



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0916995-4 B1



(22) Data do Depósito: 03/08/2009

(45) Data de Concessão: 10/03/2020

(54) Título: COMPOSTOS ORGÂNICOS, SEU USO, E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(51) Int.Cl.: C07C 311/48; C07D 231/12; C07D 213/36; C07D 243/08; C07D 261/08; (...).

(30) Prioridade Unionista: 04/08/2008 EP 08161765.6; 19/03/2009 US 61/161,627.

(73) Titular(es): NOVARTIS AG.

(72) Inventor(es): URS BAETTIG; ANNE-MARIE D'SOUZA; PETER HUNT; NEIL JOHN PRESS; SIMON JAMES WATSON.

(86) Pedido PCT: PCT EP2009060061 de 03/08/2009

(87) Publicação PCT: WO 2010/015613 de 11/02/2010

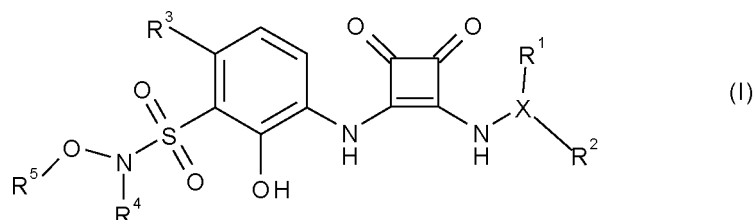
(85) Data do Início da Fase Nacional: 03/02/2011

(57) Resumo: COMPOSTOS ORGÂNICOS, SEU USO, E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA A presente invenção se refere a compostos de Fórmula (I) na qual X, R1, R2, R3, R4 e R5 apresentam a definição dada neste relatório, que são úteis para tratar doenças que respondem a mediadores do receptor CXCR2. Composições farmacêuticas que contêm os compostos e processos para preparar os compostos também estão descritos.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS ORGÂNICOS, SEU USO, E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA**".

[001] A presente invenção se refere a compostos orgânicos, por exemplo compostos de Fórmula (I), e usos dos mesmos.

[002] Em um aspecto a presente invenção oferece um composto de Fórmula I



[003] ou solvatos, hidratos ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos,

[004] na qual

[005] R^1 é H, um grupo carbocíclico de 3 a 10 membros opcionalmente substituído por um ou mais grupos Z, um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros opcionalmente substituído por um ou mais grupos Z, (C₁-C₄ alquil)- grupo carbocíclico de 3 a 10 membros opcionalmente substituído por um ou mais grupos Z, (C₁-C₄ alquil)- grupo heterocíclico de 3 a 10 membros opcionalmente substituído por um ou mais grupos Z, C₁-C₆ alquila opcionalmente substituído por um ou mais átomos de halogênio, grupos CN ou OH, C₁-C₆ alcóxi opcionalmente substituído por um ou mais átomos de halogênio ou grupos OH, ou um grupo éter contendo 2 a 10 átomos de carbono e 1 a 3 átomos de oxigênio, em que o grupo éter é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes cada um independentemente selecionado de OH, halogênio, um grupo carbocíclico de 3 a 10 membros opcionalmente substituído por um ou mais grupos Z e um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros opcionalmente substituído por um ou mais grupos Z;

[006] R^2 é um grupo carbocíclico de 3 a 10 membros opcional-

mente substituído por um ou mais grupos Z, um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros opcionalmente substituído por um ou mais grupos Z, (C₁-C₄ alquil)- grupo carbocíclico de 3 a 10 membros opcionalmente substituído por um ou mais grupos Z, (C₁-C₄ alquil)- grupo heterocíclico de 3 a 10 membros opcionalmente substituído por um ou mais grupos Z, C₁-C₆ alquila opcionalmente substituído por um ou mais átomos de halogênio, grupos CN ou OH, C₁-C₆ alcóxi opcionalmente substituído por um ou mais átomos de halogênio ou grupos OH, ou um grupo éter contendo 2 a 10 átomos de carbono e 1 a 3 átomos de oxigênio, em que o grupo éter é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes cada um independentemente selecionado de OH, halogênio, um grupo carbocíclico de 3 a 10 membros opcionalmente substituído por um ou mais grupos Z e um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros opcionalmente substituído por um ou mais grupos Z; ou

[007] R¹ e R² junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo carbocíclico de 3 a 10 membros opcionalmente substituído por um ou mais grupos Z, ou um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros opcionalmente substituído por um ou mais grupos Z;

[008] R³ é hidrogênio, halogênio ou ciano;

[009] R⁴ é H, C₁-C₈ alquila, C₃-C₈ cicloalquila, C₅-C₈ cicloalquenila ou (C₁-C₄ alquil)-R⁶, em que os grupos alquil são cada um opcionalmente substituídos com um ou mais átomos de halogênio;

[0010] R⁵ é C₁-C₈ alquila, C₃-C₈ cicloalquila, C₅-C₈ cicloalquenila, (C₁-C₄ alquil)-C₃-C₈ cicloalquila ou (C₁-C₄ alquil)-C₅-C₈ cicloalquenila, em que os grupos alquila são cada um opcionalmente substituídos com um ou mais átomos de halogênio; ou

[0011] R⁴ e R⁵, junto com os átomos de nitrogênio e oxigênio aos quais eles estão ligados formam um grupo heterocíclico de 5 a 10 membros opcionalmente substituído por um ou mais grupos Z;

[0012] R^6 é selecionado de um grupo carbocíclico de 3 a 10 membros opcionalmente substituído por um ou mais grupos Z, um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros opcionalmente substituído por um ou mais grupos Z, NR^7R^9 , $NR^7(SO_2)R^9$, $(SO_2)NR^7R^8$, $(SO_2)R^9$, $NR^7C(O)R^9$, $C(O)NR^7R^9$, $NR^7C(O)NR^8R^9$, $NR^7C(O)OR^9$, $C(O)OR^7$, $OC(O)R^9$, $OC(O)NR^7$, $C(O)R^9$, SR^7 , CN e NO_2 ;

[0013] R^7 e R^8 são cada um independentemente selecionados de H, C_1 - C_6 alquila, C_3 - C_{10} cicloalquila, C_5 - C_{10} cicloalquenila e $-(C_1$ - C_3 alquilenos)- C_3 - C_{10} cicloalquila;

[0014] R^9 é selecionado de H, C_1 - C_6 alquila, $-(C_1$ - C_3 alquilenos)- C_3 - C_{10} cicloalquila, um grupo carbocíclico de 3 a 10 membros e um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros, em que cada um dos grupos alquila e sistemas de anel são opcionalmente substituídos com OH, halo, C_1 - C_3 alquila e C_1 - C_3 alcóxi;

[0015] X é CR^{14} ou N;

[0016] Z é independentemente selecionado de OH; um grupo carbocíclico de 3 a 10 membros; um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros; benzila; C_1 - C_6 alquila opcionalmente substituído por um ou mais átomos de halogênio, grupos CN ou OH; C_1 - C_6 alcóxi opcionalmente substituído por um ou mais átomos de halogênio, grupos CN ou OH; -Oarila; -Obenzila; $-O(CH_2)_aC(O)E$; $NR^{10}(SO_2)R^{12}$; $(SO_2)NR^{10}R^{11}$; $(SO_2)R^{12}$; $NR^{10}C(O)R^{12}$; $C(O)NR^{10}R^{12}$; $NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$; $NR^{10}C(O)OR^{12}$; $NR^{10}R^{12}$; $C(O)OR^{10}$; $OC(O)R^{12}$; $OC(O)NR^{10}$; $C(O)R^{12}$; SR^{12} ; CN; NO_2 ; e halogênio; ou

[0017] em que há dois ou mais substituintes Z, dois substituintes Z junto com os átomos aos eles estão ligados opcionalmente formam um substituinte carbocíclico de 5 a 7 membros ou um substituinte heterocíclico de 4 a 7 membros fundido ao sistema de anel;

[0018] a é 0, 1, 2, 3 ou 4, em que o grupo alquilenos é opcionalmente substituído por OH ou NH_2 quando a é 1, 2, 3 ou 4;

- [0019] E é $\text{NR}^{10}\text{R}^{12}$ ou OR^{12} ;
- [0020] cada um de R^{10} e R^{11} são independentemente selecionados de H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquila, $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ cicloalquenila e $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{ alquileno})\text{-C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquila;
- [0021] cada R^{12} é selecionado de H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{ alquileno})\text{-C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquila, um grupo carbocíclico de 3 a 10 membros e um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros, em que cada um dos sistemas de anel é opcionalmente substituído por OH, halo, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquila e $\text{C}_1\text{-C}_3$ alcóxi; e
- [0022] R^{14} é H ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila.
- [0023] Em uma modalidade da invenção, R^1 é H ou $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquila e as outras variáveis apresentam a definição dada neste relatório.
- [0024] Em uma outra modalidade da invenção, R^2 é $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila opcionalmente substituído por um ou mais átomos de halogênio, grupos CN ou OH, um grupo éter contendo 2 a 10 átomos de carbono e 1 a 3 átomos de oxigênio, um grupo carbocíclico de 4 a 6 membros opcionalmente substituído por um ou mais grupos Z, ou um grupo heterocíclico de 4 a 6 membros opcionalmente substituído por um ou mais grupos Z; e as outras variáveis apresentam a definição dada neste relatório.
- [0025] Em uma outra modalidade da invenção, R^1 e R^2 , junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo carbocíclico de 4 a 6 membros opcionalmente substituído por um ou mais grupos Z ou um grupo heterocíclico de 4 a 6 membros opcionalmente substituído por um ou mais grupos Z; e as outras variáveis apresentam a definição dada neste relatório.
- [0026] Em uma outra modalidade da invenção, R^3 é halogênio, adequadamente cloro; e as outras variáveis apresentam a definição dada neste relatório.
- [0027] Em uma outra modalidade da invenção, R^4 é H, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alqui-

la, C₃-C₆ cicloalquila ou (C₁-C₃ alquil)-C₃-C₆ cicloalquila; e as outras variáveis apresentam a definição dada neste relatório.

[0028] Em uma outra modalidade da invenção, R⁵ é C₁-C₆ alquila, adequadamente C₁-C₄ alquila, mais adequadamente C₁-C₃ alquila; e as outras variáveis apresentam a definição dada neste relatório.

[0029] Em uma outra modalidade, R⁴ e R⁵, junto com os átomos de nitrogênio e oxigênio aos quais eles estão ligados formam um grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros. Adequadamente, R⁴ e R⁵, junto com os átomos de nitrogênio e oxigênio aos quais eles estão ligados formam um grupo heterocíclico de 5 membros.

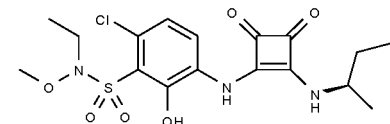
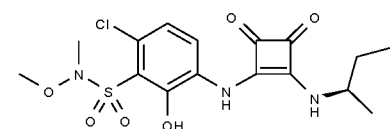
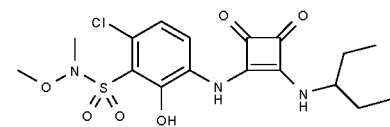
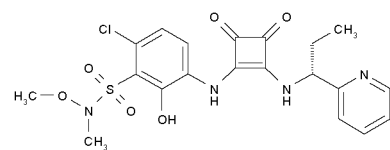
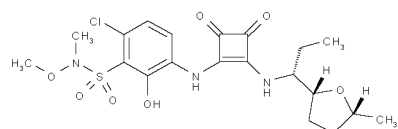
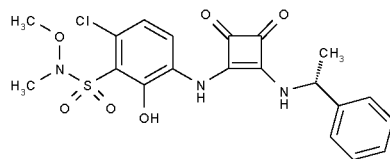
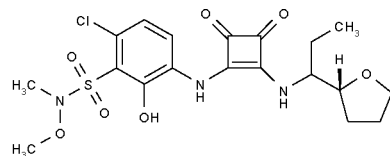
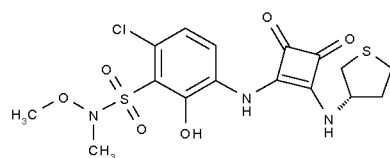
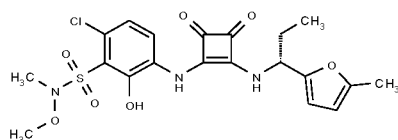
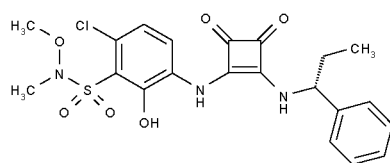
[0030] Em uma outra modalidade, X é CR¹⁴, em que R¹⁴ é H ou C₁-C₆ alquila. Opcionalmente, R¹⁴ é H ou metila. Adequadamente X é CH.

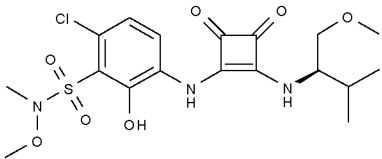
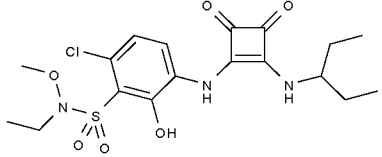
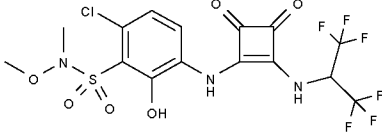
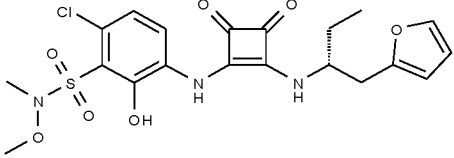
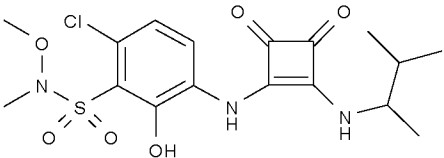
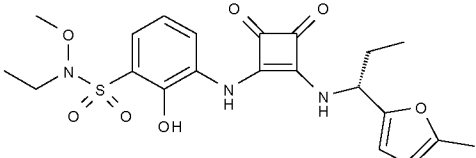
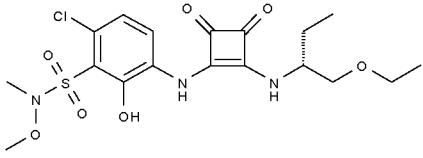
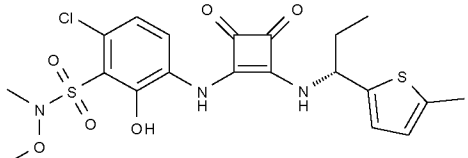
[0031] Em uma outra modalidade da invenção, Z é selecionado de C₁-C₄ alquila opcionalmente substituído por um ou mais átomos de halogênio ou grupos OH, C₁-C₄ alcóxi opcionalmente substituído por um ou mais átomos de halogênio ou grupos OH, halogênio, OH e NR¹⁰R¹², em que R¹⁰, R¹² e todas as outras variáveis apresentam a definição dada neste relatório.

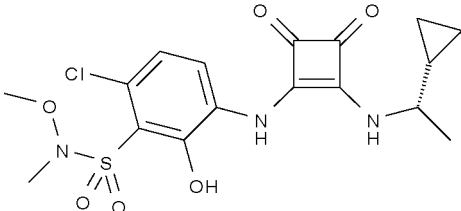
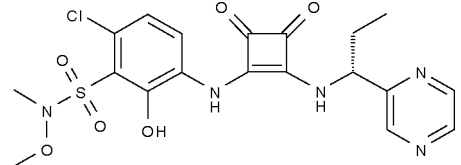
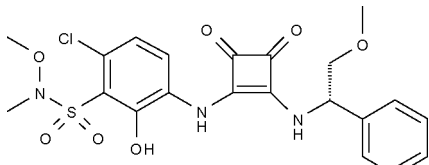
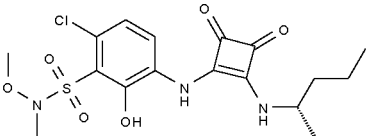
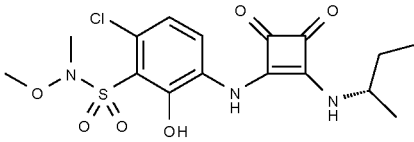
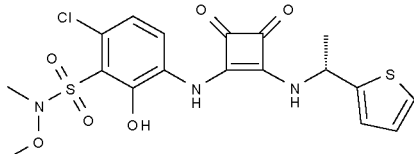
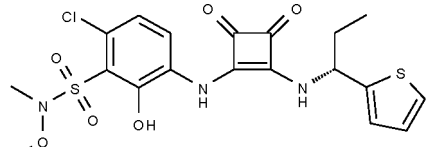
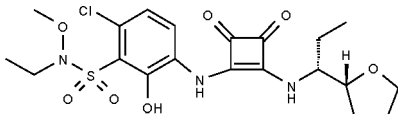
[0032] Quando faz-se referência a "todas as outras variáveis apresentam a definição dada neste relatório" entende-se que todas as outras variáveis usadas na definição dos compostos de Fórmula I podem ter qualquer uma das definições aplicadas às mesmas acima ou nas reivindicações. Portanto, combinações de subdefinições das variáveis são consideradas dentro do escopo da invenção. Em particular, a definição de uma variável em uma modalidade da invenção pode ser combinada com a definição de uma segunda variável de uma modalidade separada da invenção.

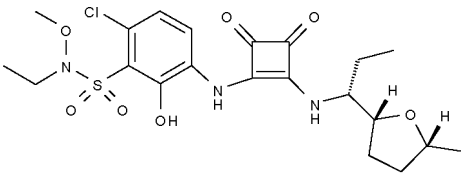
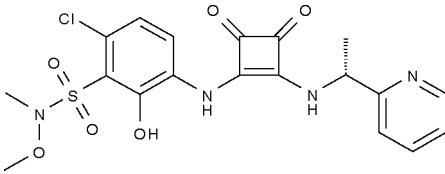
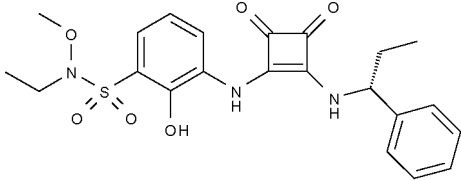
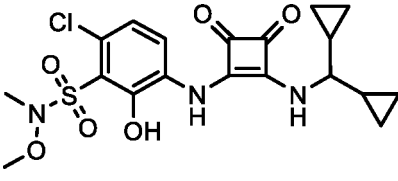
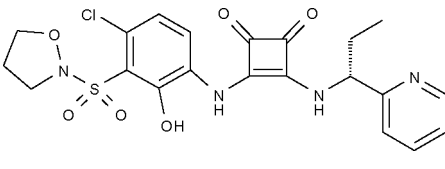
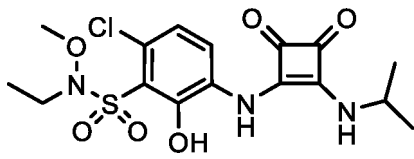
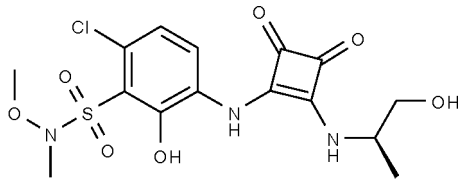
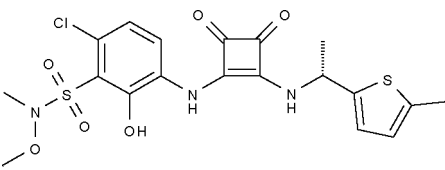
[0033] Em uma outra modalidade, a presente invenção oferece um composto de Fórmula (I) selecionado de:

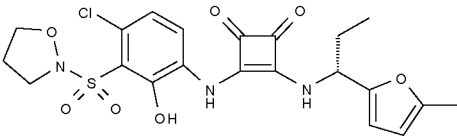
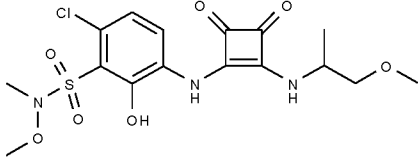
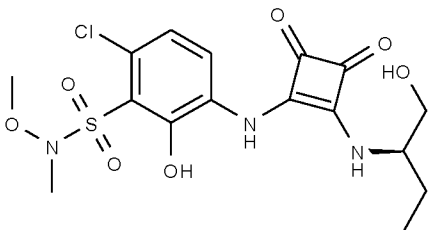
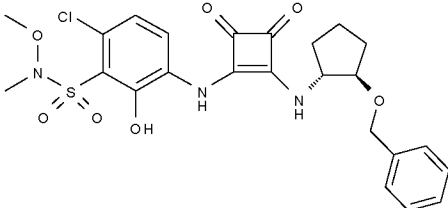
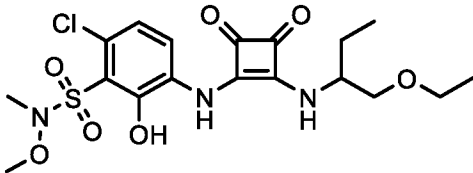
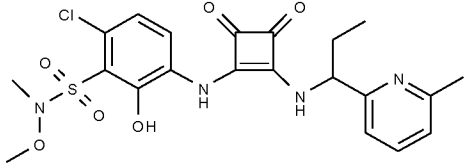
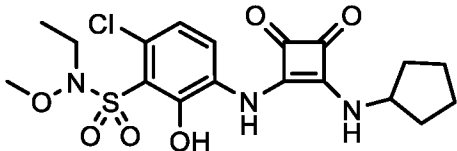
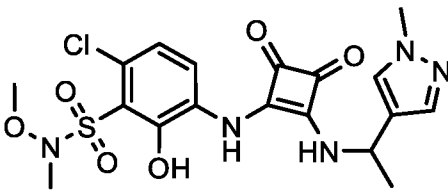
Estrutura



