridinilo é substituído em 3 e 5 com dois átomos de cloro, de acordo com a fórmula geral (II)



em que R_1 , R_2 , Z e A são tais como definidos acima.

Vantajosamente, quando R_1 ou R_2 é H, o outro substituinte no grupo catecol é diferente de H.

Preferencialmente, R_1 e R_2 são ambos diferentes de H.

Um primeiro grupo de compostos mais preferidos de fórmula geral (II) é aquele em que:

R_1 e R_2 são tais como definidos acima;

Z é $(CH_2)_m$, em que m é 0; e

A é tal como definido acima.

Um segundo grupo de compostos mais preferidos é aquele em que:

R_1 e R_2 são tais como definidos acima;

Z é CHR_5 , em que R_5 é um alquilo (C_1-C_4) linear ou ramificado, de preferência metilo; e

A é tal como definido acima.

Um terceiro grupo de compostos mais preferidos é aquele em que:

R_1 e R_2 são tais como definidos acima;

Z é CR_4R_5 , em que R_4 e R_5 são alquilos (C_1-C_4) tanto lineares como ramificados e formam um anel com o átomo de carbono ao qual estão ligados, que possui 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, que possui de preferência 3 átomos de carbono; e

A é tal como definido acima.

Numa das formas de realização preferidas, A é substituído e R_x pode ser um ou mais, podendo ser iguais ou diferentes, e é/são selecionado(s) do grupo que consiste em alquilos (C_1-C_6) lineares ou ramificados, alcenilos (C_2-C_6) lineares ou ramificados, alcinilos (C_2-C_6) lineares ou ramificados, ou OR_7 , em que R_7 é tal como definido acima.

Numa outra forma de realização preferida, A é substituído e R_x pode ser um ou mais, podendo ser iguais ou diferentes e é/são (um) grupo(s) capaz(es) de melhorar a solubilidade aquosa da molécula global, tal como $NR_{10}R_{11}$ ou $HNSO_2R_{13}$, em que R_{10} , R_{11} e R_{13} são tais como definidos acima.

Numa forma de realização particular da invenção, quando A é um anel heteroarilo, o anel é preferencialmente selecionado do grupo que consiste em pirrol, pirazol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, isoxazol, tiazol, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina e pirano, mais preferencialmente piridina.

De acordo com uma forma de realização preferida, a presente invenção fornece os compostos referidos abaixo:

Composto	Nome químico
1	Éster 2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etílico do ácido 2-(4-isobutilfenil)propiónico
2	Éster 2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etílico do ácido fenilacético
3	Éster 2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etílico do ácido 1-fenilciclopropanocarboxílico
4	Éster 2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etílico do ácido 3,4-dimetoxibenzoico
5	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)etílico do ácido (S)-tert-butoxicarbonilaminofenilacético
6	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)etílico do ácido (R)-tert-butoxicarbonilaminofenilacético
7	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)etílico do ácido (S)-aminofenilacético
8	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)etílico do ácido (R)-aminofenilacético
9	Éster 1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)etílico do ácido 2-(4-isobutilfenil)propiónico
11	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)etílico do ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico
12	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)etílico do ácido 2-(4-isobutilfenil)propiónico
13	Éster 2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etílico do ácido 2-(4-isobutilfenil)propiónico
14	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico
15	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 2-(4-isobutilfenil)propiónico
16	Éster 2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etílico do ácido 2-(4-aminofenil)propiónico
17	Éster 2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etílico do ácido 2-(4-metanossulfonilaminofenil)propiónico
25	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 4-(2-piperidin-1-iletoksi)benzoico
26	Éster 1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico

(continuação)

Composto	Nome químico
27	Éster 2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etílico do ácido 4-(2-piperidin-1-il-etoxi)benzoico
28	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido isonicotínico
29	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido nicotínico
30	Éster 1-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 4-(2-imidazol-1-iletóxi)benzoico
31	1-(2-{4-[1-(3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)-etoxicarbonil]-fenoxi}-etil)-1-metil-piperidínio
32	Éster ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 4-(2-morfolin-4-iletóxi)benzoico
33	Éster 2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etílico do ácido 4-difluorometoxi-3-(2-piperidin-1-iletóxi)-benzoico
34	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 2-(6-metoxinaftalen-2-il)-propiónico
35	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 4-(3,4,5-triacetoxi-6-acetoximetiltetrahidropiran-2-iloxi)-benzoico
36	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-(2-piperidin-1-iletóxi)-benzoico
37	Éster 2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etílico do ácido 2-(6-metoxinaftalen-2-il)propiónico
38	Éster 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etílico do ácido 2-(6-metoxinaftalen-2-il)propiónico
39	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)etílico do ácido 2-(6-metoxinaftalen-2-il)-propiónico
40	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 4-aminobenzoico
41	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 2-(4-aminofenil)propiónico
42	Éster 1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etílico do ácido 4-aminobenzoico
43	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 4-dimetilaminobenzoico
44	Éster mono-[1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico] do ácido tereftálico

(continuação)

Composto	Nome químico
45	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 3-dimetilamino-4-metoxibenzoico
46	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 4-imidazol-1-il-benzoico
47	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 4-dimetilaminometilbenzoico
48	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 1-metil-1H-imidazolo-4-carboxílico
49	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 4-metanossulfonilaminobenzoico
50	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 3-(ciclopropilmetilmetilamino)-4-metoxibenzoico
51	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxil,4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazino-7-carboxílico
52	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 1,2-dimetil-1H-benzoimidazolo-5-carboxílico
53	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido quinolino-3-carboxílico
54	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido (1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropurin-7-il)-acético
55	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido hexadecanoico
56	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido pentanoico
57	
58	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico
59	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 4-(3-ciclopropilmetilureido)benzoico
60	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido quinolino-8-carboxílico
61	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-dimetilaminobenzoico
62	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 4-[3-(2-metoxietil)ureido]benzoico

(continuação)

Composto	Nome químico
63	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazolo-5-carboxílico
64	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 2-(2-fluorobifenil-4-il)-propiónico
65	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)etílico do ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico
66	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico
67	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 2-(6-dimetilaminonaftalen-2-il)-propiónico
68	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 2-(6-dimetilaminonaftalen-2-il)-propiónico
69	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-metanossulfonilaminobenzoico
70	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)etílico do ácido 4-(3,7,12-trihidroxi-10,13-dimetilhexadecahidrociclopenta[a]fenantren-17-il)-pentanoico
71	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 4-(3,7,12-trihidroxi-10,13-dimetilhexadecahidrociclopenta[a]fenantren-17-il)-pentanoico
72	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)etílico do ácido acético
73	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)etílico do ácido fenilacético
74	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)etílico do ácido butírico
75	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxidifluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)etílico do ácido 4-fenilbutírico
76	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 4-[3-(2-dimetilaminoetil)ureido]benzoico
77	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 6-dimetilaminonaftaleno-2-carboxílico
78	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)etílico do ácido acetoxifenilacético
79	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 1-(3-metanossulfonilamino-4-metoxifenil)ciclopropanocarboxílico

(continuação)

Composto	Nome químico
80	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 1-[3-(ciclopropilmetilmetilamino)-4-metoxifenil]ciclopropanocarboxílico
81	Éster 1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)etílico do ácido oxibenzoico
82	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)etílico do ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxino-6-carboxílico
83	Éster 2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1-(2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-il)etílico do ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico
84	Éster 2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1-(2,3-dihidrobenceno[1,4]dioxin-6-il)etílico do ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico
85	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)etílico do ácido 3,4,5-trietoxibenzoico
86	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)etílico do ácido 4-fluoro-3-metoxibenzoico
87	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)etílico do ácido 1-metoxinaftaleno-2-carboxílico
88	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)etílico do ácido 3,4,5-trifluorobenzoico
89	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 2-(2-fluorobifenil-4-il)-propiónico
90	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 2-oxo-tiazolidino-4-carboxílico
91	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)etílico do ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazino-7-carboxílico
92	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 1-ciclopropilmetil-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazolo-5-carboxílico
93	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 1-(3',4'-dicloro-2-fluorobifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico
94	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 2,3-dihidrobenceno[1,4]dioxino-6-carboxílico
95	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)etílico do ácido 6-dimetilaminonaftaleno-2-carboxílico
96	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 1-ciclopropilmetil-1H-indolo-5-carboxílico

(continuação)

Composto	Nome químico
97	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 4,7,7-trimetil-3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico
98	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 2-benziloxipropiónico
99	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido (3,4-dimetoxifenilsulfanil)-acético
100	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)etílico do ácido 4-metanossulfonilaminobenzoico
101	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)etílico do ácido 4-[9-(4-etilfenoxi)noniloxi]benzoico

Vantajosamente, os compostos da invenção são caracterizados por uma seletividade para a LPDE4 superior à seletividade para a HPDE4, tal como se obtém pela determinação das suas IC_{50} .