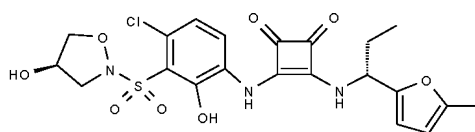
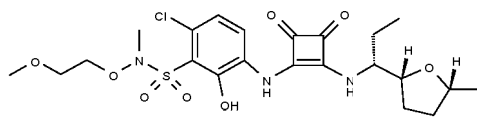
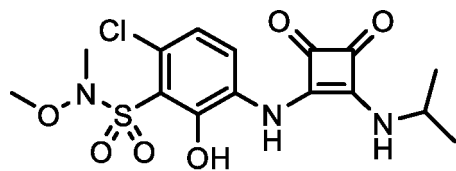
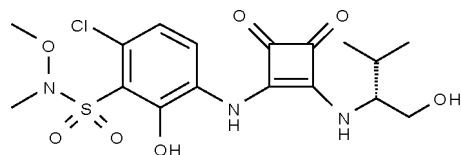
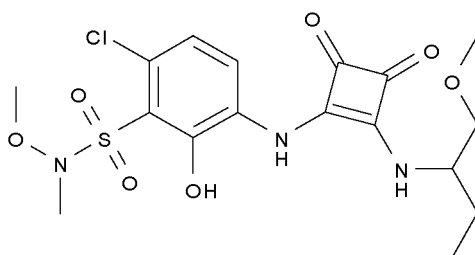
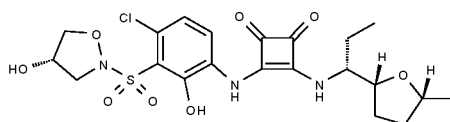
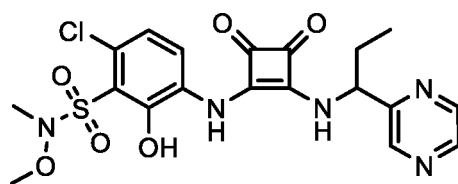
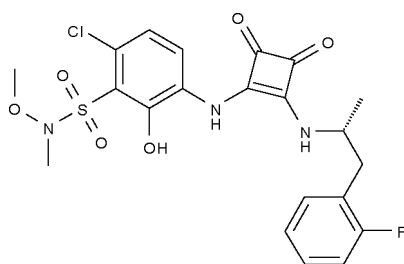
Estrutura









Estrutura









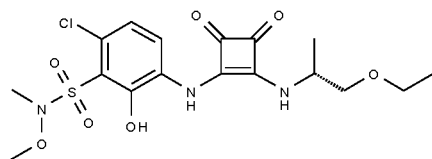
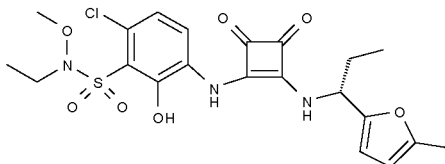
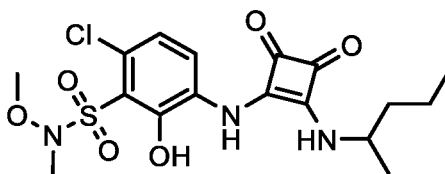
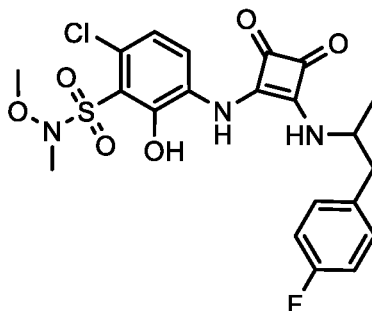
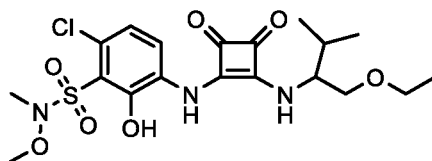
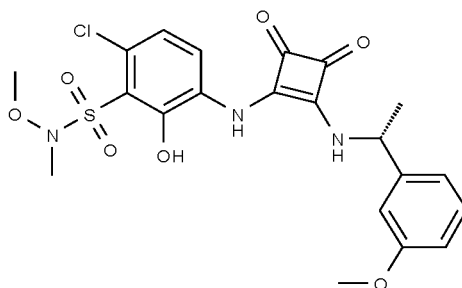
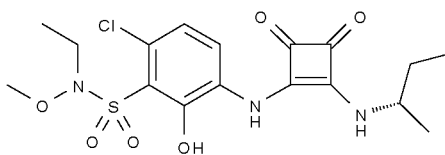
Estrutura









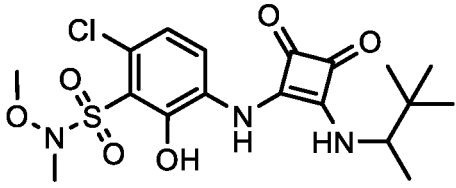
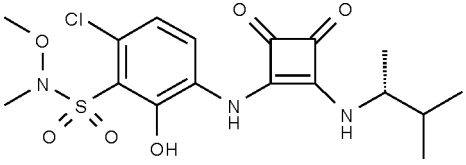
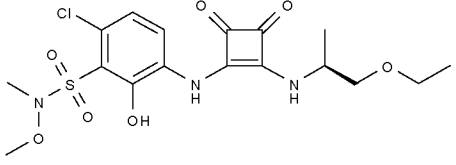
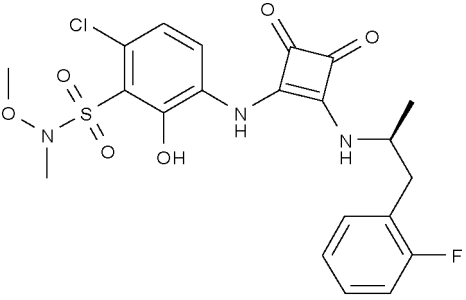
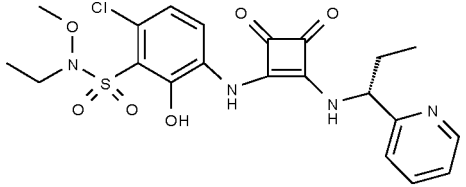
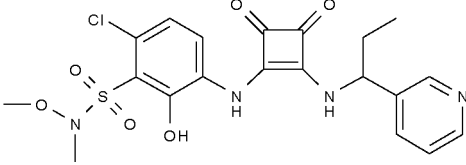
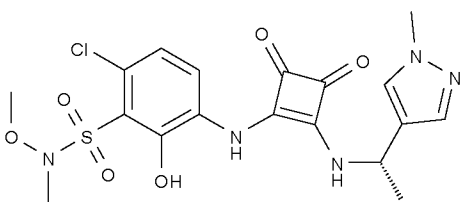
Estrutura









Estrutura

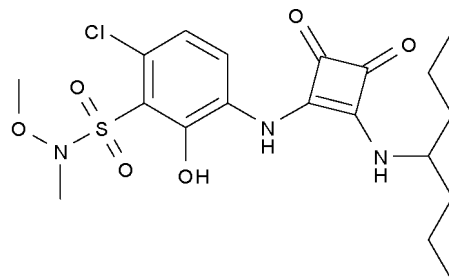
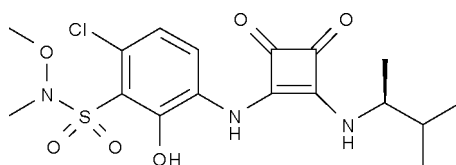
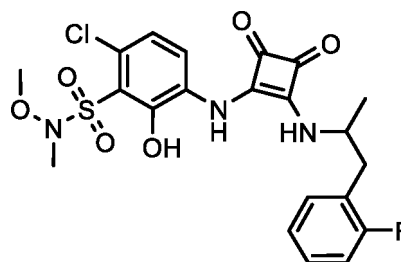
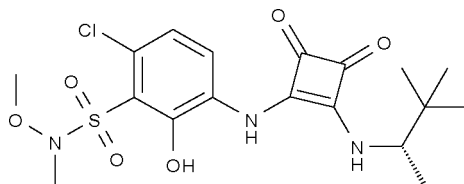
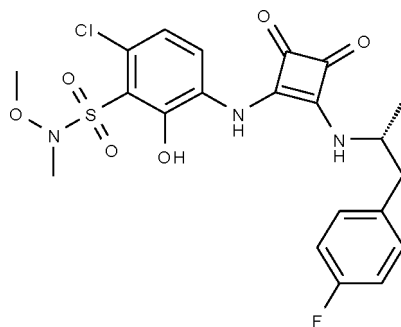
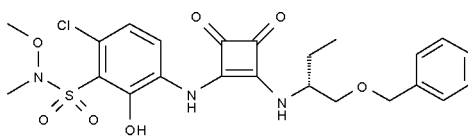


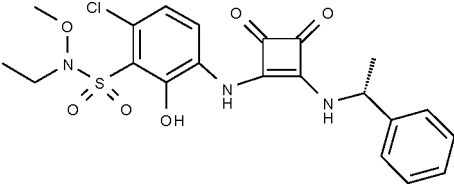
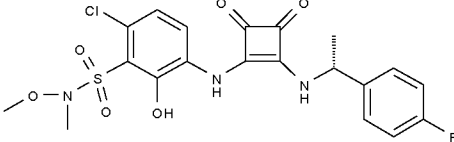
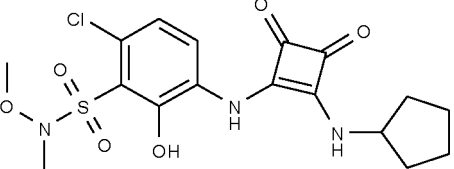
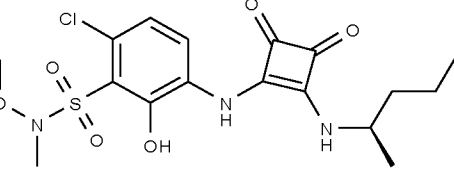
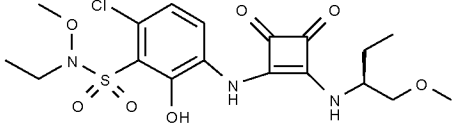
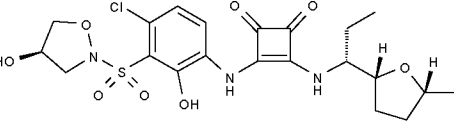
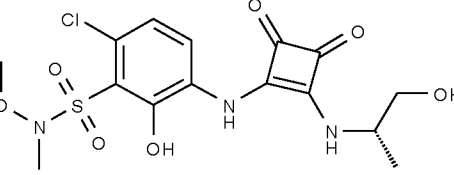
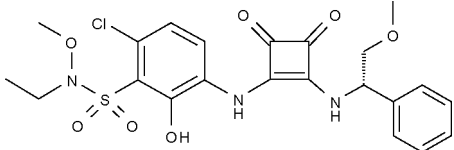
Estrutura



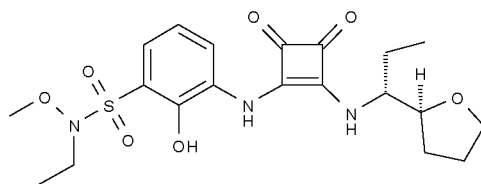
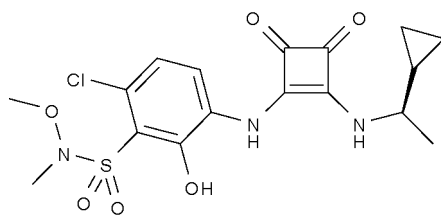
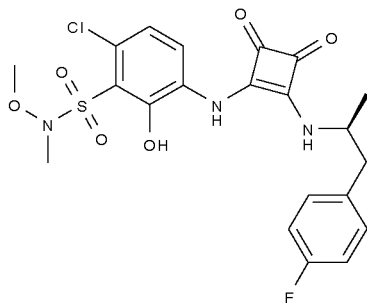
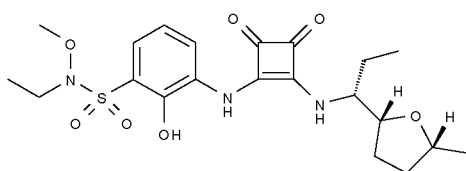
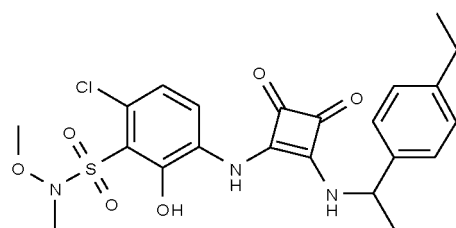
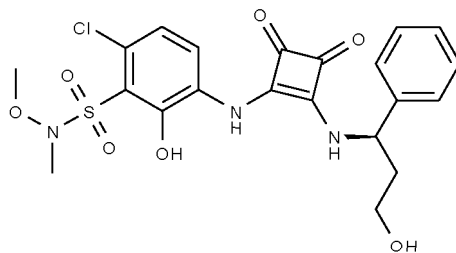
Estrutura








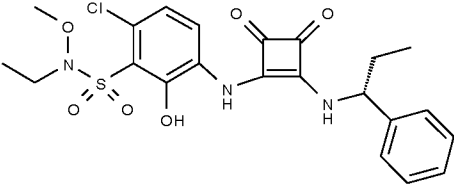
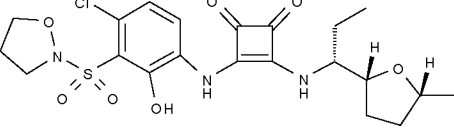
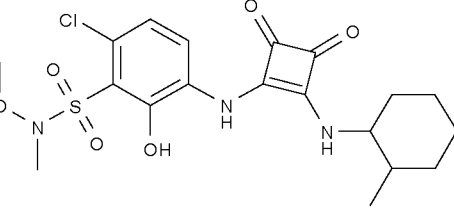
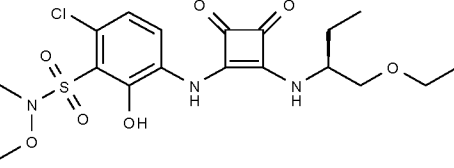
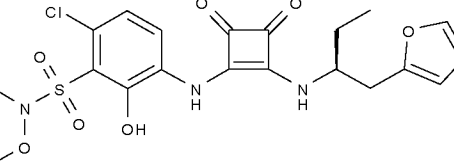
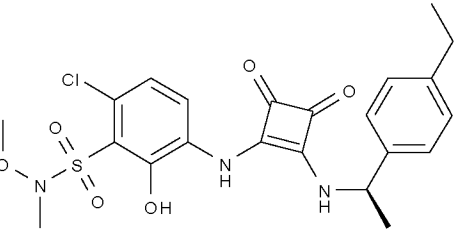
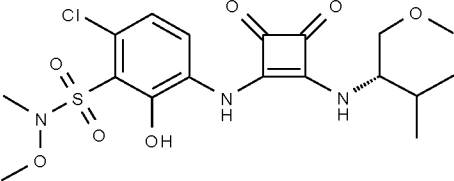
Estrutura

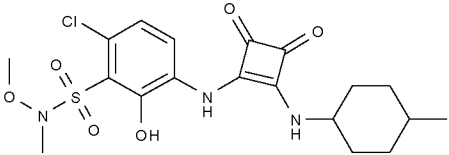
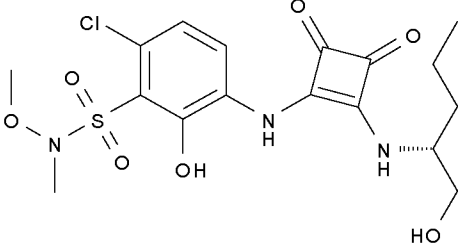
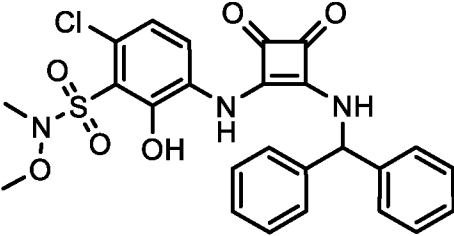
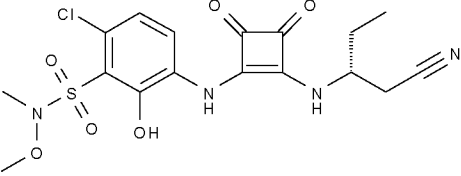
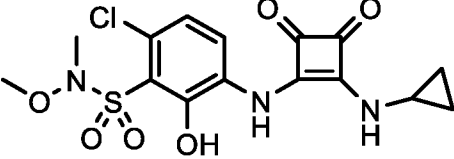
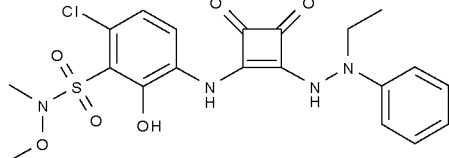
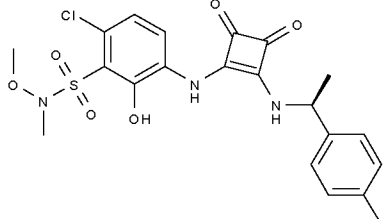


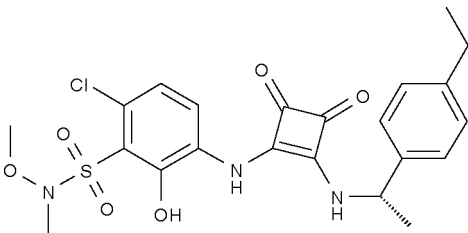
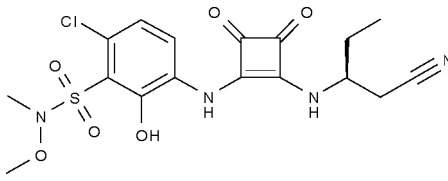
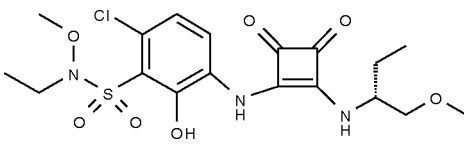
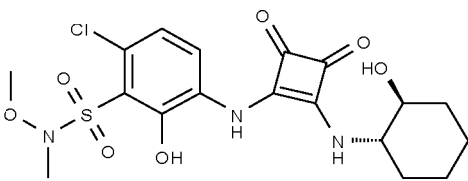
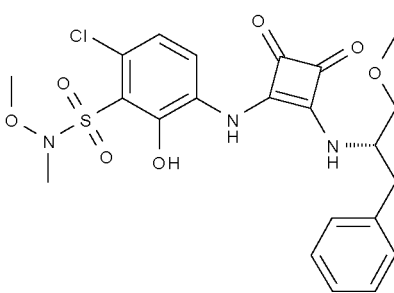
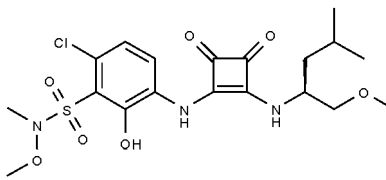
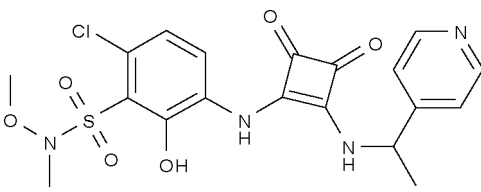
Estrutura









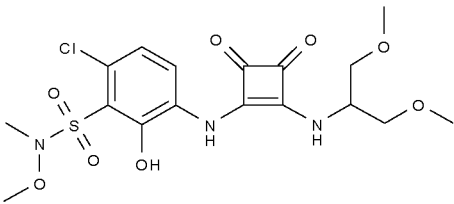
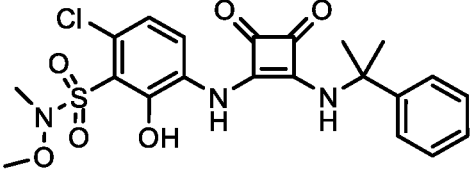
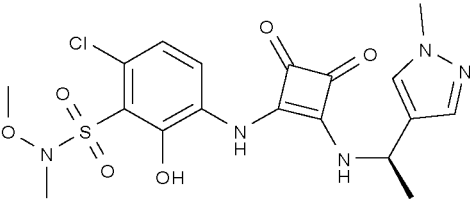
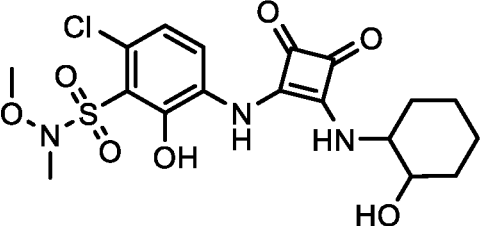
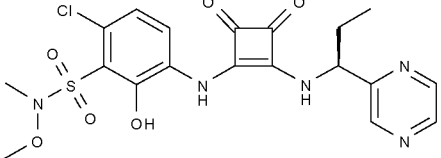
Estrutura



Estrutura








Estrutura








Estrutura








Estrutura






[0034] Se não definido em contrário neste relatório:

[0035] "Alquila" inclui C₁-C₈ alquila linear ou ramificada, tal como C₁-C₆ alquila ou C₁-C₄ alquila, por exemplo C₁-C₂ alquila, incluindo alquila não-substituída ou substituída, por exemplo alquila substituído por grupos que são convencionais na química orgânica, por exemplo halogênio, OH, NH₂ ou halo(C₁₋₆)alquila,

[0036] "Halogênio" inclui flúor, cloro, bromo, iodo, por exemplo flúor, cloro, bromo, adequadamente cloro,

[0037] "-Grupo carbocíclico" denota um sistema de anel consistin-

do no número relevante de átomos de carbono, por exemplo 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10. O sistema de anel pode ser um anel simples, um sistema de anel fundido ou um sistema de espirocíclico. Além disso, o grupo carbocíclico pode ser saturado, parcialmente insaturado ou aromático. Em particular, ele pode incluir um anel saturado ou parcialmente insaturado fundido a um anel aromático ou a um segundo anel saturado ou parcialmente insaturado; ou ele pode incluir dois anéis aromáticos fundidos. Assim sendo, "grupo carbocíclico" inclui, por exemplo, cicloalquenila, cicloalquila, fenila, indano, indeno, naftaleno, tetralina e azuleno.

[0038] - "Arla" denota um sistema de anel carbocíclico aromático contendo 6 a 14 átomos de carbono no anel, que pode ser não-substituído ou substituído, como já definido.

[0039] - "Grupo heterocíclico" denota um sistema de anel consistindo no número relevante de átomos membros, por exemplo 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10, incluindo pelo menos um heteroátomo selecionado de N, O e S. O sistema de anel pode ser um anel simples, um sistema de anel fundido ou um sistema de anel espirocíclico. Além disso, o grupo heterocíclico pode ser saturado, parcialmente insaturado ou aromático (isto é, heterocíclico inclui heterocicloalquila, heterocicloalquenila e heteroarila). Em particular, ele pode incluir um anel saturado ou parcialmente insaturado fundido a um anel aromático ou a um segundo anel saturado ou parcialmente insaturado; ou ele pode incluir dois anéis aromáticos fundidos. Além disso, o grupo heterocíclico inclui um anel heterocíclico fundido a um anel carbocíclico, por exemplo grupos heterocíclicos benzofundidos. Adequadamente, o grupo heterocíclico inclui 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados de N, O e S.

[0040] - "Opcionalmente substituído por um ou mais grupos Z" denota que o grupo relevante pode incluir um ou mais substituintes, cada um deles independentemente selecionados dos grupos incluídos na

definição de Z. Assim sendo, em que há dois ou mais grupos substituintes Z que podem ser iguais ou diferentes.

[0041] - "(C₁-C₄ alquilenos)-" ou "(C₁-C₃ alquilenos)-" denotam um grupo de ligação hidrocarboneto tendo o número relevante de átomos de carbono.

[0042] Em todo este relatório e nas reivindicações que se seguem, a menos que o contexto sugira o contrário, a palavra "compreendem", ou suas variações, tais como "compreende" ou "compreendendo", deve ser interpretada como includente de um inteiro ou etapa ou grupo de inteiros ou etapas determinado e não como excludente de qualquer outro inteiro ou etapa ou grupo de inteiros ou etapas.

[0043] Os compostos de Fórmula (I) na forma livre ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável são doravante alternativamente mencionados como compostos da invenção.

[0044] Compostos de Fórmula I que contêm um centro básico são capazes de formar sais de adição de ácido, particularmente sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis. Sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis do composto de Fórmula I incluem sais de ácidos inorgânicos, por exemplo, ácidos halídricos tais como ácido fluorídrico, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; e ácidos orgânicos, por exemplo ácidos monocarboxílicos alifáticos tais como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiônico e ácido butírico, ácido caprílico, ácido dicloroacético, ácido hipúrico, hidróxi ácidos alifáticos tais como ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico ou ácido málico, ácido glicônico, ácido mandélico, ácidos dicarboxílicos tais como ácido maleico ou ácido succínico, ácido adípico, ácido aspártico, ácido fumárico, ácido glutâmico, ácido malônico, ácido sebácico, ácidos carboxílicos aromáticos tais como ácido benzoico, ácido p-cloro-benzoico, ácido nicotínico, ácido difenilacético ou ácido trifenilacético, hidróxi

ácidos aromáticos tais como ácido o-hidroxibenzoico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido 1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico ou ácido 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico, e ácidos sulfônicos tais como ácido metanossulfônico ou ácido benzenossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido etano-1,2-dissulfônico, ácido 2-hidróxi-etanossulfônico, ácido (+) cânfora-10-sulfônico, ácido naftaleno-2-sulfônico, ácido naftaleno-1,5-dissulfônico ou ácido p-toluenossulfônico. Estes sais podem ser preparados a partir dos compostos de Fórmula I por procedimentos formadores de sal conhecidos. Solvatos farmaceuticamente aceitáveis geralmente são hidratos.

[0045] Compostos de Fórmula I que contêm grupos ácidos, por exemplo carboxila, também são capazes de formar sais com bases, em particular bases farmaceuticamente aceitáveis tais como aquelas bastante conhecidas na literatura; tais sais adequados incluem sais metálicos, particularmente sais de metal alcalino ou de metal alcalino terroso tais como sais de sódio, potássio, magnésio ou cálcio, ou sais com amônia ou aminas orgânicas ou bases heterocíclicas farmaceuticamente aceitáveis tais como etanolaminas, benzilaminas ou piridina, arginina, benetamina, benzatina, dietanolamina, colina, 4-(2-hidróxi-etil)morfolina, 1-(2-hidroxi-etil)pirrolidina, N-metil glutamina, piperazina, trietanol-amina ou trometamina. Estes sais podem ser preparados a partir de compostos de Fórmula I por procedimentos formadores de sal conhecidos. Compostos de Fórmula I que contêm grupos ácidos, por exemplo, também podem existir como zwitteríons com o centro de amônio quaternário.

[0046] Solvatos farmaceuticamente aceitáveis de acordo com a invenção incluem aqueles nos quais o solvente de cristalização pode ser isotopicamente substituído por exemplo D₂O, d₆-acetona ou d₆-DMSO.

[0047] Compostos de Fórmula I na forma livre podem ser converti-

dos em uma forma de sal, e vice-versa, de maneira convencional. Os compostos na forma livre ou na forma de sal podem ser obtidos na forma de hidratos ou solvatos contendo um solvente usado para cristalização. Os compostos de Fórmula I podem ser recuperados de misturas reacionais e purificados de maneira convencional. Isômeros, tais como enantiômeros, podem ser obtidos de maneira convencional, por exemplo por cristalização fracionada ou síntese assimétrica a partir de materiais de partida assimetricamente substituídos correspondentes, por exemplo opticamente ativos.

[0048] Alguns compostos da invenção contêm pelo menos um átomo de carbono assimétrico e portanto eles podem existir em formas isoméricas opticamente ativas individuais ou como misturas das mesmas, por exemplo como misturas racêmicas. Nos casos em que existem centros assimétricos adicionais a presente invenção também abrange tanto isômeros opticamente ativos individuais como misturas, por exemplo misturas diastereoméricas, dos mesmos.

[0049] A invenção também inclui todas essas formas, em particular as formas isoméricas puras. As diferentes formas isoméricas podem ser separadas ou resolvidas umas das outras por métodos convencionais, ou qualquer isômero dado pode ser obtido por métodos de síntese convencionais ou por sínteses estereoespecíficas ou assimétricas. Como os compostos da invenção destinam-se ao uso em composições farmacêuticas, será facilmente entendido que eles são individualmente oferecidos em uma forma substancialmente pura, por exemplo pelo menos 60% pura, mais adequadamente pelo menos 75% pura e de preferência pelo menos 85%, especialmente pelo menos 98% pura (% está dada na base de peso para peso). Preparações impuras dos compostos podem ser usadas para preparar as formas mais puras usadas nas composições farmacêuticas; essas preparações menos puras dos compostos devem conter pelo menos 1%, mais adequada-

mente pelo menos 5% e de preferência de 10 a 59% de um composto da invenção.

[0050] A invenção inclui todos os compostos de Fórmula I isotopicamente marcados e farmaceuticamente aceitáveis em que um ou mais átomos são substituídos por átomos tendo o mesmo número atômico, porém uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa normalmente encontrado na natureza. Exemplos de isótopos adequados para inclusão nos compostos da invenção incluem isótopos de hidrogênio por exemplo ^2H e ^3H , carbono por exemplo ^{11}C , ^{13}C e ^{14}C , cloro por exemplo ^{36}Cl , flúor por exemplo ^{18}F , iodo por exemplo ^{123}I e ^{125}I , nitrogênio por exemplo ^{13}N e ^{15}N , oxigênio por exemplo ^{15}O , ^{17}O e ^{18}O , e enxofre por exemplo ^{35}S .

[0051] Certos compostos de Fórmula I isotopicamente marcados, por exemplo aqueles incorporando um isótopo radioativo, são úteis em estudos de distribuição de fármacos e/ou substratos teciduais. Os isótopos radioativos trítio (^3H) e carbono-14 (^{14}C) são particularmente úteis para esta finalidade tendo em vista sua facilidade de incorporação e meios de detecção fáceis. Substituição por isótopos mais pesados tais como deutério (^2H) podem oferecer certas vantagens terapêuticas que resultam de maior estabilidade metabólica, por exemplo meia-vida *in vivo* aumentada ou necessidades de dosagem reduzidas, e por conseguinte pode ser preferida em alguns circunstâncias. Substituição com isótopos emissores de pósitron, tais como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O , e ^{13}N podem ser úteis em estudos de Topografia de Emissão de Pósitrons (PET) para examinar a ocupação do receptor de substrato.

[0052] Compostos de Fórmula I isotopicamente marcados geralmente podem ser preparados por técnicas convencionais conhecidas pelos versados na técnica ou por processos análogos àqueles descritos nos exemplos que se seguem usando um reagente isotopicamente marcado apropriado no lugar do reagente não marcado anteriormente

usado.

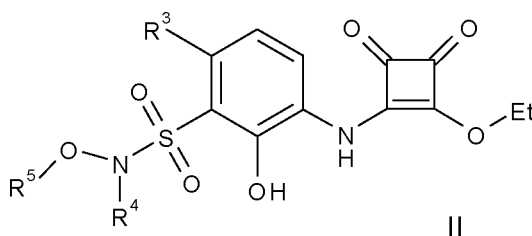
[0053] Alguns dos compostos de Fórmula I podem existir em diferentes formas tautoméricas. Tautomerismo é bastante conhecido pelos versados na técnica e o especialista na técnica vai facilmente perceber quais grupos são capazes de tautomerizar para formar as diferentes formas tautoméricas. A invenção inclui todas as formas tautoméricas dos compostos de Fórmula I.

[0054] Qualquer composto descrito nesta invenção como um composto da presente invenção pode ser preparado de acordo com um método convencional ou de maneira análoga a um método convencional ou da maneira especificada neste relatório. Os materiais de partida são conhecidos ou podem ser preparados de acordo com um método convencional ou de maneira análoga a um método convencional ou da maneira especificada neste relatório.

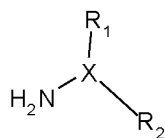
[0055] Um composto de Fórmula I assim obtido pode ser convertido em um outro composto de Fórmula I, ou um composto de Fórmula I obtido na forma livre pode ser convertido em um sal de um composto de Fórmula I e vice-versa.

[0056] Em um outro aspecto a presente invenção oferece um processo para a preparação de um composto da presente invenção compreendendo:

[0057] reagir um composto de Fórmula II



[0058] em que R^3 , R^4 e R^5 apresentam a definição dada acima, com um composto de Fórmula III



III

[0059] em que X, R₁ e R₂ apresentam a definição dada acima, em condições apropriadas, por exemplo na presença de trietilamina, acetonitrila, metanol, por um período de tempo apropriado, por exemplo 2 a 24 horas, a temperaturas apropriadas, por exemplo a temperatura ambiente, para obter um composto de Fórmula (I) da invenção.

[0060] Os compostos da invenção são úteis como fármacos. Por conseguinte, a invenção também oferece um composto de Fórmula I na forma livre ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável para uso como fármaco.

[0061] Em um outro aspecto a presente invenção oferece o uso de um composto de Fórmula (I) em que os substituintes apresentam a definição dada acima como um fármaco.

[0062] Os compostos da invenção agem como antagonistas do receptor CXCR2, dessa forma inibindo a infiltração e a ativação de células inflamatórias, em particular neutrófilos, monócitos e células T CD8+ e mediadores envolvidos na doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD). Os compostos da invenção proporcionam portanto alívio e redução da evolução da doença.

[0063] As vias aéreas do indivíduo com COPD exibem uma resposta inflamatória que é predominantemente neutrofílica. Quando as vias aéreas são expostas à fumaça do cigarro, macrófagos, células T CD8+ e células epiteliais são ativados e liberam mediadores pro-inflamatórios, oxidantes, citocinas e fatores quimiotáticos neutrofílicos, IL-8, GRO α , ENA-78 e leucotrienos. IL-8, GRO α e ENA-78 são quimioatraentes seletivos para neutrófilos. Nos neutrófilos humanos a IL-8 se liga a dois receptores distintos com afinidade similar, CXCR1 e CXCR2. Quimiocinas estreitamente relacionadas incluindo GRO α , β , γ ,

NAP-2 e ENA-78 se ligam somente ao CXCR2. Inibir o recrutamento de neutrófilos é portanto uma estratégia terapêutica reconhecida para tratar várias doenças pulmonares. O bloqueio da ligação de IL-8, GRO α e ENA-78 ao receptor de quimiocina CXCR2 pode oferecer efeitos benéficos em pacientes com COPD suprimindo a infiltração e a ativação de células inflamatórias fundamentais, dessa forma reduzindo subsequente lesão tecidual, secreção de muco, obstrução do fluxo de ar e evolução da doença.

[0064] As propriedades inibitórias das quimiocinas IL-8 e GRO α dos compostos da invenção podem ser demonstradas nos seguinte ensaios:

Ensaio de Ligação ao Receptor

[0065] [125 I] IL-8 (recombinante humana) são adquiridas na Amersham Pharmacia Biotech, com atividade específica de 2000 Ci/mmol. Todos os outros químicos são de grau analítico. O receptor CXCR2 recombinante humano em células de ovário de hamster chinês (CHO-K1) é adquirido na Euroscreen. As membranas de ovário de hamster chinês são preparadas de acordo com o protocolo fornecido pela Euroscreen. A concentração de proteína membranosa é determinada usando um ensaio de proteína Bio-Rad. Os ensaios são realizados em um formato de microplaca de 96 poços de acordo com o método descrito em White, et al., J Biol Chem., 1998, 273, 10095). Cada mistura reacional contém 0,05 mg/mL de proteína membranosa de CXCR2 em 20 mM de Bis-Tris-propano, pH 8,0, contendo 1,2 mM de MgSO $_4$, 0,1 mM de EDTA, 25 mM de NaCl e 0,03% de CHAPS. Além disso, o composto de interesse predissolvido em sulfóxido de dimetila (DMSO) para atingir uma concentração final entre 10 μ M e 0,0005 μ M (concentração final de DMSO 2% (v/v)) é adicionado. A ligação é iniciada pela adição de 0,02 nM de 125 I-IL-8. Depois de duas horas à temperatura ambiente a placa é colhida usando uma colheitadeira de 96

poços Brandell® sobre uma placa-filtro de fibra de vidro (GF/c) bloqueada com 1% de polietilenoimina + 0,5% de BSA e lavada 3 vezes com 25 mM de NaCl, 10 mM de TrisHCl, 1 mM de MgSO₄, 0,5 mM de EDTA, 0,03% de CHAPS, pH 7,4. O filtro é secado a 50°C por uma noite. Backseal é aplicado à placa e 50 µl de fluido de cintilação líquido são adicionados. As contagens são medidas no contador de cintilação Packard Topcount®.

Ensaio de ligação ao [³⁵S]-GTP_γS para o receptor CXCR2 humano usando a tecnologia SPA

[0066] [³⁵S]-GTP_γS (com atividade específica de 1082 Ci/mmol) e contas de proximidade de cintilação de aglutinina de germe de trigo e polivinil tolueno são adquiridos na Amersham Pharmacia Biotech. As membranas de células de ovário de hamster chinês (CHO-K1) expressando receptores CXCR2 humanos são adquiridas na Biosignal Packard Inc. Todos os outros químicos são de grau analítico. Microplacas OptiplatTM de 96 poços de superfície não fixadora branca são obtidas na Packard. IL-8 humana recombinante é sintetizada, clonada e expressa em *Escherichia coli* de maneira já descrita (Lindley I, et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 1988, 85(23):9199).

[0067] O ensaio é realizado em duplicata em uma microplaca Optiplat[®] de 96 poços em um volume final de 250 µl por poço. Os compostos são diluídos em DMSO (0,5% concentração final) e incubados em tampão HEPES 20 mM pH 7,4 contendo 10 mM de MgCl₂, 100 mM de NaCl, 1 mM de EDTA mais 100 nM de IL-8, 50 µM de GDP e 500 pM de [³⁵S]GTP_γS por poço. As contas de SPA (concentração final de 1 mg/poço) foram pré-misturadas com as membranas (concentração final de 10 µg/poço) no tampão de ensaio: tampão HEPES 20 mM pH 7,4 contendo 10 mM de MgCl₂, 100 mM de NaCl, 1 mM de EDTA. A mistura de contas e membranas é adicionada a cada poço, as placas são vedadas e incubadas à temperatura ambiente por 60 minutos. A

placa é centrifugada e ligada em um contador de cintilação Packard TopCount®, programa [³⁵S dpm] por 1 min/poço. Os dados estão expressos como a % de resposta para 100 nM de IL-8 menos basal.

Ensaio de Quimiotaxia

[0068] As propriedades inibitórias *in vitro* desses compostos são determinadas no ensaio de quimiotaxia de neutrófilos. Os ensaios são realizados em um formato de placa de 96 poços de acordo com um método já publicado (Frevert C W, et al., *J Immunolog. Methods*, 1998, 213, 41). Câmaras de quimiotaxia de 96 poços de 5 µm são adquiridas na Neuro Probe, todos os tampões celulares são adquiridos na Invitrogen Paisley, UK, os meios de centrifugação por gradiente de densidade dextrana –T500 e Ficoll-Paque Plus® são adquiridos na Pharmacia Biotech Buckinghamshire, UK. O corante calceína-AM é adquirido na Molecular Probes. Os neutrófilos são isolados de maneira já descrita (Haslett, C., et al. *Am J Path.*, 1985, 119:101). Sangue integral citrado é misturado com 4% (p/v) de dextrana-T500 e deixado descansar sobre gelo por 30 minutos para remover os eritrócitos. Os granulócitos (PMN) são separados das células mononucleares do sangue periférico aplicando-se uma camada de 15 mL de suspensão de células sobre 15 mL do meio de centrifugação por gradiente de densidade Ficoll-Paque PLUS e centrifugados a 250 xg por 25 minutos. Depois da centrifugação toda contaminação por eritrócitos é removida da pelota de PMN por lise de choque hipotônico usando 10 mL de água estéril livre de endotoxinas e gelada por 50 segundos e a pelota é neutralizada com 10 mL de solução salina fria e tamponada com fosfato 2x. Os neutrófilos isolados (1×10^7) são marcados com o fluorocromo calceína-AM (5 µg) em um volume total de 1 mL e incubados por 30 minutos a 37°C. As células marcadas são lavadas com RPMI sem vermelho de fenol + 0,1% de albumina sérica bovina, e antes do uso as células são contadas e a concentração final é ajustada em 5×10^6 células /mL. Os

neutrófilos marcados são então misturados com os compostos de teste (0,001–1000 nM) diluídos em DMSO (0,1% concentração final) e incubados por 10 minutos à temperatura ambiente. Os quimioatraentes (29 µl) são colocados na câmara inferior de uma câmara de quimiotaxia de 96 poços a uma concentração entre (0,1–5 nM). O filtro de polícarbonato (5 µm) é colocado sobre a placa, e as células (25 µl) são carregadas no filtro superior. As células são deixadas migrar por 90 minutos a 37°C em uma incubadora umidificada com 5% CO₂. No final do período de incubação, as células migradas são quantificadas usando uma leitora de placa fluorescente multipoços (Fluoroskan II®, Labsystems) a uma excitação de 485 nm e uma emissão de 538 nm. Cada composto é testado quatro vezes usando-se 4 doadores diferentes. Células de controle positivo, isto é, células que não foram tratadas com composto, são adicionadas ao poço inferior. Estas representam a resposta quimiotática máxima das células. Células de controle negativo, isto é, células que não foram estimuladas com um quimioatraente, são adicionadas à câmara inferior. A diferença entre o controle positivo e o controle negativo representa a atividade quimiotática das células.