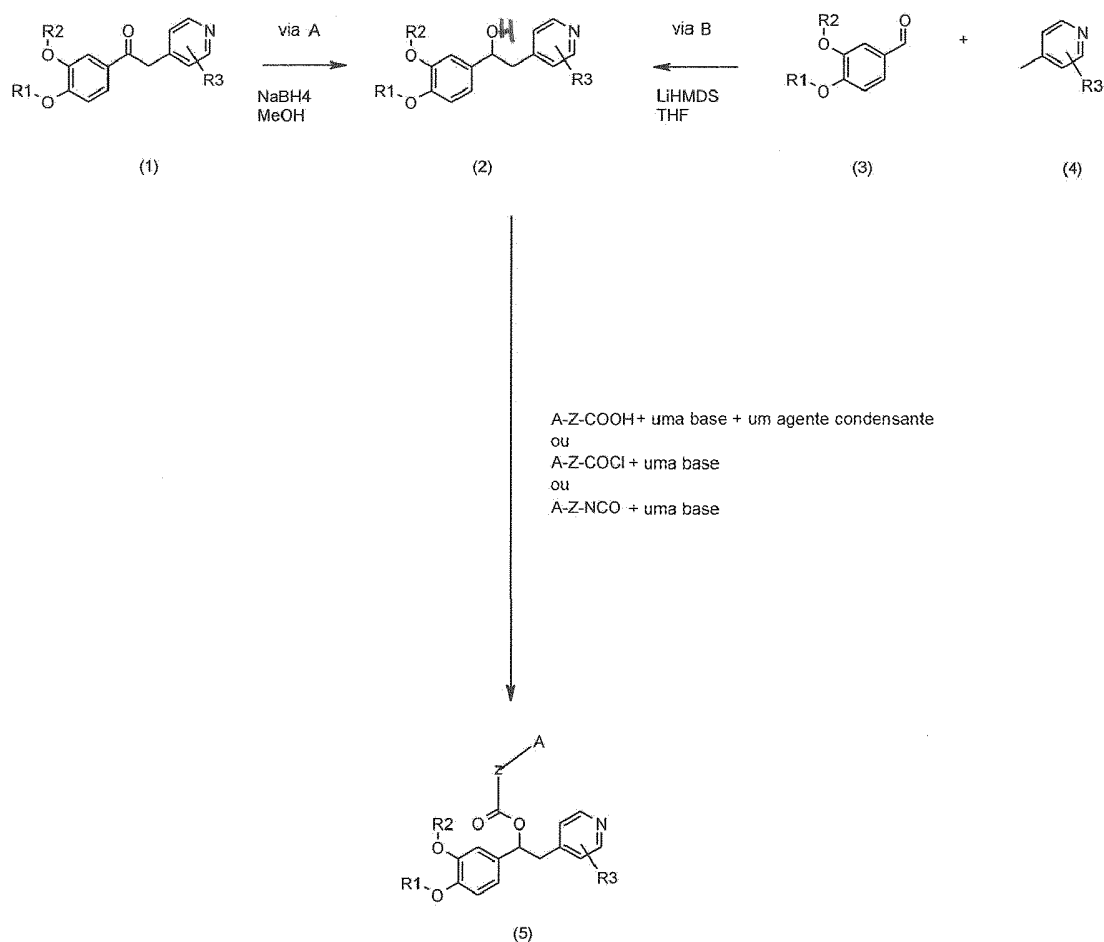
No caso da LPDE4, a IC_{50} é a concentração molar do composto-teste que produz 50% de inibição do desaparecimento da cAMP, avaliada tal como descrito em Cortijo J. *et al.*, *Br. J. Pharmacol.* 1993, 108: 562-568, ao passo que no caso da HPDE4, a IC_{50} é a concentração molar do composto-teste que produz 50% de inibição da ligação ao $[H^3]$ rolipram, avaliada tal como descrito em Duplantier A. J. *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1996; 39: 120-125.

Preferencialmente, a razão da IC_{50} HPDE4/LPDE4 para os compostos da invenção é superior a 5, de preferência superior a 10, mais de preferência superior a 20, e ainda mais de preferência superior a 100.

Os compostos de fórmula geral (I) podem ser preparados convencionalmente de acordo com métodos divulgados na técnica. Alguns dos processos que podem ser utilizados são

descritos abaixo e relatados no Esquema, e não devem ser vistos como limitativos do âmbito dos métodos sintéticos disponíveis para a preparação dos compostos da invenção.

Esquema



Por exemplo, de acordo com uma forma de realização particular da presente invenção (esquema), os compostos de fórmula geral (5) podem ser preparados de acordo com um processo que inclui as seguintes etapas:

1ª etapa - Redução de um derivado da etanona de fórmula geral (1) para dar um derivado de um álcool de fórmula geral (2) (via A).

A reação pode ser levada a cabo usando borohidreto de sódio (NaBH_4) num solvente tal como o metanol, à temperatura ambiente sob atmosfera de azoto.

2^a etapa - Adição de um ácido apropriado de fórmula AZCOOH a uma solução do derivado do álcool de fórmula geral (2), para dar um composto de fórmula geral (5).

A reação é levada a cabo na presença de uma base forte apropriada tal como a diisopropilamida de lítio (LDA), NaH , dimetilaminopiridina (DMAP), e na presença de um agente condensante tal como Cloridrato de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida (EDC) e N-hidroxibenzotriazol (HOBT), num solvente tal como o diclorometano sob atmosfera de azoto. Podem ser utilizados outros solventes tais como a dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), clorofórmio, dioxano e qualquer outro solvente aprótico conhecido dos peritos na técnica. Numa forma de realização particular, a reação também pode ser levada a cabo na ausência de solventes.

No caso do ácido carboxílico A-Z-COOH possuir grupos reativos como grupos hidroxilo, carboxilo, tio ou amino, eles podem necessitar de ser protegidos com grupos protetores tais como *t*-butoxicarbonilo, benzilo, benziloxicarbonilo, metilo, trimetilsililo e semelhantes, e, numa determinada etapa da síntese, desprotegidos para se obter novamente o grupo reativo livre; o grupo desprotegido pode de seguida ser reagido com reagentes apropriados como agentes alquilantes, acilantes, sulfonilantes ou similares.

A proteção e desproteção de grupos funcionais é descrita em

"Protective Groups in Organic Chemistry" 3ª edição, T. W. Greene e P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1999), e em "Protecting Groups", P. J. Kocienski, Georg Thieme Verlag (1994).

Os compostos de fórmula geral (5) também podem ser preparados pela adição de um cloreto de acilo adequado de fórmula geral A-Z-COCl ou de um isocianato adequado de fórmula geral A-Z-NCO a uma solução do derivado do álcool de fórmula geral (2), com uma base apropriada, numa quantidade estequiométrica ou catalítica, de acordo com procedimentos bem conhecidos do perito da técnica.

O derivado do álcool de fórmula geral (2) pode alternativamente ser preparado fazendo reagir um derivado do benzaldeído de fórmula (3) com um derivado da metilpiridina de fórmula (4) (via B), usando bis-(trimetilsilil)-amida de lítio (LiHMDS) ou bases fortes semelhantes e um solvente tal como tetrahydrofurano (THF) ou outros solventes apróticos.

Os intermediários de fórmula geral (3) e (4) estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com métodos disponíveis na literatura e bem conhecidos do perito na técnica.

Os N-óxidos no anel 2-piridinilo dos compostos de fórmula geral (5) podem ser preparados de acordo com métodos disponíveis na literatura e bem conhecidos do perito na técnica. Por exemplo, eles podem ser preparados dissolvendo o composto de fórmula geral (5) em CH₂Cl₂ ou CHCl₃, adicionando-se de seguida um agente oxidante tal como o ácido *m*-cloroperbenzoico (mCPBA) à solução resultante. Outros agentes oxidantes que podem ser usados são o peróxido de

hidrogénio, o ácido perbenzoico e o ácido peracético.

Para os compostos em que A é um anel substituído com um grupo funcional sensível à oxidação, os correspondentes N-óxidos são alternativamente preparados levando a cabo a etapa de oxidação antes da 2^a etapa da via A.

A presente invenção fornece também composições farmacêuticas de compostos de fórmula geral (I) misturados com um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis, por exemplo como os descritos em "Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook", Ed. XVII, Mack Pub., N.I., E.U.A.

A administração dos compostos da presente invenção pode ser conseguida de acordo com as necessidades do paciente, por exemplo, oralmente, nasalmente, parenteralmente (subcutaneamente, intravenosamente, intramuscularmente, intrasternalmente e por infusão), por inalação, retalmente, vaginalmente, topicamente, localmente, transdermicamente, e por administração ocular. Podem ser usadas várias formas de dosagem oral sólida para administrar os compostos da invenção, incluindo formas sólidas tais como comprimidos, cápsulas de gel, cápsulas, comprimidos ovais, grânulos, pastilhas e pós a granel. Os compostos da presente invenção podem ser administrados isoladamente ou combinados com vários veículos, diluentes (tais como sacarose, manitol, lactose, amidos) e excipientes farmacêuticamente aceitáveis conhecidos na técnica, incluindo mas não limitados a agentes de suspensão, agentes solubilizantes, agentes tamponantes, aglomerantes, desintegrantes, conservantes, corantes, aromatizantes, lubrificantes e outros semelhantes. As cápsulas de libertação ao longo do tempo, comprimidos e géis, são também vantajosos na administração dos compostos da

presente invenção.

Também podem ser usadas várias formas de dosagem oral líquida para administrar os compostos da invenção, incluindo soluções aquosas e não aquosas, emulsões, suspensões, xaropes, e elixires. Tais formas de dosagem podem também conter diluentes inertes apropriados conhecidos na técnica tais como água e excipientes adequados conhecidos na técnica tais como conservantes, agentes molhantes, adoçantes, aromatizantes, bem como agentes para emulsionar e/ou suspender os compostos da invenção. Os compostos da presente invenção podem ser injetados, por exemplo, intravenosamente, na forma de uma solução isotónica estéril. Também são possíveis outras preparações.