[0069] Os compostos dos Exemplos abaixo apresentam valores de IC₅₀ inferiores a 10 µM no ensaio de ligação ao [³⁵S]-GPTγS. Por exemplo, os compostos dos Exemplos mostrados na tabela abaixo apresentam os valores de IC₅₀ especificados.

Exemplo	IC ₅₀ (µM)
2	0,002
3	0,026
4	0,013
5	0,033
6	0,028
7	0,004

Exemplo	IC ₅₀ (µM)
2.27	0,234
2.32	0,011
2.35	0,014
2.43	0,017
2.47	0,019
2.50	0,093

8	0,005
2.13	0,006
2.17	0,008
2.19	0,009
2.23	0,021

2.57	0,026
2.58	0,028
2.60	0,030
2.71	0,056
2.95	0,283

[0070] Tendo em vista a inibição da ligação de CXCR2, os compostos da invenção são úteis no tratamento de condições ou doenças mediadas por CXCR2, por exemplo condições ou doenças inflamatórias ou alérgicas, particularmente doença pulmonar obstrutiva crônica, doença das vias aéreas ou doença pulmonar (COPD, COAD ou COLD), incluindo bronquite crônica ou dispneia associada à mesma, enfisema, síndrome da bronquiolite obliterante e asma severa.

[0071] Os compostos da presente invenção são ainda úteis no tratamento de várias doenças, tais como câncer, por exemplo câncer de ovário, câncer de próstata, melanoma incluindo melanoma metastático, câncer de pulmão, por exemplo câncer de pulmão não pequenas células, carcinoma de células renais; angiogênese tumoral, lesões de isquemia/reperfusão, função retardada do enxerto, osteoartrite, metaplasia mieloide com mielofibrose, adenomiose, hipersensibilidade de contato (pele) e cicatrização de feridas. O tratamento de acordo com a invenção pode ser sintomático ou profilático.

[0072] A eficácia profilática no tratamento da bronquite crônica ou COPD será evidenciada por frequência ou gravidade reduzida, proporcionará alívio sintomático e reduzirá a evolução da doença, e melhorará a função pulmonar. Ela pode ser ainda evidenciada por necessidade reduzida de outra terapia sintomática, isto é, terapia para ou destinada a restringir ou frustrar uma crise sintomática quando ela ocorre, por exemplo anti-inflamatória (por exemplo corticosteroide) ou broncodilatadora.

[0073] Outras doenças e condições inflamatórias ou obstrutivas

das vias aéreas às quais a invenção se aplica incluem lesão pulmonar aguda (ALI), síndrome da angústia respiratória aguda do adulto (ARDS), fibrose pulmonar idiopática, pulmão fibroide, hipersensibilização das vias aéreas, dispneia, fibrose pulmonar, inflamação alérgica das vias aéreas, doença das pequenas vias aéreas, carcinoma de pulmão, síndrome aguda do tórax em pacientes com doença da célula falciforme e hipertensão pulmonar, assim como exacerbação da hiperreatividade das vias aéreas decorrente de outra terapia medicamentosa, em particular outra terapia medicamentosa inalada. A invenção também se aplica ao tratamento de bronquite de qualquer tipo ou gênese incluindo bronquite aguda, araquídica, catarral, cruposa ou ftinoide. Outras doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias aéreas às quais a invenção se aplica inclui pneumoconiose (uma doença inflamatória, comumente ocupacional, dos pulmões, frequentemente acompanhada por obstrução das vias aéreas, seja crônica ou aguda, e ocasionada por repetida inalação de poeira) de qualquer tipo ou gênese, incluindo, por exemplo, aluminose, antracose, asbestose, calicose, ptilose, siderose, silicose, tabacose e bissinose.

[0074] Os compostos da invenção também são úteis para tratar infecções virais respiratórias, que exacerbam condições crônicas subjacentes tais como asma, bronquite crônica, COPD, otite média, e sinusite. A infecção viral respiratória tratada pode ser associada à infecção bacteriana secundária, tal como otite média, sinusite ou pneumonia.

[0075] Os compostos da invenção também são úteis no tratamento de condições inflamatórias da pele, por exemplo psoríase, dermatite atópica, lúpus eritematoso, e outras condições inflamatórias ou alérgicas da pele.

[0076] Os compostos da invenção também podem ser usados para o tratamento de outras doenças ou condições, em particular doen-

ças ou condições tendo um componente inflamatório, por exemplo, doenças que afetam o nariz incluindo rinite alérgica, por exemplo rinite atrófica, crônica ou sazonal, condições inflamatórias do trato gastrointestinal, por exemplo doença do intestino inflamado tal como colite ulcerativa e doença de Crohn, doenças dos ossos e articulações incluindo artrite reumatoide, artrite psoriática, e outras doenças tais como aterosclerose, esclerose múltipla, e rejeição aguda e crônica de aloenxerto, por exemplo subsequente a transplante de coração, rim, fígado, pulmão ou medula óssea.

[0077] Os compostos da invenção também são úteis no tratamento de choque endotóxico, glomerulonefrite, isquemia cerebral e cardíaca, mal de Alzheimer, fibrose cística, infecções virais e as exacerbações associadas às mesmas, síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), esclerose múltipla (MS), gastrite associada ao *Helicobacter pylori*, e cânceres, particularmente o crescimento de câncer de ovário.

[0078] Os compostos da invenção também são úteis para tratar sintomas causados por infecção viral em humanos que é causada pelo rinovírus humano, outros enterovírus, coronavírus, vírus do herpes, vírus da influenza, vírus da parainfluenza, vírus sincicial respiratório ou um adenovírus.

[0079] Os compostos da invenção também são úteis para o tratamento da pancreatite.

[0080] A eficácia de um composto da invenção em inibir condições inflamatórias, por exemplo em doenças inflamatórias das vias aéreas, pode ser demonstrada em um modelo animal, por exemplo um modelo de camundongo, rato ou coelho, de inflamação das vias aéreas ou outras condições inflamatórias, por exemplo como aquele descrito por Wada et al., *J. Exp. Med* (1994) 180 :1135-40; Sekido et al., *Nature* (1993) 365 :654-57; Modelska et al., *Am. J. Respir. Crit. Care. Med* (1999) 160:1450-56; e Laffon et al. (1999) *Am. J. Respir. Crit. Care*

Med. 160:1443-49.

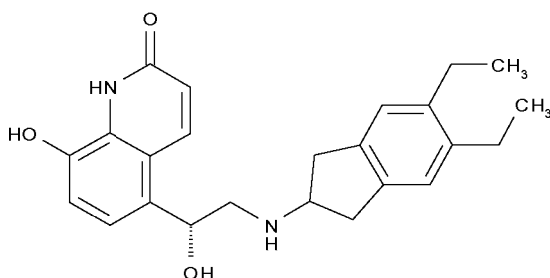
[0081] Os compostos da invenção também são úteis como compostos coterapêuticos para uso em combinação com outras substâncias medicamentosas tais como substâncias medicamentosas anti-inflamatórias, broncodilatadoras, anti-histamínicas ou antitussígenas, particularmente no tratamento de doenças obstrutivas ou inflamatórias das vias aéreas tais como aquelas mencionadas acima, por exemplo como potencializadores da atividade terapêutica de tais fármacos ou como um meio de reduzir a dosagem requerida ou os possíveis efeitos colaterais de tais fármacos. Um composto da invenção pode ser misturado com outra substância medicamentosa em uma composição farmacêutica fixa ou ele pode ser administrado separadamente, antes, simultaneamente ou depois da outra substância medicamentosa. Por conseguinte, a invenção inclui uma combinação de um composto da invenção descrito acima com uma substância medicamentosa anti-inflamatória, broncodilatadora, anti-histamínica ou antitussígena, o referido composto da invenção e a referida substância medicamentosa estando na mesma composição farmacêutica ou em composições farmacêuticas diferentes.

[0082] Fármacos anti-inflamatórios adequados incluem esteroides, em particular glicocorticosteroides tais como budesonida, dipropionato de beclametasona, propionato de fluticasona, ciclesonida ou furoato de mometasona, ou esteroides descritos nos documentos WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (especialmente aqueles dos Exemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 e 101), WO 03/35668, WO 03/48181, WO 03/62259, WO 03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827 e WO 04/66920; agonistas não-estereoides do receptor de glicocorticoide, tais como aqueles descritos nos documentos DE 10261874, WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO 03/104195, WO

03/101932, WO 04/05229, WO 04/18429, WO 04/19935 e WO 04/26248; antagonistas de LTD4 tais como montelukast e zafirlukast; inibidores de PDE4 tais como cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofylline (Almirall Prodesfarma), PD189659 / PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), e aqueles descritos nos documentos WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 03/39544, WO 04/000814, WO 04/000839, WO 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607 e WO 04/037805; agonistas de A_{2A} tais como aqueles descritos nos documentos EP 1052264, EP 1241176, EP 409595A2, WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO 99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO 99/41267, WO 99/67263, WO 99/67264, WO 99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO 01/23399, WO 01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO 01/94368, WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462, e WO 03/086408; e antagonistas de A_{2B} tais como aqueles descritos no documento WO 02/42298.

[0083] Fármacos broncodilatadores adequados incluem compostos anticolinérgicos ou antimuscarínicos, em particular brometo de ipratrópio, brometo de oxitrópio, sais de tiotrópio e CHF 4226 (Chiesi), e glicopirrolato, mas também aqueles descritos nos documentos EP 424021, US 3714357, US 5171744, WO 01/04118, WO 02/00652, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/33495, WO 03/53966,

WO 03/87094, WO 04/018422, WO 04/05285, WO2004096800, WO2006048225 e WO2008025541; e agonistas do adrenoceptor beta-2 tais como albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol fenoterol, procaterol, e especialmente, formoterol, carmoterol e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, e compostos (na forma livre ou na forma de um sal ou solvato) de Fórmula I descritos no documento WO 00/75114, o qual está aqui incorporado a título de referência, de preferência compostos dos Exemplos do mesmo, especialmente um composto de Fórmula



[0084] e sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, assim como compostos (na forma livre ou na forma de um sal ou solvato) de Fórmula I descrito no documento WO 04/16601, e também compostos descritos nos documentos EP 1440966, JP 05025045, WO 93/18007, WO 99/64035, US 2002/0055651, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, WO 02/70490, WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539, WO 03/91204, WO 03/99764, WO 04/16578, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412, WO 04/37768, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618, WO 04/46083 e WO 04/80964.

[0085] Tais substâncias medicamentosas anti-histamínicas incluem cloridrato de cetirizina, acetaminofeno, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenidramina e cloridrato de fexofenadina.

[0086] Combinações dos compostos da invenção e compostos anticolinérgicos ou antimuscarínicos, esteroides, agonistas beta-2, inibi-

dores de PDE4, agonistas do receptor de dopamina, antagonistas de LTD4 ou antagonistas de LTB4 também podem ser usados. Outras combinações úteis de compostos da invenção com fármacos anti-inflamatórios são aquelas com outros antagonistas de receptores de quimiocina, por exemplo CCR-1, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 e CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, particularmente antagonistas de CCR-5 tais como os antagonistas SC-351125, SCH-55700 e SCH-D da Schering-Plough, os antagonistas da Takeda tais como cloreto de N-[[4-[[[6,7-di-hidro-2-(4-metilfenil)-5H-benzociclohepten-8-il]carbonil]amino]fenil]-metil]-tetra-hidro-N,N-dimetil-2H-piran-4-amínio (TAK-770), os antagonistas de CCR-5 descritos nos documentos US 6166037 (em particular nas reivindicações 18 e 19), WO 0066558 (em particular na reivindicação 8), e WO 0066559 (em particular na reivindicação 9).

[0087] De acordo com o acima exposto, a invenção também oferece um método para o tratamento de uma condição ou doença mediada por CXCR2, por exemplo uma condição inflamatória ou alérgica, em particular uma doença inflamatória ou obstrutiva das vias aéreas, que compreende administrar a um indivíduo, particularmente um ser humano, como necessidade da mesma uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I na forma livre ou na forma de um sal farmacologicamente aceitável descrito nesta invenção. Em um outro aspecto a invenção oferece o uso de um composto de Fórmula I, na forma livre ou na forma de um sal farmacologicamente aceitável descrito nesta invenção para a produção de um medicamento para o tratamento de uma condição ou doença mediada por CXCR2, por exemplo uma condição ou doença mediada por CXCR2, por exemplo uma condição ou doença inflamatória ou alérgica, em particular uma doença inflamatória ou obstrutiva das vias aéreas.

[0088] Os compostos da invenção podem ser administrados por

qualquer via apropriada, por exemplo por via oral, por exemplo na forma de um comprimido ou cápsula; por via parenteral, por exemplo por via intravenosa; por inalação, por exemplo no tratamento de uma doença inflamatória ou obstrutiva das vias aéreas; por via intranasal, por exemplo no tratamento de rinite alérgica; por via tópica à pele, por exemplo no tratamento de dermatite atópica; ou por via retal, por exemplo no tratamento de uma doença do intestino inflamado.

[0089] Em um outro aspecto, a invenção também oferece uma composição farmacêutica compreende como princípio ativo um composto de Fórmula I na forma livre ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável, opcionalmente junto com um diluente ou carreador farmaceuticamente aceitável. A composição pode conter um composto coterapêutico tal como uma fármaco anti-inflamatória broncodilatadora ou anti-histamínica como já descrito acima. Tais composições podem ser preparadas usando diluentes ou excipientes convencionais e técnicas conhecidas na literatura galênica. Assim, as formas de dosagem orais podem incluir comprimidos e cápsulas. Formulações para administração tópica pode adquirir a forma de cremes, pomadas, géis ou sistemas de distribuição transdérmica, por exemplo emplastros. As composições para inalação podem compreender formulações aerossóis ou outras formulações atomizáveis ou formulações de pó seco.

[0090] Quando a composição compreende uma formulação aerossol, ela de preferência contém por exemplo, um propelente do tipo hidro-flúor-alceno (HFA) tal como HFA134a ou HFA227 ou uma mistura destes, e pode conter um ou mais cossolventes conhecidos na técnica tais como etanol (até 20% em peso), e/ou um ou mais tensoativos tais como ácido oleico ou trioleato de sorbitan, e/ou um ou mais agentes de encorpamento tais como lactose. Quando a composição compreende uma formulação de pó seco, ela de preferência contém, por exemplo, o composto de Fórmula I com um tamanho de partícula de

até 10 microns, opcionalmente junto com um diluente ou carreador, tal como lactose, da distribuição de tamanho de partícula desejada e um composto que ajuda a proteger contra a deterioração do desempenho do produto devido à umidade, por exemplo estearato de magnésio. Quando a composição compreende uma formulação nebulizada, ela de preferência contém, por exemplo, o composto de Fórmula I seja dissolvido, ou suspenso, em um veículo contendo água, um cossolvente tal como etanol ou propileno glicol e um estabilizante, que pode ser um tensoativo.

[0091] A invenção inclui (A) um composto da invenção em uma forma inalável, por exemplo em uma composição aerossol ou outra composição atomizável ou em um particulado inalável, por exemplo na forma micronizada, (B) um medicamento inalável compreendendo um composto da invenção em uma forma inalável; (C) um produto farmacêutico compreendendo um composto da invenção em uma forma inalável associado a um dispositivo de inalação; e (D) um dispositivo de inalação contendo um composto da invenção em uma forma inalável.

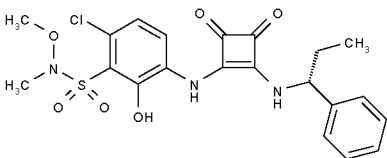
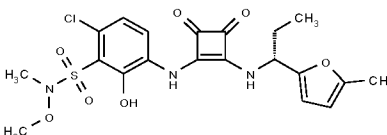
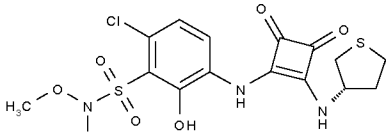
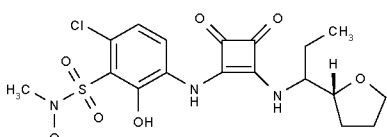
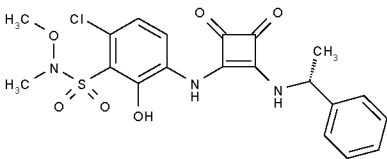
[0092] As dosagens dos compostos da invenção empregadas na prática da presente invenção naturalmente vão variar dependendo, por exemplo, da condição particular a ser tratada, do efeito desejado e do modo de administração. Em geral, dosagens diárias adequadas para administração por inalação são da ordem de 0,01 a 1 mg/kg por dia ao passo que para administração oral as doses diárias adequadas são da ordem de 0,005 a 100 mg/kg de peso corporal total. O regime de dosagem parenteral diária varia de cerca de 0,001 a cerca de 80 mg/kg de peso corporal total. O regime de dosagem tópica diária de preferência vai variar de 0,1 mg a 150 mg, administrada uma a quatro, de preferência duas ou três vezes ao dia.

[0093] A invenção é ilustrada pelos exemplos que se seguem.

Exemplos

[0094] Os compostos dos exemplos da presente invenção incluem compostos de Fórmula I e estão mostrados na Tabela 1 abaixo, o método de preparação estando descrito em seguida.

TABELA 1

Ex.	Estrutura	Nome	$[M+H]^+$
1		6-Cloro-3-[3,4-dioxo-2-((R)-1-fenil-propilamino)-ciclobut-1-enilamino]-2-hidróxi-N-metóxi-N-metil-benzenossulfonamida	480
2		6-Cloro-2-hidróxi-N-metóxi-N-metil-3-{2-[(R)-1-(5-metil-furan-2-il)-propilamino]-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil amino}-benzenossulfonamida	484
3		6-Cloro-3-{3,4-dioxo-2-[(S)-(tetra-hidro-tiofen-3-il)amino]-ciclobut-1-enilamino}-2-hidróxi-N-metóxi-N-metil-benzenossulfonamida	448
4		6-Cloro-3-{3,4-dioxo-2-[(R)-1-(tetra-hidro-furan-2-il)-propilamino]-ciclobut-1-enilamino}-2-hidróxi-N-metóxi-N-metil-benzenossulfonamida	474
5		6-Cloro-3-[3,4-dioxo-2-((R)-1-fenil-etilamino)-ciclobut-1-enilamino]-2-hidróxi-N-metóxi-N-metil-benzenossulfonamida	466
6		6-Cloro-2-hidróxi-N-	488

Ex.	Estrutura	Nome	$[M+H]^+$
		metóxi-N-metil-3-{2-[(R)-1-((2R,5R)-5-metil-tetra-hidro-furan-2-il)-propilamino]-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino}-benzenossulfonamida	
6a		3-Chloro-2-(metóxi-metil-sulfamoil)-6-{2-[(R)-1-((2R,5R)-5-metil-tetra-hidro-furan-2-il)-propilamino]-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino}-fenolato(2-hidróxi-etil)-trimetil-amônio;	488
7		6-Chloro-3-[3,4-dioxo-2-((R)-1-piridin-2-il-propilamino)-ciclobut-1-enilamino]-2-hidróxi-N-metóxi-N-metil-benzenossulfonamida	481
8		6-Chloro-3-[2-(1-etil-propilamino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino]-2-hidróxi-N-metóxi-N-metil-benzenossulfonamida	432
9		3-[2-((R)-sec-butilamino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino]-6-cloro-2-hidróxi-N-metóxi-N-metil-benzenossulfonamida	418
10		3-[2-((R)-sec-butilamino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino]-6-cloro-N-etil-2-hidróxi-N-metóxi-	432

Ex.	Estrutura	Nome	$[M+H]^+$
		benzenossulfonamida	
11		6-Cloro-2-hidróxi-N-metóxi-3-[2-((R)-1-metoximetil-2-metilpropilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino]-N-metilbenzenossulfonamida	462
12		6-Cloro-N-etil-3-[2-(1-etilpropilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino]-2-hidróxi-N-metóxi-benzenossulfonamida	446
13		6-cloro-3-(2-(1,1,1,3,3,3-hexafluorpropan-2-ilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidróxi-N-metóxi-N-metilbenzenossulfonamida	512

[0095] Com referência aos Exemplos na Tabela 1 e na Tabela 2, os compostos foram sintetizados usando os métodos descritos neste relatório, ou outros métodos, que são conhecidos na literatura.