Os supositórios para administração retal dos compostos da presente invenção podem ser preparados misturando o composto com um excipiente apropriado tal como manteiga de cacau, salicilatos e polietilenoglicóis.

As formulações para administração vaginal podem estar na forma de creme, gel, pasta, espuma, ou de fórmula para pulverização contendo, para além do princípio ativo, veículos adequados tais como os conhecidos na técnica.

Para administração tópica, a composição farmacêutica pode estar na forma de cremes, pomadas, linimentos, loções, emulsões, suspensões, géis, soluções, pastas, pós, aerossóis, e gotas adequadas para administração à pele, vista, ouvidos ou nariz. A administração tópica também pode envolver a administração transdérmica através de meios tais como emplastros transdérmicos.

Para o tratamento das doenças do trato respiratório, os compostos de acordo com a invenção são preferencialmente administrados por inalação.

As preparações inaláveis incluem pós inaláveis, aerossóis dosificadores contendo propulsores ou formulações inaláveis isentas de propulsores.

Para administração como pó seco, podem ser utilizados inaladores de dose simples ou múltipla conhecidos do estado da técnica. Nesse caso, o pó pode ser enchido em gelatina, plástico ou outras cápsulas, cartuchos ou embalagens blister, ou num reservatório.

Um diluente ou veículo, geralmente não tóxico e quimicamente inerte para com os compostos da invenção, p. ex. lactose ou qualquer outro aditivo adequado para melhorar a fração respirável, pode ser adicionado aos compostos pulverizados da invenção.

Os aerossóis para inalação compreendendo gás propulsor como hidrofluoroalcanos podem conter os compostos da invenção em solução ou na forma dispersa. As formulações conduzidas por propulsores também podem conter outros ingredientes tais como cossolventes, estabilizadores e, opcionalmente, outros excipientes.

As formulações inaláveis isentas de propulsores que compreendem os compostos da invenção podem estar na forma de soluções ou suspensões num meio aquoso, alcoólico ou hidroalcoólico, e podem ser administradas por nebulizadores a jato ou ultrassónicos conhecidos no estado da técnica, ou por meio de nebulizadores de névoa suave tais como o

Respimat®.

Os compostos da invenção podem ser administrados como o único agente ativo, ou em combinação com outros princípios ativos farmacêuticos incluindo os presentemente utilizados no tratamento de transtornos respiratórios, p. ex. agonistas beta-2, corticosteroides e agentes anticolinérgicos ou antimuscarínicos.

As dosagens dos compostos da presente invenção dependem de uma variedade de fatores, incluindo a doença particular a ser tratada, a gravidade dos sintomas, a via de administração, a frequência do intervalo de dosagem, o composto particular utilizado, a eficácia, o perfil toxicológico, e o perfil farmacocinético do composto.

Vantajosamente, os compostos de fórmula geral (I) podem ser administrados por exemplo a uma dosagem compreendida entre 0,001 e 1000 mg/dia, preferencialmente entre 0,1 e 500 mg/dia.

Quando são administrados por via de inalação, a dosagem dos compostos de fórmula geral (I) está vantajosamente compreendida entre 0,01 e 20 mg/dia, preferencialmente entre 0,1 e 10 mg/dia.

De preferência, os compostos de fórmula geral (I), isoladamente ou combinados com outros princípios ativos, podem ser administrados para a prevenção e/ou tratamento de qualquer doença respiratória obstrutiva tal como a asma, bronquite crônica e doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD).

No entanto, os compostos de fórmula geral (I) podem ser administrados para a prevenção e/ou tratamento de qualquer doença em que a inibição da PDE4 seja necessária. As referidas doenças incluem: estados patológicos alérgicos tais como dermatite atópica, urticária, rinite alérgica, conjuntivite alérgica, conjuntivite vernal, granuloma eosinofílico, psoríase, artrite inflamatória, artrite reumatoide, choque séptico, colite ulcerativa, doença de Crohn, lesão de reperfusão do miocárdio e do cérebro, glomerulonefrite crónica, choque endotóxico, fibrose quística, reestenose arterial, aterosclerose, queratose, espondilite reumatoide, osteoartrite, pirexia, diabetes *mellitus*, pneumoconiose, eczema de contato tóxico e alérgico, eczema atópico, eczema seborreico, líquen simples, queimaduras solares, prurido na área anogenital, alopecia areata, cicatrizes hipertróficas, lúpus eritematoso discoide, lúpus eritematoso sistémico, piodertrias foliculares e de grande área, acne endógeno e exógeno, acne rosácea, doença de Behcet, nefrite púrpura anafilactoide, doença inflamatória do intestino, leucemia, esclerose múltipla, doenças gastrointestinais, doenças autoimunes e outras semelhantes.

Elas incluem também transtornos neurológicos e psiquiátricos tais como a doença de Alzheimer, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica (ALS), atrofia de sistemas múltiplos (MSA), esquizofrenia, doença de Parkinson, doença de Huntington, doença de Pick, depressão, acidente vascular cerebral, e lesão da medula espinal.

A presente invenção vai agora ser adicionalmente descrita por meio dos exemplos não limitativos que se seguem.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1**Preparação da 3,5-dicloro-4-metilpiridina (Intermediário (4) do esquema)**

Dissolveu-se diisopropilamina (70 mL, 500 mmol) em tetrahidrofurano (THF) seco (500 mL), arrefeceu-se a solução a -10 °C e adicionou-se gota-a-gota butil-lítio (2,5 N em hexano, 210 mL, 525 mmol) sob agitação. Depois de 30 minutos, a solução foi arrefecida a -20 °C e adicionou-se gota-a-gota 3,5-dicloropiridina (66,6 g, 450 mmol) em tetrahidrofurano (200 mL). A solução foi agitada a -10 °C durante 30 minutos, arrefecida a -70 °C e adicionada gota-a-gota a iodometano (50 mL, 1,6 mol) em tetrahidrofurano (100 mL). A mistura reacional foi deixada a aquecer até à temperatura ambiente, inativada com água (100 mL) e extraída com éter dietílico (3 x 100 mL); as fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio (5 g) e evaporadas à secura. O produto impuro foi cristalizado duas vezes de etanol aquoso e de seguida de hexano, para dar 3,5-dicloro-4-metilpiridina (49,9 g, 306 mmol, 68 % de rendimento) como um sólido branco.

MS/ESI⁺ 162-164-166 m/z [MH]⁺.

EXEMPLO 2**Preparação da 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)-etanona (Intermediário (1) do esquema)**

Uma solução de 3,5-dicloro-4-metil-piridina (2,06 g, 12,7 mmol) em tetrahidrofurano seco (30 mL) foi arrefecida a -78 °C, de seguida adicionou-se gota-a-gota uma solução 1,8 M

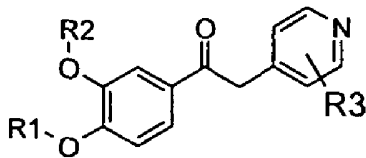
de diisopropilamida de lítio em tetrahydrofurano (7,4 mL, 13,3 mmol) sob agitação, mantendo-se a temperatura abaixo de -70 °C. A solução resultante foi agitada durante 30 min., depois juntou-se gota-a-gota uma solução de cloreto de 3,4-dimetoxi-benzoílo (2,55 g, 12,7 mmol) em tetrahydrofurano seco (20 mL) mantendo-se a temperatura abaixo de -70 °C. Depois de agitar durante 15 min., adicionou-se gelo (20 g), seguido de mais 500 mL de água. A mistura foi extraída com acetato de etilo (2 x 50 mL), as fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio e evaporadas sob pressão reduzida para dar um óleo que foi purificado por cromatografia *flash* (Eluente: acetato de etilo/éter de petróleo de 10/90 a 30/70 v:v).

Obtiveram-se 2,1 gramas (6,4 mmol, 52% de rendimento) do composto em epígrafe como um sólido branco.

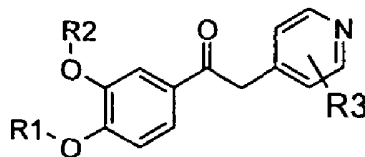
MS/ESI⁺ 326-328-330 m/z [MH]⁺; RMN de ¹H (CDCl₃ calibrado a 7,26 ppm) 3,91 e 3,95 (2s, 6H), 4,62 (s, 2H), 6,91-6,95 (d, 1H), 7,53-7,54 (d, 1H), 7,67-7,75 (dd, 1H), 8,49 (s, 2H).