[0096] Deve ficar entendido que os compostos orgânicos de acordo com as modalidades preferidas podem apresentar o fenômeno de tautomerismo. Como as estruturas químicas neste relatório só podem representar uma das formas tautoméricas possíveis, deve ficar entendido que as modalidades preferidas abrangem qualquer forma tautomérica da estrutura representada.

[0097] Deve ficar entendido que a invenção não se limita às moda-

lidades descritas a título ilustrativo, mas abrange todas as formas da mesma que se enquadram no escopo da descrição acima.

Condições gerais:

[0098] Os espectros de massa foram feitos em sistemas de LCMS usando ionização por electrospray. $[M+H]^+$ se refere a pesos moleculares monoisotópicos. Em que não indicado em contrário, as condições analíticas foram as seguintes:

Método A

Instrumento	Waters Acquity
Coluna	Waters BEH C18 100x2,1 mm, 1,7 μ m
Temperatura da coluna	50°C
Eluentes	A: H ₂ O, B: acetonitrila, ambos contendo 0,1% de TFA
Taxa de fluxo	0,7 mL/min
Gradiente	0,25 min 5% de B; 5% a 95% de B em 1,00 min, 0,25 min 95% de B

Método B

Instrumento	Waters Acquity
Coluna	Waters BEH C18 100x2,1 mm, 1,7 μ m
Temperatura da coluna	50°C
Eluentes	A: H ₂ O, B: acetonitrila, ambos contendo 0,1% de TFA
Taxa de fluxo	0,7 mL/min
Gradiente	0,25 min 30% de B; 30% a 95% de B em 1,00 min, 0,25 min 95% de B

Método C

Instrumento	Waters Acquity
Coluna	Waters BEH C18 100x2,1 mm, 1,7 μ m

Temperatura da coluna	50°C
Eluentes	A: H ₂ O, B: acetonitrila, ambos contendo 0,1% de TFA
Taxa de fluxo	0,7 mL/min
Gradiente	0,25 min 5% de B; 5% a 95% de B em 7,75 min, 1,00 min 95% de B

[0099] Os espectros de RMN foram feitos em espectrômetros de RMN Bruker AVANCE 400 de acesso aberto usando ICON-RMN. Os espectros foram medidos a 298K e o pico do solvente foi usado como referência.

[00100] Os vários materiais de partida, intermediários, e compostos das modalidades preferidas podem ser isolados e purificados, em que apropriado, usando técnicas convencionais tais como precipitação, filtração, cristalização, evaporação, destilação, e cromatografia. A menos que de outra forma indicado, todos os materiais de partida foram adquiridos de fornecedores comerciais e usados sem mais purificação. Os sais podem ser preparados a partir dos compostos por procedimentos formadores de sal conhecidos.

[00101] Além disso vários reagentes comerciais e materiais disponíveis foram utilizados. Tais reagentes e materiais podem ser facilmente adquiridos dos fornecedores indicados.

[00102] Para os exemplos abaixo assim como em todo o pedido, as abreviações a seguir apresentam os significados dados a seguir. Se não definidos, os termos apresentam seus significados geralmente aceitos.

Abreviações:

RT	temperatura ambiente
DMF	N,N-dimetilformamida
DIPEA	N,N-di-isopropiletilamina

NMP	N-metilpirrolidina
THF	tetra-hidrofurano
MeOH	metanol
DCM	diclorometano
EtOAc	acetato de etila
EtOH	etanol
LCMS	cromatografia líquida associada à espectroscopia de massa
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoracético
HPLC	cromatografia líquida de alta eficiência
CDI	carbonil di-imidazol
IPA	álcool isopropílico

Preparação dos Compostos Finais

Exemplo 1

6-Cloro-3-[3,4-dioxo-2-((R)-1-fenil-propilamino)-ciclobut-1-enilamino]-2-hidróxi-N-metóxi-N-metil-benzenossulfonamida

[00103] A uma suspensão agitada de 6-cloro-3-(2-etóxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidróxi-N-metóxi-N-metil-benzenossulfonamida (Intermediário A) (100 mg, 0,256 mmol) em MeCN (2 mL) e EtOH (1 mL) em uma atmosfera de N₂ à temperatura ambiente foram adicionados (R)-(+)-alfa-etilbenzilamina (58,8 mg, 0,435 mmol) e trietilamina (0,142 mL, 1,02 mmol) e a mistura reacional foi aquecida a 80°C por uma noite. A mistura reacional foi concentrada a vácuo para dar um sólido amarelo que foi carregado em uma coluna de sílica pré-encamisada de 1 g, dissolvendo na quantidade mínima de 5% de MeOH em DCM. Purificação foi realizada eluindo com 10-40% de EtOAc em iso-hexano e as frações apropriadas foram concentradas a vácuo para dar um sólido vítreo amarelo. O sólido foi dissolvido em EtOAc e lavado quatro vezes com HCl 1 M (aq.). A porção orgânica foi secada (sulfato de sódio) e concentrada a vácuo para dar um sólido

pegajoso marrom. Trituração com iso-hexano deu o composto do título como um sólido marrom escuro; $[M+H]^+$ 180. 1H RMN (DMSO) 0,9 (3H, t, CH₃), 1,9 (2H, m, CH₂), 3,0 (3H, s, CH₃), 3,6 (3H, s, CH₃), 5,1 (1H, m, CH), 7,2-7,5 (6H, m, Ar-H), 8,0 (1H, d, Ar-H).

Exemplos 2 e 3

[00104] Estes exemplos, a saber,

[00105] 6-Cloro-2-hidróxi-N-metóxi-N-metil-3-{2-[(R)-1-(5-metil-furan-2-il)-propilamino]-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil amino}-benzenossulfonamida; $[M+H]^+$ 484 Tempo de retenção 5,1 minutos (Método C) (Ex. 2) e

[00106] 6-Cloro-3-{3,4-dioxo-2-[(S)-(tetra-hidro-tiofen-3-il)amino]-ciclobut-1-enilamino}-2-hidróxi-N-metóxi-N-metil-benzenossulfonamida; $[M+H]^+$ 448 Tempo de retenção 1,44 minutos (Método A) (Ex. 3),

[00107] são preparados de maneira análoga ao Exemplo 1 substituindo (R)-(+)-alfa-etilbenzilamina pela amina apropriada.

Exemplo 4

6-Cloro-3-{3,4-dioxo-2-[(R)-1-(tetra-hidro-furan-2-il)-propilamino]-ciclobut-1-enilamino}-2-hidróxi-N-metóxi-N-metil-benzenossulfonamida

[00108] A uma solução agitada de 6-cloro-3-(2-etóxi-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidróxi-N-metóxi-N-metilbenzenossulfonamida (Intermediário A) (500 mg, 1,279 mmol) em MeCN foram adicionados TEA (1,783 mL, 12,79 mmols) e (R)-1-(tetra-hidro-furan-2-il)-propilamina (1 g, 7,74 mmols) (Intermediário DA). A mistura reacional foi aquecida até 70°C por uma noite. A mistura reacional foi evaporada até a secura. O resíduo foi dissolvido em DCM e lavado com HCl aquoso 0,1 M. A camada orgânica foi secada em MgSO₄, filtrada e evaporada até a secura. Os diastereômeros foram separados por cromatografia em fluido supercrítico de acordo com as seguintes condições:

Fase móvel : 30% 2-Propanol/0,1% DEA/70% CO₂

Coluna: Chiralpak AD-H, 250 x 10 mm d.i., 5 µm

Deteção: UV @ 220nm

Taxa de fluxo: 10 mL/min

Concentração da amostra: 227mg em 4,5mL de EtOH

Volume de injeção: 150µl

[00109] Cada um dos diastereômeros separados foi dissolvido em DCM e lavado com cloreto de amônio aquoso saturado. As camadas orgânicas foram secadas em sulfato de magnésio, filtradas e evaporadas até a secura para dar

Diastereômero 1

[00110] Tempo de retenção em SFC: 3,02 min

[00111] (M+H)⁺= 474,0

[00112] ¹H RMN (CD₃OD) 1,02 (3H,t,CH₃), 1,70 (2H,m,CH₂), 1,75 (1H,m,CH), 1,95 (2H,m,CH₂), 2,08 (1H,m,CH), 3,09 (3H,s,CH₃), 3,68 (3H,s,CH₃), 3,78 (1H,dd,CH), 3,90 (1H,dd,CH), 3,95 (1H,m,CH), 4,15 (1H,m,CH), 7,20 (1H,d,CH), 8,29 (1H,d,CH)

Diastereômero 2

[00113] Tempo de retenção: 4,20 min

[00114] (M+H)⁺= 474,0

[00115] ¹H RMN (CD₃OD) 1,02 (3H,t,CH₃), 1,51 (1H,m,CH), 1,75 (1H,m,CH), 1,95 (4H,m,2xCH₂), 3,09 (3H,s,CH₃), 3,68 (3H,s,CH₃), 3,78 (1H,dd,CH), 3,85 (1H,dd,CH), 3,95 (1H,dd,CH), 4,20 (1H,m,CH), 7,20 (1H,d,CH), 8,29 (1H,d,CH).

Exemplo 5

6-Cloro-3-[3,4-dioxo-2-((R)-1-fenil-etilamino)-ciclobut-1-enilamino]-2-hidróxi-N-metóxi-N-metil-benzenossulfonamida

[00116] Este composto foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 1 substituindo (R)-(+)-alfa-etilbenzilamina pela amina apropriada; [M+H]⁺ 466 Tempo de retenção 5,38 minutos (Método C).

Exemplo 6

6-Cloro-2-hidróxi-N-metóxi-N-metil-3-{2-[(R)-1-((2R,5R)-5-metil-tetra-hidro-furan-2-il)-propilamino]-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino}-benzenossulfonamida

[00117] A uma suspensão agitada de 6-cloro-3-(2-etóxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidróxi-N-metóxi-N-metil-benzenossulfonamida (Intermediário A) (7 g, 17,91 mmols) em MeCN (2 mL) e EtOH (1 mL) em uma atmosfera de N₂ à temperatura ambiente foram adicionados sal de para-toluenossulfonato de ((R)-1-((2R,5R)-5-metil-tetra-hidro-furan-2-il)-propilamina (Intermediário E) (5,67 g, 17,91 mmols) e TEA (0,999 mL, 7,16 mmols) e a mistura reacional foi aquecida a 50°C por 16 horas. Mais TEA foi adicionado (2,48 mL, 17,91 mmols) e a reação foi aquecida a 50°C por uma hora e em seguida a 60°C por 20 horas. Mais TEA (2,48 mL, 17,91 mmols) e Intermediário E (1,13g, 3,58 mmols) foram adicionados e a reação foi aquecida a 60°C por 17,5 horas. A mistura reacional foi concentrada a vácuo e distribuída entre EtOAc e HCl 1 M (aq.). A camada aquosa teve o pH ajustado em 5 usando NaOH 2 M (aq.) e foi extraída usando EtOAc. As camadas de EtOAc foram combinadas e lavadas com bicarbonato de sódio saturado (aquoso), água e salmoura. A camada orgânica foi secada (MgSO₄) e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi recristalizado a partir de tolueno para dar um sólido marrom-claro; [M+H]⁺ 488,2. ¹H RMN (DMSO) 0,9 (3H, t, CH₃), 1,2 (3H, d, CH₃), 1,3 (1H, m), 1,6 (3H, m), 1,9 (2H, m), 3,6 (3H, s, CH₃), 3,6 (3H, s, CH₃), 3,9 (2H, m), 4,0 (1H, m), 7,2 (1H, d), 8,1 (1H, d), 8,2 (1H, d), 9,5 (1H, s), 10,1 (1H, s).

Exemplo 6a

3-Cloro-2-(metóxi-metil-sulfamoil)-6-{2-[(R)-1-((2R,5R)-5-metil-tetra-hidro-furan-2-il)-propilamino]-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino}-fenolato(2-hidróxi-etil)-trimetil-amônio

[00118] A uma solução agitada de 6-Cloro-2-hidróxi-N-metóxi-N-metil-3-{2-[(R)-1-((2R,5R)-5-metil-tetra-hidro-furan-2-il)-propilamino]-

3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino}-benzenossulfonamida (2,1 g, 4,3 mmols) em EtOAc (30 mL) e IPA (5 mL) ao refluxo foi adicionada uma solução de hidróxido de colina a 45% em MeOH (1,213 mL, 4,3 mmols). Depois de 20 minutos a mistura reacional foi resfriada para a temperatura ambiente e a agitação continuou por 1 hora. O sólido amarelo cristalino foi recolhido por filtração; $[M+H]^+$ 488,2 1H RMN (DMSO) 0,9 (3H, t, CH₃), 1,2 (3H, d, CH₃), 1,3 (1H, m), 1,5 (1H, m), 1,6 (2H, m), 1,9 (2H, m), 3,0 (3H, s), 3,1 (9H, s), 3,4 (2H, t), 3,6 (3H, s, CH₃), 3,9 (4H, m), 4,0 (1H, m), 5,3 (1H, t), 5,9 (1H, d), 7,7 (1H, d), 8,5 (1H, d), 9,6 (1H, s).

Exemplo 7

6-Cloro-3-[3,4-dioxo-2-((R)-1-piridin-2-il-propilamino)-ciclobut-1-enilamino]-2-hidróxi-N-metóxi-N-metil-benzenossulfonamida

[00119] Este composto foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 1 substituindo (R)-(+)-alfa-etilbenzilamina pela amina apropriada; $[M+H]^+$ 481 Tempo de retenção 1,06 minutos (Método B).

Exemplo 8

6-Cloro-3-[2-(1-etil-propilamino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino]-2-hidróxi-N-metóxi-N-metil-benzenossulfonamida

[00120] A uma solução agitada de 6-cloro-3-(2-etóxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidróxi-N-metóxi-N-metil-benzenossulfonamida (Intermediário A) (1 g, 2,56 mmols) em THF (20 mL) foi adicionado 3-aminopentano (0,596 mL, 5,12 mmols). A mistura reacional foi aquecida a 50°C por uma noite. A mistura reacional foi concentrada a vácuo e dissolvida em EtOAc. A solução de EtOAc foi lavada com HCl 1 M (aq.) e salmoura. A solução de EtOAc foi secada (MgSO₄) e concentrada a vácuo. O resíduo foi cristalizado a partir de tolueno para dar um sólido; $[M+H]^+$ 432,1. 1H RMN (DMSO) 0,9 (6H, t, 2xCH₃), 1,5 (2H, m), 1,6 (2H, m), 3,0 (3H, s, CH₃), 3,6 (3H, s, CH₃), 3,9 (1H, m), 7,2 (1H, d), 8,1 (1H, d), 8,2 (1H, d), 9,4 (1H, s), 10,1 (1H, s).

Exemplo 93-[2-((R)-sec-Butilamino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino]-6-cloro-2-hidróxi-N-metóxi-N-metil-benzenossulfonamida

[00121] A uma solução agitada de 6-cloro-3-(2-etóxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidróxi-N-metóxi-N-metil-benzenossulfonamida (Intermediário A) (1 g, 2,56 mmols) em THF (20 mL) foi adicionado (R)-(-)-2-aminobutano (0,52 mL, 5,12 mmols). A mistura reacional foi aquecida a 50°C por 7 horas. A mistura reacional foi concentrada a vácuo e dissolvida em EtOAc. A solução de EtOAc foi lavada com HCl 1 M (aq.) e salmoura. A solução de EtOAc foi secada (MgSO₄) e concentrada a vácuo. O resíduo foi cristalizado a partir de tolueno para dar um sólido; [M+H]⁺ 418,2. ¹H RMN (DMSO) 0,9 (3H, t, CH₃), 1,2 (3H, d, CH₃), 1,5 (2H, m), 3,0 (3H, s, CH₃), 3,6 (3H, s, CH₃), 4,0 (1H, m), 7,2 (1H, d), 8,1 (1H, d), 8,3 (1H, d), 9,4 (1H, s), 10,1 (1H, s).

Exemplo 103-[2-((R)-sec-Butilamino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino]-6-cloro-N-etil-2-hidróxi-N-metóxi-benzenossulfonamida

[00122] A uma solução agitada de 6-cloro-3-(2-etóxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidróxi-N-metóxi-N-etil-benzenossulfonamida (Intermediário FA) (100 mg, 0,25 mmol) em MeCN (1 mL) e EtOH (1 mL) foi adicionado (R)-(-)-2-Aminobutano (30,7 mg, 0,42 mmol) seguido de trietilamina (69 µl, 0,49 mmol). A mistura reacional foi aquecida a 70°C por uma hora. A mistura reacional foi concentrada a vácuo e dissolvida em EtOAc. A solução de EtOAc foi lavada com HCl 1 M (aq.) e concentrada a vácuo. O resíduo foi triturado com DCM para dar um sólido branco; [M+H]⁺ 432,2. ¹H RMN (DMSO) 0,9 (3H, t, CH₃), 1,2 (6H, m), 1,5-1,6 (2H, m), 3,3 (2H, m), 3,7 (3H, s, CH₃) 4,1 (1H, m), 7,3 (1H, d), 8,1 (1H, d), 8,3 (1H, d), 9,4 (1H, s), 10,1 (1H, s).

Exemplo 116-Cloro-2-hidróxi-N-metóxi-3-[2-((R)-1-metoximetil-2-metil-

propilamino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino]-N-metil-benzenossulfonamida

[00123] A uma solução agitada de trietilamina (1,192 mL, 8,55 mmols) e (R)-2-amino-3-metil-butan-1-ol (Intermediário H) em EtOH (36 mL) foi adicionado 6-cloro-3-(2-etóxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidróxi-N-metóxi-N-metil-benzenossulfonamida (Intermediário A) (1,67 g, 4,27 mmols). A mistura reacional foi aquecida a 85°C por 18 horas. A mistura reacional foi concentrada a vácuo e dissolvida em EtOAc. A solução de EtOAc foi lavada com HCl 1 M (aq.) e NaHCO₃ (aq.). A camada de NaHCO₃ (aq.) foi extraída com EtOAc. As camadas de EtOAc foram combinadas e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado usando cromatografia rápida (0-10% MeOH em DCM) para dar um sólido marrom [M+H]⁺ 462,0.

[00124] ¹H RMN (DMSO) 0,9 (6H, t, 2xCH₃), 1,9 (1H, m), 3,0 (3H, s, CH₃), 3,3 (3H, s, CH₃), 3,5 (2H, m), 3,6 (3H, s, CH₃), 4,1 (1H, m), 7,3 (1H, s), 8,1 (1H, d), 8,4 (1H, d), 9,5 (1H, s), 10,2 (1H, s).

Exemplo 12

6-Cloro-N-etil-3-[2-(1-etil-propilamino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino]-2-hidróxi-N-metóxi-benzenossulfonamida

[00125] A uma solução agitada de 6-Cloro-3-(2-etóxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidróxi-N-metóxi-N-etil-benzenossulfonamida (Intermediário FA) (100 mg, 0,25 mmol) em THF (2 mL) foi adicionado 3-aminopentano (29 mg, 0,25 mmol) A mistura reacional foi aquecida a 50°C por uma noite. Mais 3-aminopentano (29 mg, 0,25 mmol) foi adicionado e a reação foi aquecida a 50°C por 7 horas. A mistura reacional foi concentrada a vácuo e dissolvida em EtOAc. A solução de EtOAc foi lavada com ácido cítrico a 10% (aq.), salmoura, secada (sulfato de sódio) e concentrada a vácuo para dar um sólido; [M+H]⁺ 446,1. ¹H RMN (DMSO) 0,9 (6H, t, 2xCH₃), 1,2 (3H, t, CH₃), 1,5 (2H, m), 1,6 (2H, m), 3,3 (2H, m), 3,7 (3H, s, CH₃) 3,9 (1H, m), 7,2 (1H, d), 8,1 (1H,

d), 8,3 (1H, d), 9,4 (1H, s), 10,2 (1H, s).