Os intermediários que se seguem foram preparados usando a referida via, com solventes apropriados:

Tabela 1

				
Intermediário	R ₁	R ₂	R ₃	Dados analíticos
1	Me	ciclopentilo	3,5-dicloro	MS/ESI ⁺ 326-328-330 [MH] ⁺
1a	Me	ciclopropilmetilo	3,5-dicloro	MS/ESI ⁺ 366-368-370 [MH] ⁺

(continuação)



Intermediário	R ₁	R ₂	R ₃	Dados analíticos
1b	difluorometilo	ciclopropilmetilo	3,5-dicloro	MS/ESI ⁺ 402-404-406 [MH] ⁺
1c	difluorometilo	difluorometilo	3,5-dicloro	MS/ESI ⁺ 398-400-402 [MH] ⁺
1d	difluorometilo	Me	3,5-dicloro	MS/ESI ⁺ 362-366-368 [MH] ⁺
1e	difluorometilo	ciclopentilo	3,5-dicloro	MS/ESI ⁺ 416-418-420 [MH] ⁺

EXEMPLO 3

Preparação do 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etanol (Intermediário (2) do esquema)

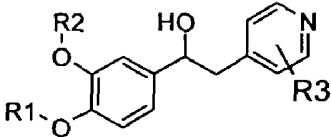
Via A

Adiciona-se borohidreto de sódio, NaBH₄ (45,2 mg, 2,5 eq.) a uma suspensão de 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etanona (150 mg, 1 eq.) em CH₃OH (5 mL), à temperatura ambiente sob atmosfera de azoto. A mistura é agitada à temperatura ambiente durante a noite, de seguida a reação é inativada com água e extraída com EtOAc. A fase orgânica é seca com Na₂SO₄ e o solvente evaporado. O produto impuro é purificado por cromatografia *flash* em sílica-gel com eluição com gradiente de éter de petróleo/EtOAc 9/1 v/v até éter de petróleo/EtOAc 7/3 v/v, para se obter 75 mg do composto em epígrafe (50% de rendimento).

MS/ESI⁺ 328-330-332 [MH]⁺

Os intermediários que se seguem foram preparados usando a referida via, com solventes apropriados:

Tabela 2

				
Intermediário	R ₁	R ₂	R ₃	Dados analíticos
2	Me	ciclopentilo	3,5-dicloro	MS/ESI ⁺ 328-330-332 [MH] ⁺
2a	Me	ciclopropilmetilo	3,5-dicloro	MS/ESI ⁺ 368-370-372 [MH] ⁺
2b	difluorometilo	ciclopropilmetilo	3,5-dicloro	MS/ESI ⁺ 404-406-408 [MH] ⁺
2c	difluorometilo	difluorometilo	3,5-dicloro	MS/ESI ⁺ 400-402-404 [MH] ⁺
2d	difluorometilo	Me	3,5-dicloro	MS/ESI ⁺ 364-368-370 [MH] ⁺

EXEMPLO 4

Preparação do 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etanol (Intermediário (2) do esquema)

Via B

Dissolve-se 3,5-dicloro-4-metilpiridina (500 mg, 1 eq.) em THF seco (2 mL) sob atmosfera de azoto a -60 °C. Adiciona-se gota-a-gota LiN(TMS)₂ (1,0 M em THF, 3,38 mL, 1,1 eq.) por meio de uma seringa, mantendo-se a temperatura abaixo de -55 °C. A mistura torna-se amarela e é agitada a -60 °C durante cerca de 30 minutos. De seguida, adiciona-se gota-a-gota uma solução de 3,4-dimetoxibenzaldeído (513 mg, 1 eq.) em THF seco (2 mL) com uma seringa, mantendo-se a temperatura abaixo de -55 °C. Depois da adição, a mistura é lentamente aquecida até à temperatura ambiente e agitada à temperatura ambiente

durante cerca de 2 h. Depois ela é inativada com água e extraída com EtOAc. A fase orgânica é seca com Na₂SO₄ e o solvente evaporado. O produto impuro é triturado com Et₂O e filtrado, para se obter 741 mg do composto em epígrafe como um sólido branco (73% de rendimento). MS/ESI⁺ 328-330-332 [MH]⁺

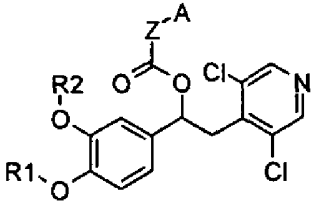
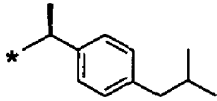
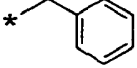
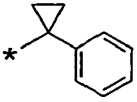
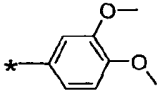
EXEMPLO 5

Preparação do éster 2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etílico do ácido (S)-2-(4-isobutilfenil)propiónico (composto 1)

Adiciona-se cloridrato de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida (EDC.HCl) (345 mg, 3 eq.) a uma solução de 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etanol (200 mg, 1 eq.), ácido (S)-2-(4-isobutilfenil)-propiónico (148 mg, 1,2 eq.) e 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (37 mg, 0,5 eq.) em CH₂Cl₂ seco (8 mL), à temperatura ambiente sob atmosfera de azoto. A mistura é agitada à temperatura ambiente durante a noite, e é depois tratada com uma solução saturada de NH₄Cl (20 mL) e extraída com EtOAc (2x20 mL). As fases orgânicas combinadas são secas com Na₂SO₄ e o solvente evaporado. O produto impuro é purificado por cromatografia *flash* em sílica-gel com eluição com gradiente de éter de petróleo/EtOAc 9/1 v/v até éter de petróleo/EtOAc 7/3 v/v, para dar origem a 259 mg do composto puro.

Os compostos que se seguem foram preparados usando a referida via, com reagentes apropriados:

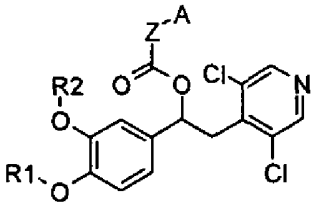
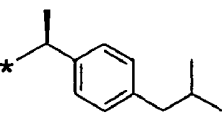
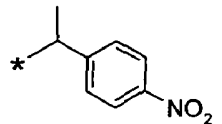
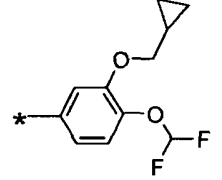
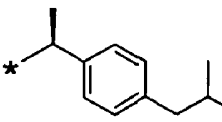
Tabela 3

				
Composto	R ₁	R ₂	Z-A	Dados analíticos
1	Me	Me		MS/ESI ⁺ 516-518-520 [MH] ⁺ ; RMN de ¹ H (CDCl ₃ calibrado a 7,26 ppm, mistura de diast.) δ: 8,47 e 8,31 (s*, 1H); 7,05 (m*, 4H); 6,96-6,63 (m*, 3H); 6,10 (m*, 1H); 3,89 e 3,86 (s*, 3H); 3,86 e 3,70 (s*, 3H); 3,69-3,49 (m*, 2H); 3,24 (m*, 1H); 2,48 e 2,46 (d*, 2H); 1,88 (m*, 1H); 1,39 (d*, 3H); 0,94 e 0,92 (d*, 3H).
2	Me	Me		MS/ESI ⁺ 446-448-450 [MH] ⁺ ; RMN de ¹ H (CDCl ₃ calibrado a 7,26 ppm) δ: 8,42 (s*, 2H); 7,26 (m*, 3H); 7,17 (m*, 2H); 6,89 (dd*, 1H); 6,82 (d*, 1H); 6,79 (d*, 1H); 6,14 (dd*, 1H); 3,89 (s*, 3H); 3,80 (s*, 3H); 3,61 (dd*, 1H); 3,58 e 3,55 (ABq, 2H); 3,29 (dd*, 1H).
3	Me	Me		MS/ESI ⁺ 472-474-476 [MH] ⁺ ; RMN de ¹ H (CDCl ₃ calibrado a 7,26 ppm) δ: 8,45 (s*, 2H); 7,34-7,26 (m*, 5H); 6,79 (m*, 2H); 6,68 (m*, 1H); 6,15 (dd*, 1H); 3,89 (s*, 3H); 3,80 (s*, 3H); 3,49 (dd*, 1H); 3,15 (dd*, 1H); 1,54 (m*, 1H); 1,43 (m*, 1H); 1,22 (m*, 1H); 1,10 (m*, 1H).
4	Me	Me		MS/ESI ⁺ 492-494-496 [MH] ⁺ ; RMN de ¹ H (CDCl ₃ calibrado a 7,26 ppm) δ: 8,47 (s*, 1H); 7,72 (dd*, 1H); 7,54 (d*, 1H); 7,04 (dd*, 1H); 7,01 (d*, 1H); 6,89 (d*, 1H); 6,88 (d*, 1H); 6,34 (dd*, 1H); 3,95 (s*, 3H); 3,93 (s*, 3H); 3,91 (s*, 3H); 3,89 (s*, 3H); 3,82 (dd*, 1H); 3,41 (dd*, 1H).

(continuação)

Composto	R ₁	R ₂	Z-A	Dados analíticos
5	CHF ₂	ciclopropilmetilo		MS/ESI ⁺ 637-639-641 [MH] ⁺ ; RMN de ¹ H (CDCl ₃ calibrado a 7,26 ppm) δ: 8,21 (s*, 2H), 7,36-7,22 (m*, 3H), 7,16 (m*, 3H), 7,00 (m*, 2H), 6,65 (dd*, 1H), 6,09 (dd*, 1H), 5,31 (br* s*, 2H), 3,93 (d*, 2H), 3,54 (dd*, 1H), 3,17 (dd*, 1H), 1,40 (s*, 9H), 1,30 (m*, 1H); 0,68 (m*, 2H), 0,42 (m*, 2H).
6	CHF ₂	ciclopropilmetilo		MS/ESI ⁺ 637-639-641 [MH] ⁺ ; RMN de ¹ H (CDCl ₃ calibrado a 7,26 ppm) δ: 8,21 (s*, 2H), 7,36-7,22 (m*, 3H), 7,16 (m*, 3H), 7,00 (m*, 2H), 6,65 (dd*, 1H), 6,09 (dd*, 1H), 5,31 (br* s*, 2H), 3,93 (d*, 2H), 3,54 (dd*, 1H), 3,17 (dd*, 1H), 1,40 (s*, 9H), 1,30 (m*, 1H); 0,68 (m*, 2H), 0,42 (m*, 2H).
7	CHF ₂	ciclopropilmetilo		MS/ESI ⁺ 537-539-541 [MH] ⁺ ; RMN de ¹ H (CDCl ₃ calibrado a 7,26 ppm, mistura de diast.) δ: 8,49 e 8,19 (s* 2H); 7,40-7,22 (m*, 3H); 7,17 (m*, 2H); 6,97 (m*, 2H); 6,63 e 6,57 (dd*, 1H); 6,53 (m*, 1H); 6,08 e 6,04 (dd*, 1H); 3,90 (d*, 2H); 3,64-3,44 (m*, 2H); 3,24 e 3,13 (dd*, 1H); 1,22 (m*, 1H); 0,66 (m*, 2H); 0,36 (m*, 2H).
8	CHF ₂	ciclopropilmetilo		MS/ESI ⁺ 537-539-541 [MH] ⁺ ; RMN de ¹ H (CDCl ₃ calibrado a 7,26 ppm) δ: 8,25 (s*, 2 H), 7,35-7,22 (m*, 3 H), 7,18 (m*, 3H), 6,99 (dd*, 1H), 6,94 (d*, 1H), 6,64 (dd*, 1H), 6,10 (dd*, 1H), 4,52 (s*, 1H), 3,87 (m*, 2H), 3,55 (dd*, 1H), 3,13 (dd*, 1H), 1,74 (br* s*, 2 H), 1,30 (m*, 1H), 0,69 (m*, 2H), 0,40 (m*, 2H)

(continuação)

				
Composto	R ₁	R ₂	Z-A	Dados analíticos
9	Me	ciclopentilo		MS/ESI ⁺ 570-572-574 [MH] ⁺ ; RMN de ¹ H (CDCl ₃ calibrado a 7,26 ppm) δ: 8,46 (s*, 2H), 7,04 (m*, 4H), 6,72 (d*, 1H), 6,71 (d*, 1H), 6,67 (dd*, 1H), 6,06 (dd*, 1H), 4,60 (m*, 1H), 3,82 (s*, 3H), 3,65 (q*, 1H), 3,56 (dd*, 1H), 3,26 (dd*, 1H), 2,45 (d*, 2H), 1,95-1,75 (m*, 7H), 1,70-1,54 (m*, 2H), 1,39 (d*, 3H), 0,91 (d*, 6H) e 8,30 (s*, 2H), 7,04 (m*, 4H), 6,89 (dd*, 1H), 6,88 (d*, 1H), 6,82 (d*, 1H), 6,10 (dd*, 1H), 4,75 (m*, 1H), 3,85 (s*, 3H), 3,63 (q*, 1H), 3,56 (dd*, 1H), 3,19 (dd*, 1H), 2,47 (d*, 2H), 1,95-1,75 (m*, 7H), 1,70-1,54 (m*, 2H), 1,38 (d*, 3H), 0,93 (d*, 6H).
10	Me	Me		MS/ESI ⁺ 505-507-509 [MH] ⁺
11	CHF ₂	ciclopropilmetilo		MS/ESI ⁺ 644-646-648 [MH] ⁺ ; RMN de ¹ H (CDCl ₃ calibrado a 7,26 ppm): 8,48 (s*, 2H); 7,66 (dd*, 1H); 7,58 (d*, 1H); 7,21 (d*, 1H); 7,19 (d*, 1H); 7,08 (dd*, 1H); 7,04 (dd*, 1H); 6,72 (dd*, 1H); 6,63 (dd*, 1H); 6,30 (dd*, 1H); 3,92 (d*, 2H); 3,90 (d*, 2H); 3,73 (dd*, 1H); 3,39 (dd*, 1H); 1,29 (m*, 2H); 0,68 (m*, 4H); 0,38 (m*, 4H).
12	CHF ₂	ciclopropilmetilo		MS/ESI ⁺ 593-595-597 [MH] ⁺

EXEMPLO 6

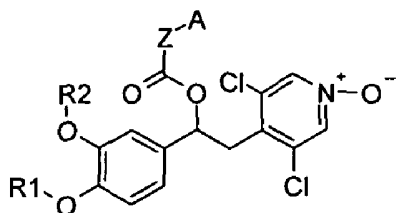
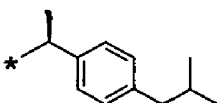
Preparação do éster 2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)-1-(3,4-

dimetoxifenil)etílico do ácido (S)-2-(4-isobutilfenil)propiónico (composto 13)

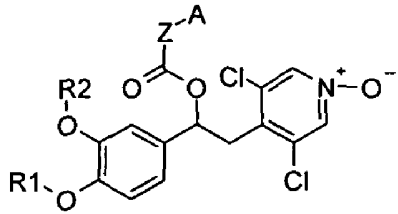
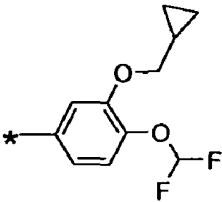
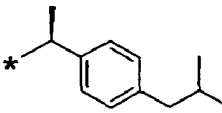
O Composto 1 (51,5 mg, 0,1 mmoles) é dissolvido em CH_2Cl_2 (1 mL). Adiciona-se ácido *m*-cloroperbenzoico (mCPBA, 15 mg, 0,12 mmoles) e a solução resultante é agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura é então diluída com CH_2Cl_2 (5 mL) e extraída com NaOH 1 N (5 mL). A fase orgânica é seca com Na_2SO_4 e o solvente evaporado. O produto impuro é purificado por HPLC preparativa para dar origem a 37 mg do composto em epígrafe.

Os compostos que se seguem foram preparados seguindo a mesma via, utilizando-se reagentes apropriados:

Tabela 4

				
Composto	R ₁	R ₂	Z-A	Dados analíticos
13	Me	Me		MS/ESI ⁺ 532-534-536 [MH] ⁺ ; RMN de ¹ H (CDCl ₃ (CDCl ₃ calibrado a 7,26 ppm, mistura de diast.), δ: 8,11 e 7,89 (s*, 2H), 6,97-7,10 (m*, 4H), 6,79- 6,94 e 6,53-6,76 (m*, 3H), 5,96 e 6,05 (dd*, 1H), 3,82 e 3,82 (s*, 3H), 3,67 e 3,82 (s*, 3H), 3,60 (m*, 1H), 3,41 e 3,46 (dd*, 1H), 3,08 e 3,17 (dd*, 1H), 2,43 e 2,49 (d*, 2H), 1,74-1,93 (m*, 1H), 1,36 e 1,39 (d*, 3H), 0,88 e 0,90 (d*, 6H)

(continuação)

				
Composto	R ₁	R ₂	Z-A	Dados analíticos
14	CHF ₂	ciclopropilmetilo		MS/ESI ⁺ 660-662-664 [MH] ⁺ ; RMN de ¹ H (CDCl ₃ calibrado a 7,26 ppm): 8,25 (s*, 2H), 7,65 (dd*, 1H), 7,57 (d*, 1H), 7,22 (d*, 1H), 7,21 (d*, 1H), 7,01-7,10 (m*, 2H), 6,73 (t*, 1H), 6,63 (t*, 1H), 6,29 (dd*, 1H), 3,92 (d*, 2H), 3,91 (d*, 2H), 3,73 (dd*, 1H), 3,36 (dd*, 1H), 1,18-1,43 (m*, 2H), 0,56-0,77 (m*, 4H), 0,23-0,50 (m*, 4H)
15	CHF ₂	ciclopropilmetilo		MS/ESI ⁺ 609-611-613 [MH] ⁺

Os compostos que se seguem foram preparados de forma análoga aos métodos já descritos em Exemplos anteriores, com seleção apropriada dos reagentes, e de acordo com a síntese geral anteriormente descrita:

Composto	Nome químico
26	Éster 1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico
27	Éster 2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etílico do ácido 4-(2-piperidin-1-il-etoxi)benzoico
28	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido isonicotínico
29	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido nicotínico
30	Éster 1-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 4-(2-imidazol-1-iletóxi)benzoico
31	1-(2-(4-[1-(3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)-etoxicarbonil]-fenoxi)-etil)-1-metilpiperidínio

(continuação)

Composto	Nome químico
32	Éster ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 4-(2-morfolin-4-iletóxi)benzoico
33	Éster 2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etílico do ácido 4-difluorometoxi-3-(2-piperidin-1-iletóxi)-benzoico
34	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 2-(6-metoxinaftalen-2-il)-propiónico
35	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 4-(3,4,5-triacetoxi-6-acetoximetiltetrahidropiran-2-iloxi)-benzoico
36	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-(2-piperidin-1-iletóxi)-benzoico
37	Éster 2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etílico do ácido 2-(6-metoxinaftalen-2-il)propiónico
38	Éster 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etílico do ácido 2-(6-metoxinaftalen-2-il)propiónico
39	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)2-(3,5-dicloropiridin-4-il)etílico do ácido 2-(6-metoxinaftalen-2-il)-propiónico
40	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 4-aminobenzoico
41	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 2-(4-aminofenil)propiónico
42	Éster 1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etílico do ácido 4-aminobenzoico
43	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 4-dimetilaminobenzoico
44	Éster mono-[1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico] do ácido tereftálico
45	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 3-dimetilamino-4-metoxibenzoico
46	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 4-imidazol-1-il-benzoico
47	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 4-dimetilaminometilbenzoico
48	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 1-metil-1H-imidazolo-4-carboxílico