Exemplo 13

6-cloro-3-(2-(1,1,1,3,3,3-hexafluorpropan-2-ilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidróxi-N-metóxi-N-metilbenzenossulfonamida

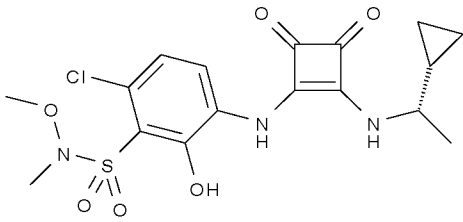
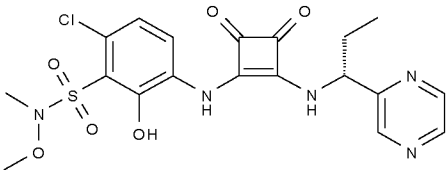
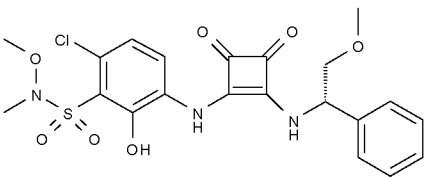
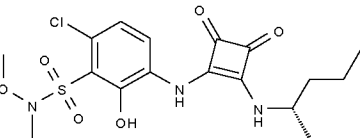
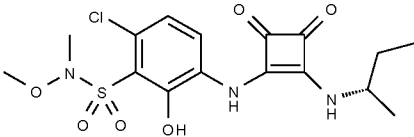
[00126] 6-Cloro-3-(2-etóxi-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidróxi-N-metóxi-N-metilbenzenossulfonamida (Intermediário A) (50 mg, 0,102 mmol) e 1,1,1,3,3,3-hexafluorisopropilamina (34,0 mg, 0,203 mmol) foram dissolvidas em THF (1 mL). À solução foi adicionado ácido metanossulfônico (7 µl, 0,108 mmol) e a mistura resultante foi aquecida a 50°C por uma noite (~18 horas). A solução foi concentrada a vácuo e o resíduo foi redissolvido em DMSO (900 µl). A solução foi transferida para um frasco de HPLC e purificada usando um sistema preparatório direcionado para massa usando 50-98% de acetonitrila em água (0,1% TFA). O solvente foi removido da fração purificada a vácuo. O resíduo foi redissolvido em MeOH e o solvente foi removido a vácuo para dar o composto do título como um sólido laranja;

[00127] MS m/z 512 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,21 (1H, s), 9,70 (1H, s), 9,43 (1H, d), 8,01 (1H, d), 7,30 (1H, d), 6,05 (1H, m), 3,64 (3H, s), 3,04 (3H, s).

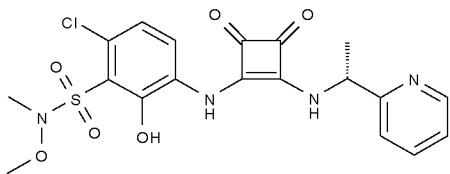
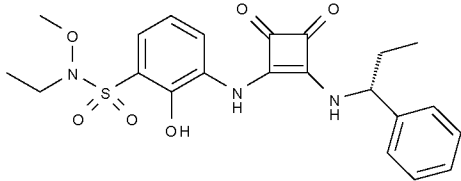
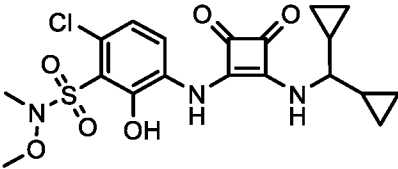
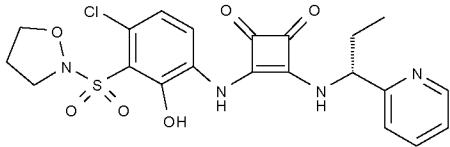
[00128] Os compostos listados a seguir (Tabela 2) são preparados por um método similar àquele do Exemplo 1 usando os compostos de partida e as aminas apropriadas, cujas preparações ou estão descritas nesta relatório ou se encontram comercialmente disponíveis.

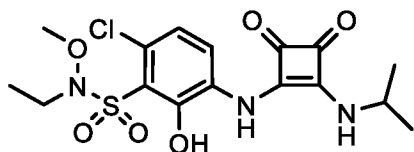
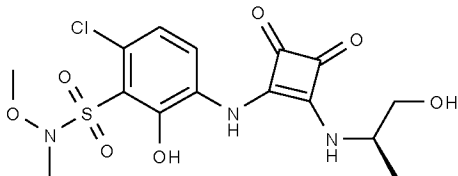
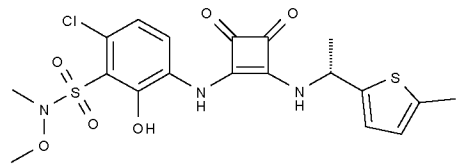
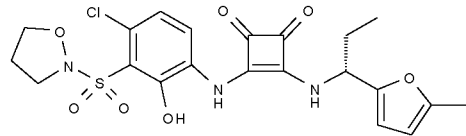
TABELA 2

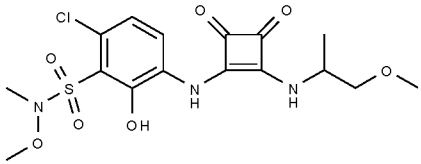
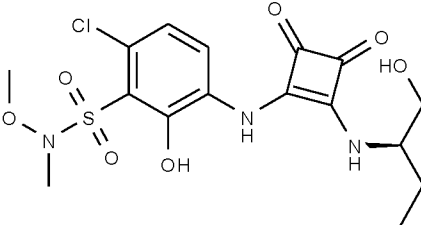
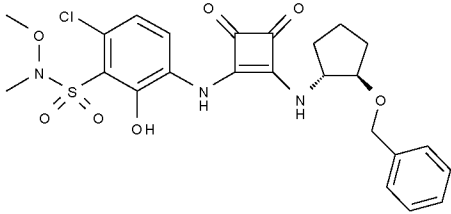
Ex.	Estrutura	Nome IUPAC /RMN	[M+H] ⁺
2.1		6-Cloro-3-[2-((R)-1-furan-2-ilmetil-propilamino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino]-2-hidróxi-N-metóxi-N-metil-benzenossulfonamida	484
2.2		6-Cloro-3-[2-(1,2-dimetil-propilamino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino]-2-hidróxi-N-metóxi-N-metil-benzenossulfonamida	432
2.3		N-Etil-2-hidróxi-N-metóxi-3-{2-[(R)-1-(5-metil-furan-2-il)-propilamino]-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino}-benzenossulfonamida	464
2.4		6-Cloro-3-[2-((R)-1-etoximetil-propilamino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino]-2-hidróxi-N-metóxi-N-metil-benzenossulfonamida	462
2.5		6-Cloro-2-hidróxi-N-metóxi-N-metil-3-{2-[(R)-1-(5-metil-tiofen-2-il)-propilamino]-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino}-enzenossulfonamida	500

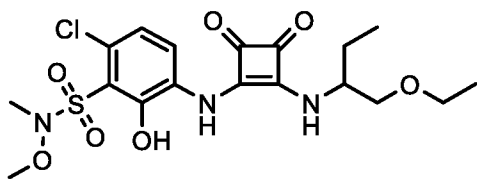
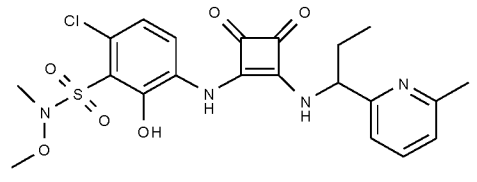
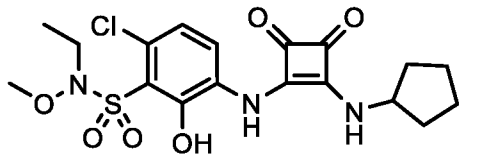
Ex.	Estrutura	Nome IUPAC /RMN	[M+H] ⁺
2.6		6-Cloro-3-[2-((S)-1-ciclopropil-etilamino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino]-2-hidróxi-N-metóxi-N-metil-benzenossulfonamida	430
2.7		6-Cloro-3-[3,4-dioxo-2-((R)-1-pirazin-2-il-propilamino)-ciclobut-1-enilamino]-2-hidróxi-N-metóxi-N-metil-benzenossulfonamida	482
2.8		6-Cloro-2-hidróxi-N-metóxi-3-[2-((S)-2-metóxi-1-fenil-etilamino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino]-N-metil-benzenossulfonamida	496
2.9		6-Cloro-2-hidróxi-N-metóxi-N-metil-3-[2-((S)-1-metil-butilamino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino]-benzenossulfonamida	432
2.10		3-[2-((S)-sec-Butilamino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino]-6-cloro-2-hidróxi-N-metóxi-N-metil-benzenossulfonamida	418

Ex.	Estrutura	Nome IUPAC /RMN	[M+H] ⁺
2.11		6-Cloro-3-[3,4-dioxo-2-((R)-1-tiofen-2-il-etilamino)-ciclobut-1-enilamino]-2-hidróxi-N-metóxi-N-metil-benzenossulfonamida	472
2.12		6-Cloro-3-[3,4-dioxo-2-((R)-1-tiofen-2-il-propilamino)-ciclobut-1-enilamino]-2-hidróxi-N-metóxi-N-metil-benzenossulfonamida	486
2.13		6-Cloro-3-{3,4-dioxo-2-[(R)-(R)-1-(tetra-hidro-furan-2-il)-propilamino]-ciclobut-1-enilamino}-N-etil-2-hidróxi-N-metóxi-benzenossulfonamida ¹ H RMN (DMSO) 1,05 (3H, t, CH ₃), 1,3 (3H, t, CH ₃), 1,7 (3H, m), 1,95 (2H, m, CH ₂), 2,1 (1H, m, CH ₂), 3,4 (2H, m, CH ₂ O), 3,75 (3H, s, CH ₃ O), 3,8 (1H, m), 3,9 (2H, m), 4,15 (1H, m), 7,15 (1H, d, ArH), 8,25 (1H, d, ArH)	488
2.14		6-Cloro-N-etil-2-hidróxi-N-metóxi-3-{2-[(R)-1-((2R,5R)-5-metil-tetra-hidro-furan-2-il)-propilamino]-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino}-benzenossulfonamida	502

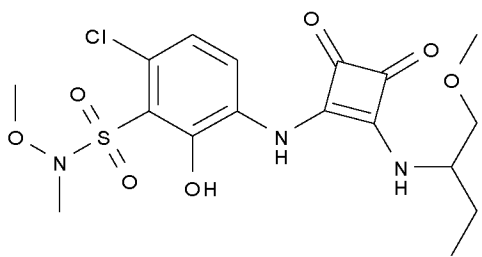
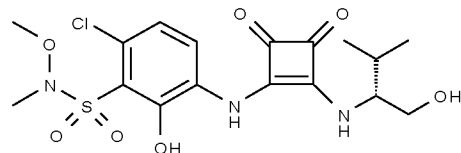
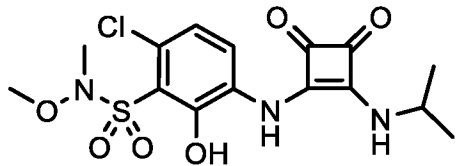
Ex.	Estrutura	Nome IUPAC /RMN	[M+H] ⁺
2.15		6-Cloro-3-[3,4-dioxo-2-((R)-1-piridin-2-il-etilamino)-ciclobut-1-enilamino]-2-hidróxi-N-metóxi-N-metil-benzenossulfonamida	467
2.16		3-[3,4-Dioxo-2-((R)-1-fenil-propilamino)-ciclobut-1-enilamino]-N-etil-2-hidróxi-N-metóxi-benzenossulfonamida	460
2.17		6-cloro-3-(2-(díciclopropilmetilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidróxi-N-metóxi-N-metilbenzenossulfonamida	456
2.18		3-[4-Cloro-2-hidróxi-3-(isoxazolidine-2-sulfonil)-fenilamino]-4-((R)-1-piridin-2-il-propilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona	493

Ex.	Estrutura	Nome IUPAC /RMN	[M+H] ⁺
2.19		6-cloro-N-etil-2-hidróxi-3-(2-(isopropilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-N-metoxibenzenossulfonamida 1H RMN (DMSO) 1,2 (3H, t, CH ₃), 1,25 (6H, d, 2xCH ₃), 3,30 (2H, q, CH ₂), 3,70 (3H, s, CH ₃), 4,20 (1H, m, CH), 7,25 (1H, d), 8,10 (1H, d), 8,40 (1H, d), 9,40 (1H, s), 10,15 (1H, s)	418
2.20		(R)-6-cloro-2-hidróxi-3-(2-(1-hidroxiopropan-2-ilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-N-metóxi-N-metil benzenossulfonamida	420
2.21		(R)-6-cloro-2-hidróxi-N-metóxi-N-metil-3-(2-(1-(5-metiltiofen-2-il)etilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzenossulfonamida	486
2.22		(R)-3-(4-cloro-2-hidróxi-3-(isoxazolidin-2-ilsulfonil)fenilamino)-4-(1-(5-metilfuran-2-il)propilamino)ciclobut-3-eno-1,2-diona	496

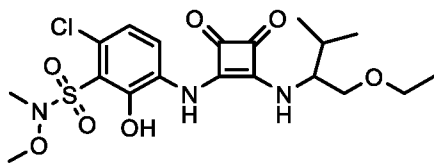
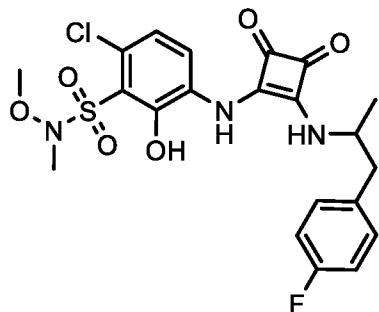
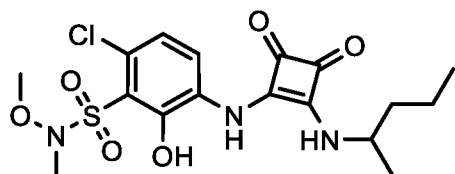
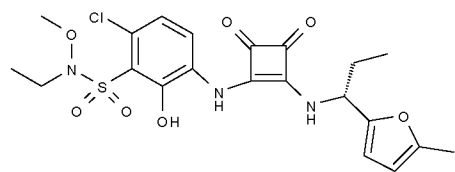
Ex.	Estrutura	Nome IUPAC /RMN	[M+H] ⁺
2.23		6-cloro-2-hidróxi-N-metóxi-3-(2-(1-metoxipropan-2-ilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-N-metilbenzenossulfonamida ¹ H RMN (DMSO) 1,2 (3H, d, CH ₃), 3,0 (3H, s, CH ₃ N), 3,35 (3H, s, CH ₃ O), 3,42 (2H, m, CH ₂ O), 3,62 (3H, s, CH ₃ O), 4,35 (1H, m, CHN), 8,05 (1H, d, ArH), 8,56 (1H, d, ArH),	434
2.24		(R)-6-cloro-2-hidróxi-3-(2-(1-hidroxibutan-2-ilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-N-metóxi-N-metilbenzenossulfonamida	434
2.25		3-(2-((1R,2R)-2-(benziloxy)ciclopentilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-6-cloro-2-hidróxi-N-metóxi-N-metilbenzenossulfonamida	536

Ex.	Estrutura	Nome IUPAC /RMN	[M+H] ⁺
2.26		6-cloro-3-(2-(1- etoxibutan-2-ilamino)- 3,4-dioxociclobut-1- enilamino)-2-hidróxi-N- metóxi-N- metilbenzenossulfona- mida	462
2.27		6-cloro-2-hidróxi-N- metóxi-N-metil-3-(2-(1- (6-metilpiridin-2- il)propilamino)-3,4- dioxociclobut-1- enilami- no)benzenossulfonamid a 1H RMN (MeOD) 1,0 (3H, t, CH ₃), 2,05 (2H, m, CH ₂), 2,6 (3H, s, ArCH ₃), 3,1 (3H, s, CH ₃ N), 3,7 (3H, s, CH ₃ O), 5,3 (1H, m, CHN), 7,2 (2H, 2 x ArH), 7,7 (1H, t, ArH), 8,2 (1H, d, ArH)	495
2.28		6-cloro-3-(2- (ciclopentilamino)-3,4- dioxociclobut-1- enilamino)-N-etil-2- hidróxi-N- metoxibenzenossulfo- namida	444

Ex.	Estrutura	Nome IUPAC /RMN	[M+H] ⁺
2.29		6-cloro-2-hidróxi-N-metóxi-N-metil-3-(2-(1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzenossulfonamida	470
2.30		(R)-6-cloro-3-(2-(1-(2-fluorfenil)propan-2-ilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidróxi-N-metóxi-N-metilbenzenossulfonamida	498
2.31		6-cloro-3-(3,4-dioxo-2-(1-(pirazin-2-il)propilamino)ciclobut-1-enilamino)-2-hidróxi-N-metóxi-N-metilbenzenossulfonamida	482
2.32		3-(4-cloro-2-hidróxi-3-((S)-4-hidróxi-isoxazolidin-2-ilsulfonil)fenilamino)-4-((R)-1-((2R,5R)-5-metiltetra-hidrofuran-2-il)propilamino)ciclobut-3-eno-1,2-diona	517

Ex.	Estrutura	Nome IUPAC /RMN	[M+H] ⁺
2.33		6-cloro-2-hidróxi-N-metóxi-3-(2-(1-metoxibutan-2-ilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-N-metilbenzenossulfonamida	448
2.34		(R)-6-cloro-2-hidróxi-3-(2-(1-hidróxi-3-metilbutan-2-ilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-N-metóxi-N-metilbenzenossulfonamida	448
2.35		6-cloro-2-hidróxi-3-(2-(isopropilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-N-metóxi-N-metilbenzenossulfonamida 1H RMN (DMSO) 1,25 (6H, d, 2xCH ₃), 3,05 (3H, s, CH ₃), 3,65 (3H, s, CH ₃), 4,20 (1H, m, CH), 7,30 (1H, d), 8,10 (1H, d), 8,40 (1H, d), 9,40 (1H, s), 10,15 (1H, s)	404

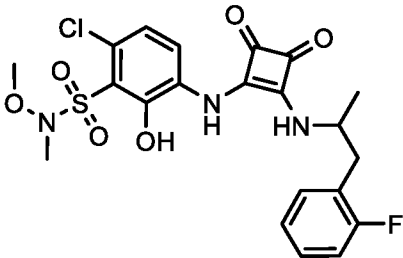
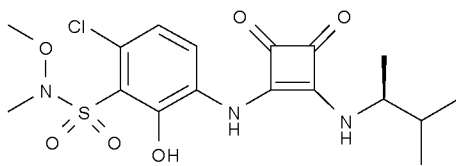
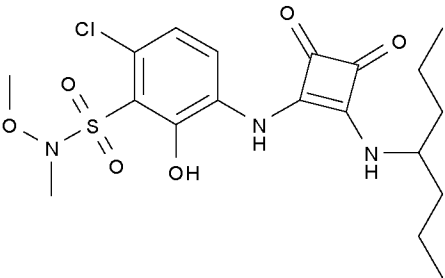
Ex.	Estrutura	Nome IUPAC /RMN	[M+H] ⁺
2.36		6-cloro-2-hidróxi-N-(2-metoxietoxi)-N-metil-3-(2-((R)-1-((2R,5R)-5-metiltetra-hidrofuran-2-il)propilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzenossulfonamida	532
2.37		3-(4-cloro-2-hidróxi-3-((R)-4-hidróxi-isoxazolidin-2-ilsulfonil)fenilamino)-4-((R)-1-(5-metilfuran-2-il)propilamino)ciclobut-3-eno-1,2-diona	512
2.38		(S)-3-(2-(sec-butilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-6-cloro-N-etil-2-hidróxi-N-metoxibenzenossulfonamida	432
2.39		(R)-6-cloro-2-hidróxi-N-metóxi-3-(2-(1-(3-metoxifenil)etilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-N-metilbenzenossulfonamida	496

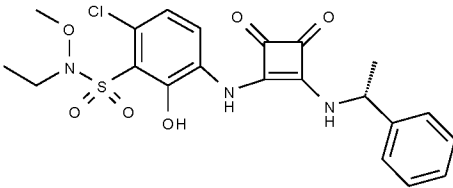
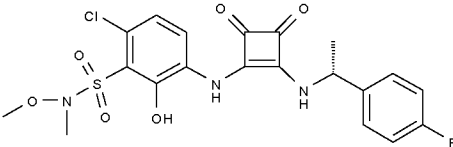
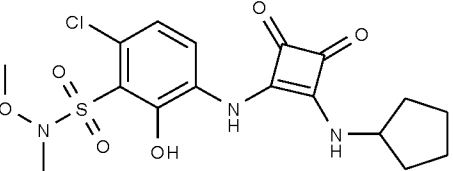
Ex.	Estrutura	Nome IUPAC /RMN	[M+H] ⁺
2.40		6-cloro-3-(2-(1-etóxi-3-metilbutan-2-ilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidróxi-N-metóxi-N-metilbenzenossulfonamida	476
2.41		6-cloro-3-(2-(1-(4-fluorfenil)propan-2-ilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidróxi-N-metóxi-N-metilbenzenossulfonamida	498
2.42		6-cloro-3-(3,4-dioxo-2-(pentan-2-ilamino)ciclobut-1-enilamino)-2-hidróxi-N-metóxi-N-metilbenzenossulfonamida	432
2.43		(R)-6-cloro-N-etil-2-hidróxi-N-metóxi-3-(2-(1-(5-metilfuran-2-il)propilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzenossulfonamida	498