(continuação)

Composto	Nome químico
49	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 4-metanossulfonilaminobenzoico
50	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 3-(ciclopropilmetilmetilamino)-4-metoxibenzoico
51	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxil,4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazino-7-carboxílico
52	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 1,2-dimetil-1H-benzoimidazolo-5-carboxílico
53	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido quinolino-3-carboxílico
54	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido (1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropurin-7-il)-acético
55	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido hexadecanoico
56	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido pentanoico
58	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico
59	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 4-(3-ciclopropilmetilureido)benzoico
60	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido quinolino-8-carboxílico
61	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-dimetilaminobenzoico
62	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 4-[3-(2-metoxietil)ureido]benzoico
63	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazolo-5-carboxílico
64	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 2-(2-fluorobifenil-4-il)-propiónico
65	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)etílico do ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico

(continuação)

Composto	Nome químico
66	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico
67	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 2-(6-dimetilaminonaftalen-2-il)-propiónico
68	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 2-(6-dimetilaminonaftalen-2-il)-propiónico
69	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-metanossulfonilaminobenzoico
70	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 4-(3,7,12-trihidroxi-10,13-dimetilhexadecahidrociclopenta[a]fenantren-17-il)-pentanoico
71	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 4-(3,7,12-trihidroxi-10,13-dimetilhexadecahidrociclopenta[a]fenantren-17-il)-pentanoico
72	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)etílico do ácido acético
73	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)etílico do ácido fenilacético
74	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)etílico do ácido butírico
75	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)etílico do ácido 4-fenilbutírico
76	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 4-[3-(2-dimetilaminoetil)ureido]benzoico
77	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 6-dimetilaminonaftaleno-2-carboxílico
78	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)etílico do ácido acetoxifenilacético
79	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 1-(3-metanossulfonilamino-4-metoxifenil)ciclopropanocarboxílico
80	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 1-[3-(ciclopropilmetilmetilamino)-4-metoxifenil]ciclopropanocarboxílico
81	Éster 1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)etílico do ácido oxibenzoico

(continuação)

Composto	Nome químico
82	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)etílico do ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxino-6-carboxílico
83	Éster 2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1-(2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-il)etílico do ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico
84	Éster 2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)etílico do ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico
85	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)etílico do ácido 3,4,5-trietoxibenzoico
86	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)etílico do ácido 4-fluoro-3-metoxibenzoico
87	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)etílico do ácido 1-metoxinaftaleno-2-carboxílico
88	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)etílico do ácido 3,4,5-trifluorobenzoico
89	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 2-(2-fluorobifenil-4-il)-propiónico
90	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 2-oxo-tiazolidino-4-carboxílico
91	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)etílico do ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazino-7-carboxílico
92	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 1-ciclopropilmetil-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazolo-5-carboxílico
93	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 1-(3',4'-dicloro-2-fluorobifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico
94	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxino-6-carboxílico
95	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)etílico do ácido 6-dimetilaminonaftaleno-2-carboxílico
96	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 1-ciclopropilmetil-1H-indolo-5-carboxílico
97	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 4,7,7-trimetil-3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico
98	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 2-benziloxipropiónico

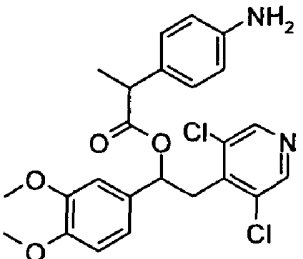
(continuação)

Composto	Nome químico
99	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido (3,4-dimetoxifenilsulfanil)-acético
100	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)etílico do ácido 4-metanossulfonilaminobenzoico
101	Éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)etílico do ácido 4-[9-(4-etilfenoxi)noniloxi]benzoico

EXEMPLO 7**Preparação do éster 2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etílico do ácido 2-(4-aminofenil)propiónico (composto 16)**

O Composto 10 (50 mg, 0,1 mmoles) é dissolvido em dimetilformamida (DMF) (3 mL). Adiciona-se cloreto de estanho ($\text{SnCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$, 113 mg, 0,5 mmoles) e a mistura resultante é agitada à temperatura ambiente durante 17 horas. A mistura é então diluída com água (15 mL) e extraída com Et_2O (2 x 30 mL). A fase orgânica é seca com Na_2SO_4 e o solvente evaporado. O produto impuro é purificado por HPLC preparativa para dar origem a 10 mg do composto em epígrafe.

Tabela 5

Composto	Estrutura	Dados analíticos
16		MS/ESI ⁺ 475-477-479 [MH] ⁺ ; RMN de ¹ H (CDCl ₃ calibrado a 7,26 ppm, mistura de diast.), δ: 8,31 e 8,47 (s*, 2H); 6,58 e 6,90 (m*, 6H); 6,76 (m*, 1H); 6,05 e 6,11 (dd*, 1H); 3,87 e 3,89 (s*, 3H); 3,72 e 3,87 (s*, 3H); 3,58 (m*, 2H); 3,18 e 3,26 (dd*, 1H); 1,33 e 1,34 (d*, 3H).

EXEMPLO 8**Preparação do éster 2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etílico do ácido 2-(4-metanossulfonilaminofenil)propiónico (composto 17)**

O Composto 16 (26 mg, 0,05 mmoles) é dissolvido em CH₂Cl₂ seco (10 mL) sob atmosfera de azoto. A solução é arrefecida a 0 °C e adiciona-se trietilamina (0,009 mL, 0,066 mmoles) e cloreto de metanossulfonilo (0,0052 mL, 0,06 mmoles). A mistura é então deixada a reagir à temperatura ambiente durante 17 horas. A mistura reacional é então diluída com água (15 mL) e extraída com AcOEt (2 x 30 mL). A fase orgânica é seca com Na₂SO₄ e o solvente evaporado. O produto impuro é purificado por HPLC preparativa para dar origem a 10 mg do composto em epígrafe como uma mistura de diastereoisómeros.

Tabela 6

Composto	Estrutura	Dados analíticos
17		<p>MS/ESI⁺ 553-555-557 [MH]⁺; RMN de ¹H (CDCl₃ calibrado a 7,26 ppm, mistura de diast.) ppm 8,28 (s*, 2H) 7,06-7,12 (m*, 4H); 6,97 (dd*, 1H); 6,89 (d*, 1H); 6,87 (d*, 1H); 6,43 (br. S., 1H); 6,12 (dd*, 1H); 3,90 (s*, 6H); 3,59-3,70 (m*, 2H); 3,19 (dd*, 1H); 3,08 (s*, 3H); 1,36 (d*, 3H)</p> <p>e</p> <p>RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFÓRMIO-d) ppm 8,47 (s*, 2H); 7,05-7,21 (m*, 4H); 6,74-6,79 (m*, 2H); 6,64-6,70 (m*, 1H); 6,30-6,38 (m*, 1H); 6,03-6,18 (m*, 1H); 3,87 (s*, 3H); 3,77 (s*, 3H); 3,51-3,64 (m*, 2H); 3,27 (dd*, 1H); 3,02 (s*, 3H); 1,34-1,41 (d*, 3H)</p>

EXEMPLO 9**Preparação do 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etanol**

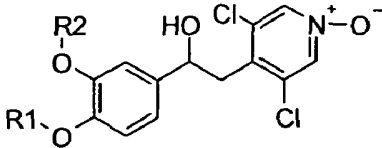
O Intermediário 2b (100 mg, 0,25 mmoles) é dissolvido em CHCl_3 (3 mL). Adiciona-se ácido *m*-cloroperbenzoico (mCPBA, 80 mg, 0,46 mmoles) e a solução resultante é mantida a 0 °C durante a noite.

A mistura é então diluída com CHCl_3 (5 mL) e lavada com NaOH 1 N (5 mL). A fase orgânica é seca com Na_2SO_4 e o solvente evaporado.

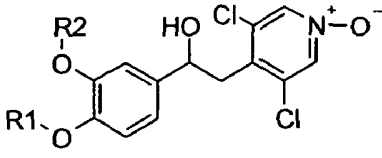
O produto impuro é purificado por cristalização com etanol. O sólido branco é filtrado e lavado com éter de petróleo, para dar origem a 70 mg do composto em epígrafe.

Os compostos que se seguem foram preparados seguindo a mesma via, utilizando reagentes apropriados:

Tabela 7

			
Composto	R ₁	R ₂	Dados analíticos
18	difluorometilo	ciclopropilmetilo	MS/ESI ⁺ 420-422-424 [MH] ⁺
19	Me	ciclopropilmetilo	MS/ESI ⁺ 384-386-388 [MH] ⁺
20	Me	ciclopentilo	MS/ESI ⁺ 398-400-402 [MH] ⁺
21	difluorometilo	difluorometilo	MS/ESI ⁺ 416-418-420 [MH] ⁺
22	difluorometilo	Me	MS/ESI ⁺ 380-382-384 [MH] ⁺

(continuação)

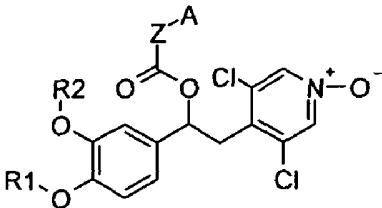
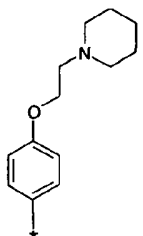
			
Composto	R ₁	R ₂	Dados analíticos
23	difluorometilo	ciclopentilo	MS/ESI ⁺ 434-436-438 [MH] ⁺
24	Me	Me	MS/ESI ⁺ 344-346-348 [MH] ⁺

EXEMPLO 10

Preparação do cloridrato do éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 4-(2-piperidin-1-il-etoxi)benzoico (composto 25)

Adiciona-se cloridrato de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida (EDC.HCl) (55 mg, eq.) a uma solução do composto 18 (60 mg, 0,14 mmol), ácido 4-(2-piperidin-1-iletoksi)-benzoico (81 mg, 0,28 eq.) e 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (37 mg, 0,5 eq.) em DMF seco (4 mL), à temperatura ambiente sob atmosfera de azoto. A mistura é agitada à temperatura ambiente durante a noite, de seguida é tratada com uma solução saturada de NH₄Cl (20 mL) e extraída com EtOAc (2 x 20 mL). As fases orgânicas combinadas são secas com Na₂SO₄ e o solvente evaporado. O produto impuro é purificado por HPLC preparativa. O resíduo oleoso é dissolvido em acetato de etilo (2 mL) e é-lhe adicionado um ligeiro excesso de uma solução 1 M de HCl seco em acetato de etilo. Após evaporação do solvente, o resíduo é cristalizado de metanol/éter dietílico para dar 14 mg do sal de cloridrato.

Tabela 8

				
Composto	R ₁	R ₂	Z-A	Dados analíticos
25	CHF ₂	ciclopropilmetilo		MS/ESI ⁺ 651-653-655 [MH] ⁺ RMN de ¹ H (CD ₃ OD calibrado a 3,31 ppm) ppm 0,33-0,40 (m, 2H), 0,57-0,64 (m, 2H), 1,17-1,28 (m, 1H), 1,80-2,01 (m, 6H), 3,03-3,14 (m, 2H), 3,42-3,82 (m, 6H), 3,91-3,94 (d, 2H), 4,44-4,49 (t, 2H), 6,31-6,37 (m, 1H), 6,37-7,13 (t, 1H, CHF ₂), 7,08-7,17 (m, 5H), 7,99-8,05 (m, 2H), 8,42 (s, 2H).
Legenda * RMN s = singleto d = dubleto t = triplete q = quarteto dd = dubleto de dubletos m = multiplete br = alargado ESI = eletropulverização				

ATIVIDADE FARMACOLÓGICA DOS COMPOSTOS DA INVENÇÃO

EXEMPLO 11

Determinação *in vitro* da atividade inibidora da PDE4 no ensaio de células livres

Foi utilizada a linha celular monocítica humana U937 como fonte da enzima PDE4. As células foram cultivadas, colhidas, e a fração do sobrenadante preparada essencialmente tal como descrito em Torphy T. J. *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1992; 263: 1195-1205.

A atividade da PDE4 foi determinada nos sobrenadantes das células analisando o desaparecimento da cAMP das misturas de

incubação. Incubaram-se 50 µL de sobrenadante de células a 30 °C durante 30 minutos, num volume final de 200 µL, na presença de cAMP 1,6 µM, com ou sem o composto-teste (50 µL).

A concentração dos compostos de teste variou entre 10^{-12} M e 10^{-6} M. As reações foram terminadas por inativação com calor (2,5 minutos a 100 °C) e a cAMP residual foi medida usando um imunensaio à base de eletroquimioluminescência (ECL).

Os resultados, expressos como intervalos de confiança para a média \pm 95% da concentração molar do composto-teste que produz 50% de inibição do desaparecimento da cAMP (IC_{50}) são apresentados na Tabela 9 do Exemplo 12.

A percentagem de inibição da atividade da PDE4 foi calculada assumindo o desaparecimento da cAMP na ausência de inibidores como 100%, e o desaparecimento da cAMP em amostras inativadas pelo calor como 0%.

Todos os valores de IC_{50} dos compostos testados, representativos da invenção, foram inferiores a 0,2 microm.

EXEMPLO 12

Determinação *in vitro* da atividade inibidora da PDE4 no ensaio de células mononucleares do sangue periférico (PBMC)

O ensaio, que se baseia na conhecida atividade inibidora exercida por inibidores da PDE4 no fator de necrose tumoral-alfa induzido por lipopolissacarídeos (LPS) (libertação de TNF- α em células mononucleares do sangue periférico (PBMC)),

foi efetuado de acordo com um método anteriormente descrito (Hatzelmann A. *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2001; 297: 267-279; Draheim R. *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2004; 308: 555-563.

Incubaram-se PBMC humanas criopreservadas (100 µL/poço) em placas de 96 poços (10^5 células/poço) durante 30 min na presença ou ausência (50 microlitros) dos compostos de teste, cujas concentrações variaram de 10^{-12} M a 10^{-6} M. Posteriormente, adicionou-se LPS (3 ng/mL).

Após 18 h de incubação a 37 °C numa incubadora humidificada sob uma atmosfera de 95% de ar e 5% de CO₂, o meio de cultura foi recolhido e o TNF-α medido por ELISA.

Os resultados, expressos como intervalos de confiança para a média ± 95% da concentração molar do composto-teste que produz 50% de inibição da libertação de TNF-α induzido por LPS (IC₅₀), são apresentados na Tabela 9.

Os efeitos dos compostos testados foram calculados como percentagem de inibição da libertação de TNF-α, assumindo a produção de TNF-α induzida por LPS na ausência de composto inibidor como 100%, e a produção basal de TNF-α por parte das PBMC na ausência de LPS como 0%.

Tabela 9 - Atividade de inibição da PDE4 *in vitro* de compostos representativos da invenção

Composto	IC ₅₀ para as células livres (nM)	IC ₅₀ para as PBMC (nM)
1	118	69
2	-	89
3	118	52

(continuação)

Composto	IC50 para as células livres (nM)	IC50 para as PBMC (nM)
4	3,4	34,2
6	9	95
7	7	99
8	22	-
9	22	85
11	12	51
12	12	456
13	1,5	13
14	0,2	2
15	8,6	15
16	6,3	36

EXEMPLO 13**Avaliação da capacidade para inibir a LPDE4 de baixa afinidade em comparação com a capacidade para competir pela HPDE4 de alta afinidade**

A afinidade para a LPDE4 e a HPDE4 foi avaliada como anteriormente descrito, respetivamente em Cortijo J. *et al.*, *Br. J. Pharmacol.*, 1993, 108: 562-568 e Duplantier A. J. *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1996; 39: 120-125.

A concentração do composto-teste variou entre 10^{-12} M e 10^{-5} M.

Os resultados em termos de IC_{50} são apresentados na Tabela 10.

No caso da LPDE4, a IC_{50} é a concentração molar do composto-

teste que produz 50% de inibição do desaparecimento da cAMP, ao passo que no caso da HPDE4, a IC₅₀ é a concentração molar do composto-teste que produz 50% de inibição da ligação ao [H³] rolipram.

Os resultados indicam que os compostos da invenção inibiram a LPDE4 com afinidade subnanomolar, e que são consideravelmente mais seletivos para a LPDE4 do que para a HPDE4.

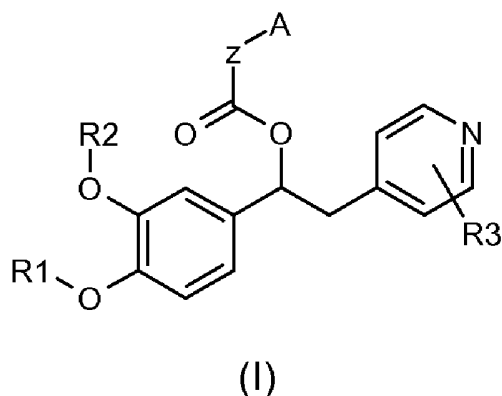
Tabela 10 - Perfil de atividade de compostos representativos da invenção

Composto	IC ₅₀ para a HPDE4 (nM)	IC ₅₀ para a LPDE4 (nM)	HPDE4/LPDE4
14	13,9	0,0881	158
15	2,17	0,169	273
20	299	0,759	394
9	399	0,738	541
11	153	0,116	1319

Lisboa, 23 de Fevereiro de 2016

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto de fórmula geral (I)



em que:

Z é selecionado do grupo que consiste em

$(\text{CH}_2)_m$, em que $m = 0, 1$ ou 2 ;

e

CR_4R_5 , em que

R_4 é independentemente selecionado entre H ou um alquilo (C_1 - C_4) linear ou ramificado, opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogénio ou com um cicloalquilo (C_1 - C_4) e

R_5 é independentemente selecionado do grupo que consiste em

- alquilos (C_1 - C_4) lineares ou ramificados, opcionalmente substituídos com um ou mais átomos de halogénio;
- fenilo;
- benzilo;
- NH_2 ; e
- HNCOOR' , em que R' é um alquilo (C_1 - C_4) linear ou

ramificado, opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogénio,

R_1 e R_2 são diferentes ou iguais, e são independentemente selecionados do grupo que consiste em