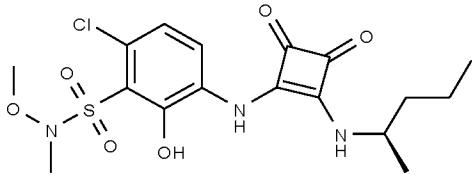
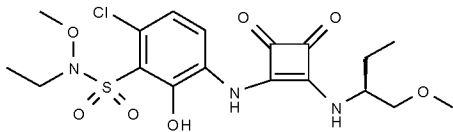
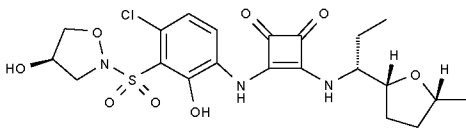
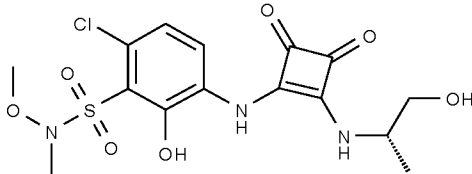
Ex.	Estrutura	Nome IUPAC /RMN	[M+H] ⁺
2.44		(R)-6-cloro-3-(2-(1- etoxipropan-2-ilamino)- 3,4-dioxociclobut-1- enilamino)-2-hidróxi-N- metóxi-N- metilbenzenossulfona- mida	448/45 0
2.45		6-cloro-3-(2-(3,3- dimetilbutan-2-ilamino)- 3,4-dioxociclobut-1- enilamino)-2-hidróxi-N- metóxi-N- metilbenzenossulfona- mida	446
2.46		(R)-6-cloro-2-hidróxi-N- metóxi-N-metil-3-(2-(3- metilbutan-2-ilamino)- 3,4-dioxociclobut-1- enilami- no)benzenossulfonamid a	432
2.47		(S)-6-cloro-3-(2-(1- etoxipropan-2-ilamino)- 3,4-dioxociclobut-1- enilamino)-2-hidróxi-N- metóxi-N- metilbenzenossulfona- mida	448/45 0

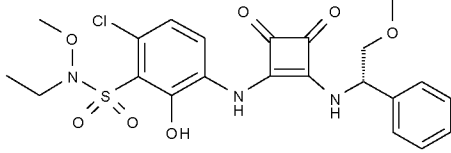
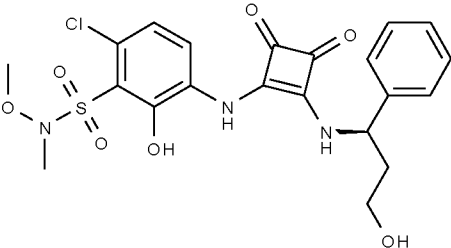
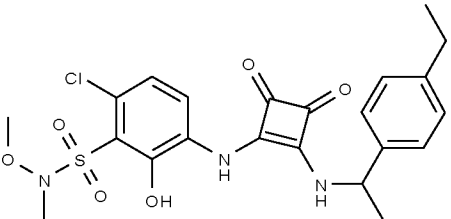
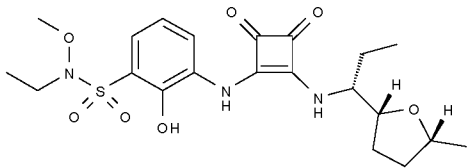
Ex.	Estrutura	Nome IUPAC /RMN	[M+H] ⁺
2.48		(S)-6-cloro-3-(2-(1-(2-fluorfenil)propan-2-ilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidróxi-N-metóxi-N-metilbenzenossulfonamida	498
2.49		(R)-6-cloro-3-(3,4-dioxo-2-(1-(piridin-2-il)propilamino)ciclobut-1-enilamino)-N-etil-2-hidróxi-N-metoxibenzenossulfonamida	495
2.50		6-cloro-3-(3,4-dioxo-2-(1-(piridin-3-il)propilamino)ciclobut-1-enilamino)-2-hidróxi-N-metóxi-N-metilbenzenossulfonamida ¹ H RMN (MeOD) 1,03 (3H, t, CH ₃), 2,05 (2H, m, CH ₂), 3,08 (3H, s, CH ₃ N), 3,68 (3H, s, CH ₃ O), 5,3 (1H, t, CHN), 7,18 (1H, d, ArH), 7,5 (1H, m, ArH), 7,9 (1H, d, ArH), 8,28 (1H, d, ArH), 8,5 (1H, d, ArH), 8,62 (1H, s, ArH).	481

Ex.	Estrutura	Nome IUPAC /RMN	[M+H] ⁺
2.51		(S)-6-cloro-2-hidróxi-N-metóxi-N-metil-3-(2-(1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzenossulfonamida	470
2.52		(R)-3-(2-(1-(benziloxi)butan-2-ilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-6-cloro-2-hidróxi-N-metóxi-N-metilbenzenossulfonamida	524
2.53		(R)-6-cloro-3-(2-(1-(4-fluorfenil)propan-2-ilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidróxi-N-metóxi-N-metilbenzenossulfonamida	498
2.54		(S)-6-cloro-3-(2-(3,3-dimetilbutan-2-ilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidróxi-N-metóxi-N-metilbenzenossulfonamida	446

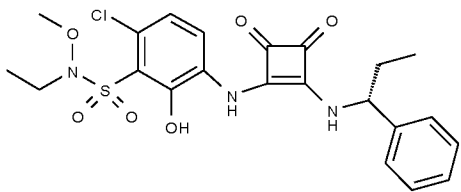
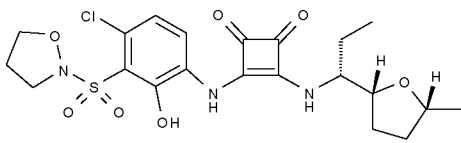
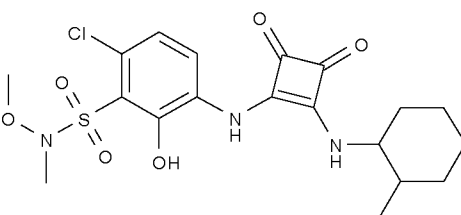
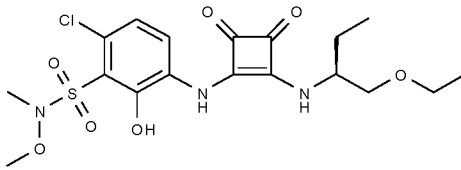
Ex.	Estrutura	Nome IUPAC /RMN	[M+H] ⁺
2.55		6-cloro-3-(2-(1-(2-fluorfenil)propan-2-ilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidróxi-N-metóxi-N-metilbenzenossulfonamida	498
2.56		(S)-6-cloro-2-hidróxi-N-metóxi-N-metil-3-(2-(3-metilbutan-2-ilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzenossulfonamida	432
2.57		6-cloro-3-(2-(heptan-4-ilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidróxi-N-metóxi-N-metilbenzenossulfonamida	460

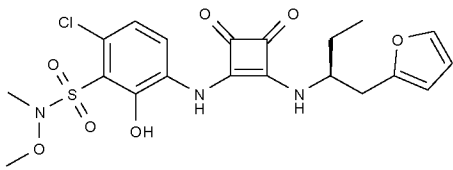
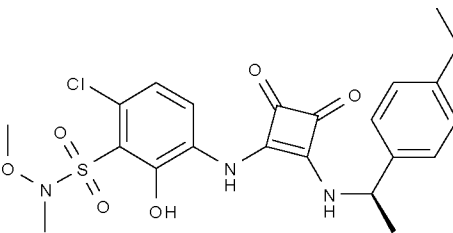
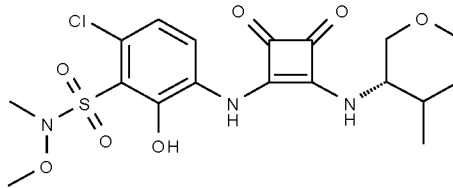
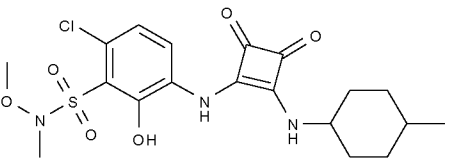
Ex.	Estrutura	Nome IUPAC /RMN	[M+H] ⁺
2.58		(R)-6-cloro-3-(3,4-dioxo-2-(1- feniletilamino)ciclobut- 1-enilamino)-N-etil-2- hidróxi-N- metoxibenzenossulfo- namida ¹ H RMN (DMSO) 1,20 (3H, t, CH ₃), 1,60 (3H, d, CH ₃), 3,30 (2H, q, CH ₂), 3,70 (3H, s, CH ₃), 5,35 (1H, m, CH), 7,25 (1H, d), 7,30 (1H, m), 7,40 (4H, m), 8,10 (1H, d), 8,80 (1H, d), 9,40 (1H, s), 10,15 (1H, s)	480
2.59		(R)-6-cloro-3-(2-(1-(4- fluorfenil)etilamino)-3,4- dioxociclobut-1- enilamino)-2-hidróxi-N- metóxi-N- metilbenzenossulfona- mida	484
2.60		6-cloro-3-(2- (ciclopentilamino)-3,4- dioxociclobut-1- enilamino)-2-hidróxi-N- metóxi-N- metilbenzenossulfona- mida	430

Ex.	Estrutura	Nome IUPAC /RMN	[M+H] ⁺
2.61		(R)-6-cloro-3-(3,4-dioxo-2-(pentan-2-ilamino)ciclobut-1-enilamino)-2-hidróxi-N-metóxi-N-metilbenzenossulfonamida	432
2.62		(S)-6-cloro-N-etil-2-hidróxi-N-metóxi-3-(2-(1-metoxibutan-2-ilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzenossulfonamida	462
2.63		3-(4-cloro-2-hidróxi-3-((R)-4-hidróxi-isoxazolidin-2-ilsulfonil)fenilamino)-4-((R)-1-((2R,5R)-5-metiltetra-hidrofuran-2-il)propilamino)ciclobut-3-eno-1,2-diona	517
2.64		(S)-6-cloro-2-hidróxi-3-(2-(1-hidroxiopropan-2-ilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-N-metóxi-N-metilbenzenossulfonamida	420

Ex.	Estrutura	Nome IUPAC /RMN	[M+H] ⁺
2.65		(S)-6-cloro-N-etil-2-hidróxi-N-metóxi-3-(2-(2-metóxi-1-feniletilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzenossulfonamida	510
2.66		(R)-6-cloro-2-hidróxi-3-(2-(3-hidróxi-1-fenilpropilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-N-metóxi-N-metilbenzenossulfonamida	496
2.67		6-cloro-3-(2-(1-(4-etilfenil)etilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidróxi-N-metóxi-N-metilbenzenossulfonamida	494
2.68		N-etil-2-hidróxi-N-metóxi-3-(2-((R)-1-((2R,5R)-5-metiltetrahidrofuran-2-il)propilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzenossulfonamida	468

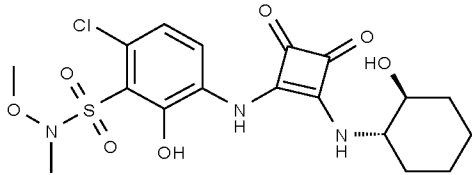
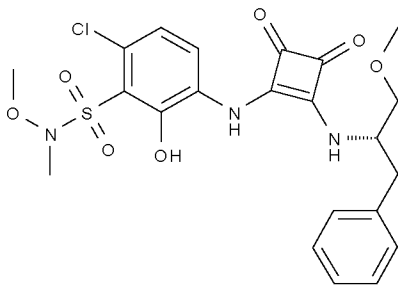
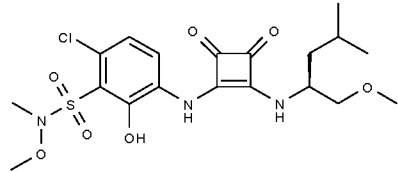
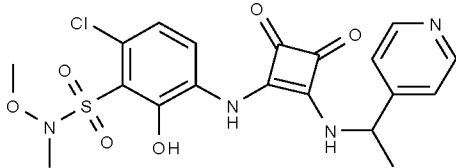
Ex.	Estrutura	Nome IUPAC /RMN	[M+H] ⁺
2.69		(S)-6-cloro-3-(2-(1-(4-fluorfenil)propan-2-ilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidróxi-N-metóxi-N-metilbenzenossulfonamida	498
2.70		(R)-6-cloro-3-(2-(1-ciclopropiletilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidróxi-N-metóxi-N-metilbenzenossulfonamida	430
2.71		3-(3,4-dioxo-2-((R)-1-((S)-tetra-hidrofuran-2-il)propilamino)ciclobut-1-enilamino)-N-etil-2-hidróxi-N-metoxibenzenossulfonamida ¹ H RMN (DMSO) 0,95 (3H, t, CH ₃), 1,2 (3H, t, CH ₃), 1,6 (2H, m), 1,7 (1H, m), 1,85 (2H, m), 1,95 (1H, m), 3,1 (2H, m, CH ₂ N), 3,65 (1H, m, CHN), 3,8 (3H, s, CH ₃ ON), 3,9 (1H, m, CHO), 4,1 (2H, m, CH ₂ O), 7,4 (1H, d, ArH), 8,0 (1H, d, ArH), 8,3 (1H, d, ArH)	464

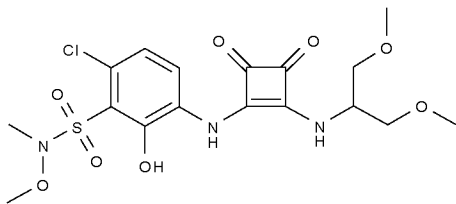
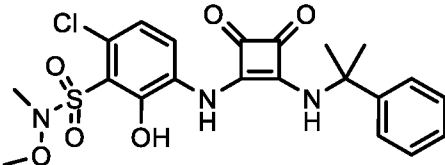
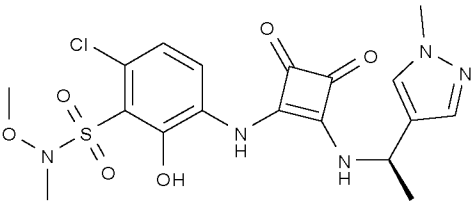
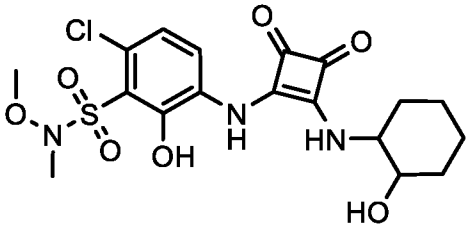
Ex.	Estrutura	Nome IUPAC /RMN	[M+H] ⁺
2.72		(R)-6-cloro-3-(3,4-dioxo-2-(1- fenilpropilami- no)ciclobut-1- enilamino)-N-etil-2- hidróxi-N- metoxibenzenossulfo- namida	494
2.73		3-(4-cloro-2-hidróxi-3- (isoxazolidin-2- ilsulfonil)fenilamino)-4- ((R)-1-((2R,5R)-5- metiltetra-hidrofuran-2- il)propilamino)ciclobut- 3-eno-1,2-diona	493
2.74		6-cloro-2-hidróxi-N- metóxi-N-metil-3-(2-(2- metilciclohexilamino)- 3,4-dioxociclobut-1- enilami- no)benzenossulfonamid a	458
2.75		(S)-6-cloro-3-(2-(1- etoxibutan-2-ilamino)- 3,4-dioxociclobut-1- enilamino)-2-hidróxi-N- metóxi-N- metilbenzenossulfona- mida	462

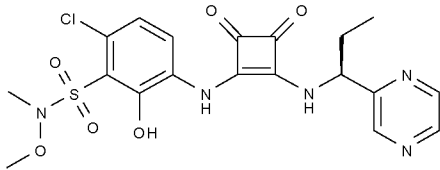
Ex.	Estrutura	Nome IUPAC /RMN	[M+H] ⁺
2.76		(S)-6-cloro-3-(2-(1-(furan-2-il)butan-2-ilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidróxi-N-metóxi-N-metilbenzenossulfonamida	484
2.77		(R)-6-cloro-3-(2-(1-(4-etilfenil)etilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidróxi-N-metóxi-N-metilbenzenossulfonamida	494
2.78		(S)-6-cloro-2-hidróxi-N-metóxi-3-(2-(1-metóxi-3-metilbutan-2-ilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-N-metilbenzenossulfonamida	462
2.79		6-cloro-2-hidróxi-N-metóxi-N-metil-3-(2-(4-metilciclohexilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzenossulfonamida	458

Ex.	Estrutura	Nome IUPAC /RMN	[M+H] ⁺
2.80		(R)-6-cloro-2-hidróxi-3-(2-(1-hidroxipentan-2-ilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-N-metóxi-N-metilbenzenossulfonamida	448
2.81		3-(2-(benzidrilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-6-cloro-2-hidróxi-N-metóxi-N-metilbenzenossulfonamida	528
2.82		(R)-6-cloro-3-(2-(1-cianobutan-2-ilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidróxi-N-metóxi-N-metilbenzenossulfonamida	443/445
2.83		6-cloro-3-(2-(ciclopropilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidróxi-N-metóxi-N-metilbenzenossulfonamida	402
2.84		6-cloro-3-(2-(2-etil-2-fenil-hidrazinil)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidróxi-N-metóxi-N-metilbenzenossulfonamida	481

Ex.	Estrutura	Nome IUPAC /RMN	[M+H] ⁺
2.85		(S)-6-cloro-3-(3,4-dioxo-2-(1-p-toliletilamino)ciclobut-1-enilamino)-2-hidróxi-N-metóxi-N-metilbenzenossulfonamida	480
2.86		(S)-6-cloro-3-(2-(1-(4-etilfenil)etilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidróxi-N-metóxi-N-metilbenzenossulfonamida	494
2.87		(S)-6-cloro-3-(2-(1-cianobutan-2-ilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidróxi-N-metóxi-N-metilbenzenossulfonamida	443/445
2.88		(R)-6-cloro-N-etil-2-hidróxi-N-metóxi-3-(2-(1-metoxibutan-2-ilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzenossulfonamida	462

Ex.	Estrutura	Nome IUPAC /RMN	[M+H] ⁺
2.89		6-cloro-2-hidróxi-3-(2-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-N-metóxi-N-metilbenzenossulfonamida	460
2.90		(S)-6-cloro-2-hidróxi-N-metóxi-3-(2-(1-metóxi-3-fenilpropan-2-ilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-N-metilbenzenossulfonamida	510
2.91		(S)-6-cloro-2-hidróxi-N-metóxi-3-(2-(1-metóxi-4-metilpentan-2-ilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-N-metilbenzenossulfonamida	476
2.92		6-cloro-3-(3,4-dioxo-2-(1-(piridin-4-il)etilamino)ciclobut-1-enilamino)-2-hidróxi-N-metóxi-N-metilbenzenossulfonamida	467

Ex.	Estrutura	Nome IUPAC /RMN	[M+H] ⁺
2.93		6-cloro-3-(2-(1,3-dimetoxipropan-2-ilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidróxi-N-metóxi-N-metilbenzenossulfonamida	464
2.94		6-cloro-3-(3,4-dioxo-2-(2-fenilpropan-2-ilamino)ciclobut-1-enilamino)-2-hidróxi-N-metóxi-N-metilbenzenossulfonamida	480
2.95		(R)-6-cloro-2-hidróxi-N-metóxi-N-metil-3-(2-(1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzenossulfonamida	470
2.96		6-cloro-2-hidróxi-3-(2-(2-hidroxiciclohexilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-N-metóxi-N-metilbenzenossulfonamida	460

Ex.	Estrutura	Nome IUPAC /RMN	[M+H] ⁺
2.97		(S)-6-cloro-3-(3,4-dioxo-2-(1-(pirazin-2-il)propilamino)ciclobut-1-enilamino)-2-hidróxi-N-metóxi-N-metilbenzenossulfonamida	482

Preparação dos compostos intermediários

Intermediário A

6-Cloro-3-(2-etóxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidróxi-N-metóxi-N-metil-benzenossulfonamida

[00129] Etapa 1: metóxi-metil-amida do ácido 2-terc-butil-6-cloro-benzo-oxazol-7-sulfônico

[00130] N,O-dimetil-hidroxilamina (1,98 g, 2 equiv.) foi suspendida em THF seco (20 mL) e a suspensão foi resfriada para 0°C em um banho de gelo com agitação vigorosa. Trietilamina (4,51 mL, 2 equiv.) foi adicionada mantendo a temperatura a 0°C e seguida da adição em gotas de cloreto de 2-terc-butil-6-cloro-benzo-oxazol-7-sulfonil (US 2007/0249672 página 9) (5 g, 16,22 mmol, 1 equiv.) em THF (10mL) durante 30 minutos. A mistura reacional foi agitada a 0°C por uma hora e em seguida deixada esquentar até a temperatura ambiente por uma noite. A mistura resultante foi filtrada e concentrada a vácuo e o sólido resultante foi dissolvido em EtOAc (75 mL), lavado com água (3 x 20 mL), salmoura saturada (30 mL), secado (MgSO₄) e concentrado a vácuo para dar o composto do título como um sólido; [M+H]⁺ 333.