- H;
- alquilos (C_1-C_6) lineares ou ramificados, opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados entre átomos de halogénio, cicloalquilos (C_3-C_7) ou cicloalcenilos (C_5-C_7);
- cicloalquilos (C_3-C_7);
- cicloalcenilos (C_5-C_7);
- alcenilos (C_2-C_6) lineares ou ramificados; e
- alcinilos (C_2-C_6) lineares ou ramificados,

R_3 representa um ou mais substituinte(s) independentemente selecionado(s) do grupo que consiste em H, CN, NO_2 , CF_3 e átomos de halogénio,

A é um fenilo opcionalmente substituído com um ou mais grupos R_x , ou A é um anel heteroarilo opcionalmente substituído com um ou mais grupos R_x , em que A é um anel heteroarilo selecionado do grupo que consiste em pirrol, pirazol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, isoxazol, tiazol, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina e pirano, em que o substituinte opcional R_x no sistema de anéis A pode ser um ou mais, podendo ser iguais ou diferentes, e é independentemente selecionado do grupo que consiste em:

- alquilos (C_1-C_6) lineares ou ramificados opcionalmente substituídos com um ou mais átomos de halogénio ou cicloalquilos (C_3-C_7);
- alcenilos (C_2-C_6) lineares ou ramificados, opcionalmente substituídos com um ou mais cicloalquilos (C_3-C_7);
- alcinilos (C_2-C_6) lineares ou ramificados, opcionalmente substituídos com um ou mais cicloalquilos (C_3-C_7);
- cicloalcenilos (C_5-C_7);
- fenilo;
- heterocicloalquilos (C_3-C_7);
- OR_7 , em que R_7 é selecionado do grupo que consiste em
 - H;
 - alquilos (C_1-C_{10}) opcionalmente substituídos com um ou mais átomos de halogénio ou cicloalquilos (C_3-C_7);
 - cicloalquilos (C_3-C_7);
 - alquilenos (C_1-C_4)-heterocicloalquilo (C_3-C_7);
 - CO-alquilo (C_1-C_6), em que o alquilo (C_1-C_6) é opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogénio;
 - COO-alquilo (C_1-C_6), em que o alquilo (C_1-C_6) é opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogénio;
 - fenilo;
 - benzilo;
 - alquilos (C_1-C_{10})- NR_8R_9 , em que R_8 e R_9 são independentemente selecionados do grupo que consiste em H, alquilos (C_1-C_6) lineares ou

ramificados, opcionalmente substituídos com um ou mais átomos de halogénio, e formam com o átomo de azoto ao qual estão ligados, um anel saturado, parcialmente saturado ou insaturado, e

- átomos de halogénio;
- CN;
- NO₂;
- NR₁₀R₁₁, em que R₁₀ e R₁₁ são diferentes ou iguais, e são independentemente selecionados do grupo que consiste em

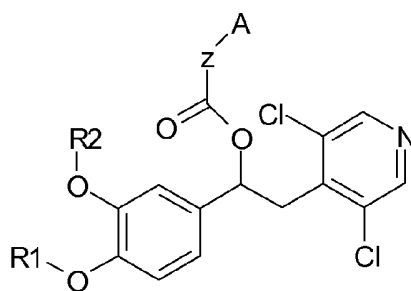
- H;
- alquilos (C₁-C₆) lineares ou ramificados, opcionalmente substituídos com um ou mais átomos de halogénio, fenilo ou cicloalquilos (C₃-C₇);
- COC₆H₅;
- CO-alquilo (C₁-C₄), em que o alquilo (C₁-C₄) é opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogénio;
- COO-alquilo (C₁-C₄), em que o alquilo (C₁-C₄) é opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogénio;
- CONH-alquilo (C₁-C₆)-R₁₂, em que R₁₂ é selecionado do grupo que consiste em
- H;
- alquilos (C₁-C₄), opcionalmente substituídos com um ou mais átomos de halogénio;
- OR₄R₅; e
- CONH-alquilo (C₁-C₄)-N-alquilo (C₁-C₄), em que o

N-alquilo (C_1-C_4) é opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogénio; ou formam com o átomo de azoto ao qual estão ligados um anel saturado ou parcialmente saturado;

- alquilos (C_1-C_4)- $NR_{10}R_{11}$;
- COR_{12} , em que R_{12} é um fenilo ou um alquilo (C_1-C_6) linear ou ramificado, opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogénio;
- oxo;
- $HNSO_2R_{13}$, em que R_{13} é um alquilo (C_1-C_4) opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogénio ou um fenilo opcionalmente substituído com átomos de halogénio ou com um grupo alquilo (C_1-C_4) opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogénio;
- SO_2R_{14} , em que R_{14} é um alquilo (C_1-C_4) opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogénio, OH ou $NR_{10}R_{11}$, em que R_{10} e R_{11} são como definidos acima;
- SOR_{15} , em que R_{15} é um fenilo ou um alquilo (C_1-C_4) opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogénio;
- SR_{16} , em que R_{16} é H, um fenilo ou um alquilo (C_1-C_4) opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogénio;
- $COOR_{17}$, em que R_{17} é H, um alquilo (C_1-C_4) opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogénio, fenilo ou benzilo; e
- $(CH_2)_qOR_{18}$, em que $q = 1, 2, 3$ ou 4 , e R_{18} é H ou um cicloalquilo (C_1-C_4),

e sais farmacologicamente aceitáveis e N-óxidos no anel piridina do mesmo.

2. O composto da reivindicação 1, em que um ou mais átomos de halogénio que substituem opcionalmente o alquilo (C_1-C_4), o alquilo (C_1-C_6) e o alquilo (C_1-C_{10}) são seleccionados entre um ou mais átomos de cloro ou flúor.
3. O composto das reivindicações 1 e 2 em que R_3 é um átomo de halogénio.
4. O composto da reivindicação 3 em que R_3 é cloro.
5. O composto da reivindicação 4 com a fórmula geral (II)

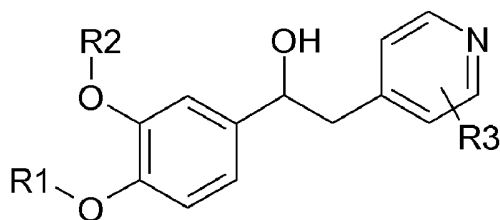


(II)

6. O composto da reivindicação 5 em que Z é $(CH_2)_m$, com m igual a 0.
7. O composto da reivindicação 6, que é o éster 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etílico do ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico (composto 14).
8. O composto da reivindicação 6, que é o éster 1-(3-

ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)etílico do ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico (composto 11).

9. O composto da reivindicação 5 em que Z é CHR_5 , onde R_5 é um alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) linear ou ramificado opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogénio.
10. O composto da reivindicação 5 em que Z é CR_4R_5 , onde R_4 e R_5 são alquilos $\text{C}_1\text{-C}_4$ tanto lineares como ramificados, opcionalmente substituídos com um ou mais átomos de halogénio, e formam um anel com o átomo de carbono ao qual estão ligados, que possui 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono.
11. Um processo para a preparação de um composto de qualquer das reivindicações anteriores, que compreende a etapa de adição de um ácido de fórmula AZCOOH ou de um cloreto de acilo de fórmula AZCOCl ou de um isocianato de fórmula AZNCO , em que A e Z são tais como definidos acima, a uma solução de um derivado de um álcool de fórmula geral (2)

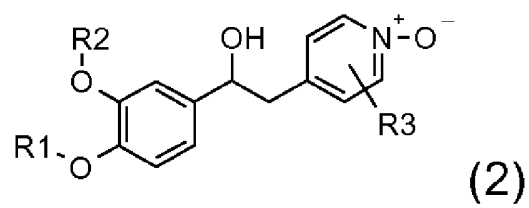


em que R_1 , R_2 e R_3 são como definidos acima.

12. Uma composição farmacêutica que compreende um composto de qualquer uma das reivindicações 1 a 10 como princípio ativo, misturado com um ou mais veículos e/ou

excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

13. A composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 12, apropriada para administração por inalação.
14. A composição farmacêutica da reivindicação 12 ou 13, em que a referida composição compreende ainda um princípio ativo adicional selecionado entre as classes de agonistas beta-2, corticosteroides e agentes anticolinérgicos ou antimuscarínicos.
15. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10 para uso como medicamento.
16. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10 para uso na prevenção e/ou tratamento de qualquer doença **caracterizada por** uma hiperatividade da fosfodiesterase 4 (PDE4) e/ou em que é desejável uma inibição da atividade da PDE4.
17. Um composto de acordo com a reivindicação 16 para uso na prevenção e/ou tratamento de uma doença do trato respiratório **caracterizada pela** obstrução das vias aéreas.
18. Um composto de acordo com a reivindicação 17 para uso na prevenção e/ou tratamento de uma doença selecionada do grupo que consiste na asma, ou bronquite crónica, ou doença pulmonar obstrutiva crónica.
19. Um composto de fórmula geral (2)



em que R_1 , R_2 e R_3 são definidos tal como na reivindicação 1.

Lisboa, 23 de Fevereiro de 2016

RESUMO

DERIVADOS DE ÁLCOOIS 1-FENIL-2-PIRIDINILALQUÍLICOS COMO INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE

A invenção refere-se a inibidores da enzima fosfodiesterase 4 (PDE4). Mais particularmente, a invenção refere-se a compostos que são derivados de álcoois 1-fenil-2-piridinilalquílicos, a métodos de preparação desses compostos, a composições contendo os mesmos, e à sua utilização terapêutica.