[00131] Etapa 2: 3-Amino-6-cloro-2-hidróxi-N-metóxi-N-metil-benzenossulfonamida

[00132] Metóxi-metil-amida do ácido 2-terc-Butil-6-cloro-benzo-oxazol-7-sulfônico (4,8 g, 14,42 mmols) em dioxano (55 mL) e água (20 mL) foi tratada com ácido sulfúrico concentrado (20 mL) adiciona-

do em horas durante 30 minutos mantendo a temperatura $<30^{\circ}\text{C}$. A mistura reacional foi aquecida ao refluxo por 2,5 horas e em seguida deixada esfriar para a temperatura ambiente. O dioxano foi removido a vácuo e o resíduo aquoso resultante foi basificado com solução saturada de NaHCO_3 (250mL) até atingir pH12. A mistura reacional foi extraída com EtOAc (3 x 200 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com água (3 x 100mL) salmoura saturada(100 mL), secados (MgSO_4) e concentrados a vácuo para dar o composto do título como um sólido marrom; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 266.

[00133] Etapa 3: 6-Cloro-3-(2-etóxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidróxi-N-metóxi-N-metil-benzenossulfonamida

[00134] Uma solução de 3,4-dietóxi-3-ciclobuteno-1,2-diona (2,83 g, 1,2 equiv.) em etanol (30 mL) foi tratada com TEA (1,54 g, 1,1 equiv.) e a mistura reacional foi aquecida até 45°C . 3-Amino-6-cloro-2-hidróxi-N-metóxi-N-metil-benzenossulfonamida (3,7 g, 1 equiv.) foi adicionada aos poucos durante 30 minutos, com agitação vigorosa, mantendo a mistura reacional a 45°C .

[00135] A mistura reacional foi agitada a 45°C por uma hora e em seguida deixada esfriar para a temperatura ambiente. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi distribuído entre EtOAc (600 mL) e água (2 x 200 mL). A porção aquosa foi separada e extraída com EtOAc (3 x 200 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com água (3 x 200 mL) e deixados descansar por uma noite. O sólido resultante foi recolhido por filtração e secado a vácuo para dar o composto do título. O licor-mãe foi evaporado para dar um sólido oleoso marrom amarelado que foi triturado com etanol(100 mL). O sólido foi recolhido por filtração, lavado com EtOH e secado a vácuo para dar o composto do título; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 390.

Intermediário B

(R)-1-(5-Metil-furan-2-il)-propilamina p-toluenossulfonato

[00136] Este composto foi preparado de acordo com o procedimento descrito no documento US 2004/0209946 página 19.

Intermediário C

(S)-(Tetra-hidro-tiofen-3-il)amina

[00137] Este composto foi preparado de acordo com o procedimento descrito em Synthesis (1992), (10), 947-9.

Intermediário DA

(R)-1-(Tetra-hidro-furan-2-il)-propilamina

[00138] Etapa 1: (R)-N-metóxi-N-metiltetra-hidrofuran-2- carboxamida

[00139] A uma solução fria (0°C) de ácido (R) tetra-hidrofuroico (25 g, 215 mmols, 1 equiv.) em DCM (600 mL) foram adicionados TEA (30 mL, 1 equiv.), EDCI (61,9 g, 1,5 equiv.), N,O-dimetil-hidroxilamina (21 g, 1 equiv.) seguida de DMAP (0,263 g, 0,01 equiv.). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por uma noite e em seguida lavada com HCl 1 M e NaOH 1M. A porção orgânica foi secada (MgSO₄) e concentrada a vácuo para dar o produto do título; [M+H]⁺ 160, RMN (CDCl₃) 1,9 (1H, m), 2,05 (2H, m), 2,2 (1H, m), 3,2 (3H, s, NCH₃), 3,7 (3H, s, OCH₃), 3,9 (1H, m, CHO), 4,05 (1H, m, CHO), 4,8 (1H, m, CHO).

[00140] Etapa 2: (R)-1-(tetra-hidrofuran-2-il)propan-1-ona

[00141] A uma solução fria (0°C) de (R)-N-metóxi-N-metiltetra-hidrofuran-2-carboxamida (20,15 g, 1 equiv.) em THF (250 mL) foi adicionado brometo de etil magnésio (44,3 mL de uma solução 3 M em THF, 1,05 equiv.). A reação foi agitada a -78°C por 1 hora e em seguida resfriada bruscamente com uma solução saturada de NH₄Cl. EtOAc foi adicionado e a porção orgânica foi separada e ainda lavada com uma solução saturada de NH₄Cl, secada (MgSO₄) e concentrada a vácuo para dar o composto do título; RMN (CDCl₃) 1,05 (3H, t, CH₃), 1,9 (3H, m), 2,2 (1H, m, CH), 2,6 (2H, m, CH₂), 3,95 (2H, CH₂O), 4,3 (1H,

m, CHO).

[00142] Etapa 3: (R)-1-(tetra-hidrofuran-2-il)propan-1-ol

[00143] A uma solução fria (0°C) de (R)-1-(tetra-hidrofuran-2-il)propan-1-ona (16,16 g, 1 equiv.) em MeOH foi adicionado em gotas tetra-hidroborato de sódio (4,77 g, 1 equiv.). Depois de agitar a 0°C por uma hora, a reação foi resfriada bruscamente com HCl 5 M e deixada agitar por mais 10 minutos. A mistura foi concentrada a vácuo para remover o MeOH e EtOAc e água foram adicionados. A porção orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída várias vezes com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram secados (MgSO₄) e concentrados a vácuo para dar o composto do título.

[00144] Etapa 4: (2R)-2-(1-azidopropil)tetra-hidrofurano

[00145] A uma solução fria (0°C) de (R)-1-(tetra-hidrofuran-2-il)propan-1-ol (13,78 g, 1 equiv.) em DCM (250 mL) foram adicionados TEA (16,07 g, 1,5 equiv.) e cloreto de metanossulfonila (18,19 g, 1,5 equiv.). A reação foi agitada a 0°C. Depois de 50 minutos, a reação foi resfriada bruscamente com NaHCO₃ aquoso saturado. A camada orgânica foi lavada com NaHCO₃ aquoso saturado, secada (MgSO₄), filtrada e concentrada a vácuo. A reação foi deixada esfriar e foi distribuída entre salmoura e EtOAc. A porção aquosa foi separada e ainda extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram secados (MgSO₄), filtrados e concentrados a vácuo. Purificação do produto bruto por cromatografia sobre sílica deu o composto do título. 1,05 (3H, m, CH₃ de dois diastereômeros), 1,6 (3H, m), 1,95 (3H, m), 3,05 (0,5 H, m, CHN₃ de um diastereômero), 3,45 (0,5 H, m, CHN₃ de um diastereômero), 3,8 (1H, m, CHO), 3,9 (2H, m, CH₂O).

[00146] Etapa 5: (R)-1-(tetra-hidrofuran-2-il)propan-1-amina

[00147] Uma solução de (2R)-2-(1-azidopropil)tetra-hidrofurano (1,9 g, 12,24 mmols, 1 equiv.) em EtOH/AcOH (105 mL de uma mistura 100:5) e 10% Pd/C CATCart (12,24 mmols, 1 equiv.) foi colocada a

uma pressão de hidrogênio positiva por 8 horas. A mistura de produto foi concentrada a vácuo e diluída com DCM. A mistura foi passada por um cartucho SCX-2 de 10 g (carga de resina 0,67 mmol/g), eluindo com metanol seguido de amônio 2 M em EtOH. As frações apropriadas foram concentradas a vácuo para dar o composto do título.

[00148] 1,0 (3H, t, CH₃), 1,3 (1H, m), 1,6 (2H, m), 1,9 (3H, m), 2,6 (0,5H, m, CHNH₂ de um diastereômero), 2,8 (0,5H, m, CHNH₂ de um diastereômero), 3,6 (1H, m, CHO), 3,75 (1H, m, CHO), 3,85 (1H, m, CHO).

Intermediário DB

(R)-1-(Tetra-hidro-furan-2-il)-propilamina

[00149] Etapa 1: (R)-2-((R)-1-azidopropil)tetra-hidrofurano

[00150] Este composto foi preparado a partir de (S)-(R)-1-(tetra-hidro-furan-2-il)-propan-1-ol de maneira análoga ao (2R)-2-(1-azidopropil)tetra-hidrofurano (Intermediário DA etapa 4).

[00151] Etapa 2: (R)-1-((R)-tetra-hidrofuran-2-il)propilcarbamato de terc-Butila

[00152] A uma solução de (R)-2-((R)-1-azidopropil)tetra-hidrofurano (etapa 1) (2,11 g, 13,6 mmols) em THF (60 mL) e H₂O (10 mL) foi adicionada trifetilfosfina (4,28 g, 16,32 mmols). A reação foi aquecida a 50°C por uma noite e em seguida deixada esfriar para a temperatura ambiente. Bicarbonato de sódio (11,42 g, 136 mmols) e Boc-anidrido (4,16 g, 19,04 mmols) foram adicionados e a mistura reacional foi aquecida a 40°C. A reação foi deixada esfriar para a temperatura ambiente e EtOAc foi adicionado. As camadas aquosa e orgânicas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secadas (MgSO₄), filtradas e concentradas a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida sobre sílica-gel (40g) eluindo com um EtOAc/iso-hexano (gradiente 0-40%) para dar o produto do título; ¹H RMN (CDCl₃) δ

[00153] 0,98 (3H, t, CH₃), 1,45 (9H, s, (CH₃)₃), 1,6 (3H, m), 1,9 (3H, m), 3,5 (1H, m), 3,7 (1H, m), 3,85 (2H, m), 4,6 (1H, m).

[00154] Etapa 3: (R)-1-((R)-tetra-hidrofuran-2-il)propan-1-amina

[00155] A uma solução de (R)-1-((R)-tetra-hidrofuran-2-il)propilcarbamato de terc-butila (2,67 g, 11,64 mmols) em 1,4-dioxano (80 mL) foi adicionado HCl 5 M (5 mL). A reação foi então aquecida a 70°C por 5,5 horas e depois de esfriar para a temperatura ambiente, a mistura foi concentrada a vácuo para dar o composto do título; ¹H RMN (MeOD) δ1,09 (3H, t, CH₃), 1,7 (3H, m), 2,0 (2H, m), 2,15 (1H, m), 3,0 (1H, m), 3,88 (3H, m).

Intermediário DC

1-(6-metilpiridin-2-il)propan-1-amina

[00156] Este composto foi preparado a partir de 1-(6-metil-piridin-2-il)-propan-1-ol de maneira análoga à (R)-1-(tetra-hidro-furan-2-il)-propilamina (Intermediário DB). A etapa de desproteção final foi realizada usando 5% de TFA em DCM; [M+H]⁺ 151.

Intermediário DD

1-(piridin-3-il)propan-1-amina

[00157] Este composto foi preparado a partir de 1-piridin-3-il-propan-1-ol de maneira análoga à (R)-1-(tetra-hidro-furan-2-il)-propilamina (Intermediário DB). A etapa de desproteção final foi realizada usando 5% de TFA em DCM; [M+H]⁺ 136.

Intermediário E

Sal de para-toluenossulfonato de ((R)-1-((2R,5R)-5-metil-tetra-hidro-furan-2-il)-propilamina

[00158] Etapa 1: Éster terc-butílico do ácido [(R)-1-(5-Metil-furan-2-il)-propil]-carbâmico

[00159] Uma solução gelada de sal de PTSA de (R)-1-(5-metil-furan-2-il)-propilamina (591 mg, 1,90 mmol) (preparado de acordo com o procedimento descrito no documento US 2004/0209946 (página 19)

e Et₃N (0,264 mL, 1,90 mmol) em MeCN seco (4 mL) foi tratada com BOC anidrido (456 mg, 2,09 mmols) à temperatura ambiente em uma atmosfera inerte de nitrogênio. A mistura reacional foi agitada a 0°C por 30 minutos e deixada esquentar até a temperatura ambiente. O solvente foi evaporado a vácuo e o óleo resultante foi dissolvido em EtOAc (20 mL) e lavado com HCl 1 M (10 mL), Na₂SO₄ (10 mL), salmoura (10 mL), secado (MgSO₄) e concentrado a vácuo. O óleo resultante foi dissolvido em um volume mínimo de EtOH e triturado com EtOAc/Et₂O para dar o composto do título; [M+H]⁺ 332

[00160] Etapa 2: Éster terc-butílico do ácido [(R)-1-(2R,5R)-(5-Metil-tetra-hidro-furan-2-il)-propil]-carbâmico

[00161] 10% Pd/C (55 mg) foi adicionado a uma solução de éster terc-butílico do ácido [(R)-1-(2R,5R)-(5-metil-furan-2-il)-propil]-carbâmico (453 mg, 1,89 mmol) em MeOH seco (20 mL) à temperatura ambiente em uma atmosfera inerte de nitrogênio. A mistura resultante foi colocada em uma atmosfera de hidrogênio positiva e agitada vigorosamente. O catalisador foi removido por filtração e o filtrado foi reduzido a vácuo para dar o composto do título como uma mistura de dois diastereômeros.

[00162] Etapa 3: Sal de para-toluenossulfonato de ((R)-1-((2R,5R)-5-metil-tetra-hidro-furan-2-il)-propil)amina

[00163] A uma solução gelada de éster terc-butílico do ácido [(R)-1-(2R,5R)-(5-metil-tetra-hidro-furan-2-il)-propil]-carbâmico (416 mg, 1,71 mmol) em DCM seco (4 mL) foi adicionado TFA (200 µl, 1,41 mmol) em uma atmosfera inerte de nitrogênio. Depois de agitar à temperatura ambiente por 3 horas, a mistura foi diluída com EtOAc (15 mL) e lavada com Na₂CO₃ aquoso saturado. A porção orgânica foi secada (Na₂SO₄) e em seguida ácido para-toluenossulfônico (147 mg, 0,77 mmol) foi adicionado. Depois de agitar, o solvente foi removido a vácuo e recristalização a partir de MeCN deu o composto do título como

um sólido branco. ^1H RMN (DMSO) 0,90 (3H, t, CH₃), 1,20 (3H, d, CH₃), 1,45 (2H, m, 2xCH), 1,59 (1H, m, CH), 1,65 (1H, m, CH), 1,95 (2H, m, CH₂), 2,30 (3H, s, CH₃), 2,93 (1H, m, CH), 3,75 (1H, dd, CH), 3,95 (1H, m, CH), 7,10 (2H, d, 2xCH), 7,48 (2H, d, 2xCH), 7,75 (3H, s, NH₃⁺).

Intermediário FA

6-Cloro-3-(2-etóxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidróxi-N-metóxi-N-etil-benzenossulfonamida

[00164] Etapa 1: Etil-metóxi-amida do ácido 2-terc-butil-6-cloro-benzo-oxazol-7-sulfônico

[00165] Cloridrato de N-Etil-O-metil-hidroxilamina (Intermediário G) (3,39 g, 30,4 mmols) foi suspenso em THF seco (20 mL) e a suspensão foi resfriada para 0°C em um banho de gelo com agitação. TEA (4,24 mL, 30,4 mmols) foi adicionado seguido da adição em gotas de cloreto de 2-terc-Butil-6-cloro-benzo-oxazol-7-sulfonil (US 2007/0249672 página 9) (4,68 g, 15,19 mmols) em THF (10mL) durante 2,5 horas. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada com H₂O, salmoura, secada (MgSO₄) e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida, eluindo com 0-10% de EtOAc em iso-hexano, para dar um sólido branco [M+H]⁺ 347,2

[00166] Etapa 2: 3-Amino-6-cloro-2-hidróxi-N-metóxi-N-etil-benzenossulfonamida

[00167] Etil-metóxi-amida do ácido 2-terc-butil-6-cloro-benzo-oxazol-7-sulfônico (2,7 g, 7,78 mmols) em dioxano (15 mL) foi tratada com uma mistura de ácido sulfúrico concentrado (3,5 mL) e água (3,5 mL). A mistura reacional foi aquecida a 80°C por um total de 8 horas e em seguida deixada esfriar para a temperatura ambiente. O dioxano foi removido a vácuo e a mistura aquosa resultante foi tratada com NaOH 1M (aq.) até ser atingido o pH 7. A mistura reacional foi extraída

com EtOAc, secada (MgSO_4) e concentrada a vácuo para dar o composto do título como um sólido marrom; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 281,1.

[00168] Etapa 3: 6-Cloro-3-(2-etóxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidróxi-N-metóxi-N-etil-benzenossulfonamida

[00169] Uma solução de 3,4-dietóxi-3-ciclobuteno-1,2-diona (0,30 g, 1,76 mmol) em etanol (5 mL) foi tratada com TEA (250 μl , 1,80 mmol) e a mistura reacional foi aquecida até 45°C. Uma solução de 3-amino-6-cloro-2-hidróxi-N-metóxi-N-etil-benzenossulfonamida (0,58 g, 2,07 mmols) em EtOH (5 mL) foi adicionada em gotas à mistura reacional. A mistura reacional foi agitada a 45°C por uma hora e em seguida concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado usando cromatografia rápida (50% de EtOAc em iso-hexano) para dar um sólido $[\text{M}+\text{H}]^+$ 405,2.

Intermediário FB

3-(4-Cloro-2-hidróxi-3-(isoxazolidin-2-ilsulfonil)fenilamino)-4-etoxiciclobut-3-eno-1,2-diona

[00170] Este composto foi preparado de maneira análoga a 6-cloro-3-(2-etóxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidróxi-N-metóxi-N-etil-benzenos-sulfonamida (Intermediário FA) substituindo o cloridrato de N-etil-O-metil-hidroxilamina (Intermediário G) por cloridrato de isoxazolidina. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 402,9

Intermediário FC e FD

[00171] Estes compostos, a saber, 3-[4-cloro-2-hidróxi-3-((S)-4-hidróxi-isoxazolidina-2-sulfonil)-fenilamino]-4-etóxi-ciclobut-3-eno-1,2-diona (Intermediário FC) e 3-[4-cloro-2-hidróxi-3-((R)-4-hidróxi-isoxazolidina-2-sulfonil)-fenilamino]-4-etóxi-ciclobut-3-eno-1,2-diona (Intermediário FD) são preparados de maneira análoga a 6-cloro-3-(2-etóxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidróxi-N-metóxi-N-etil-benzenossulfonamida (Intermediário FA) substituindo o cloridrato de N-etil-O-metil-hidroxilamina (Intermediário G) por sais de cloridrato de (S)-isoxazolidin-4-ol (Intermediário I) ou de (R)-isoxazolidin-4-ol (Inter-

mediário J). $[M+H]^+$ 418,9 e $[M+H]^+$ 418,9.

Intermediário FE

6-Cloro-3-(2-etóxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidróxi-N-(2-metóxi-etoxi)-N-metil-benzenossulfonamida

[00172] Este composto foi preparado de maneira análoga a 6-cloro-3-(2-etóxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidróxi-N-metóxi-N-etil-benzenossul-fonamida (Intermediário FA) substituindo o cloridrato de N-etil-O-metil-hidroxilamina (Intermediário G) por O-(2-Metóxi-etil)-N-metil-hidroxilamina (Intermediário K). $[M+H]^+$ 435

Intermediário G

Cloridrato de N-Etil-O-metil-hidroxilamina

[00173] Etapa 1: Éster etílico do ácido N-metóxi carbâmico

[00174] Uma mistura agitada de cloroformiato de etila (10,78 g, 99 mmols) e cloridrato de O-metil-hidroxilamina (12,4 g, 148 mmols) em DCM (400 mL) foi resfriada usando-se um banho de acetonitrila-cardice. TEA (25,05 g, 248 mmols) foi adicionado em gotas durante 10 minutos, e o resfriamento foi mantido por mais 10 minutos. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos, lavada com HCl 1 M (aq.), secada ($MgSO_4$) e concentrada a vácuo, para dar um mistura de um óleo e um sólido. O óleo foi isolado, e a RMN foi consistente com o produto proposto; 1H RMN ($CDCl_3$) 1,3 (3H, t, CH_3), 3,7 (3H, s, CH_3), 4,2 (2H, q, CH_2), 7,3 (1H, s)

[00175] Etapa 2: Cloridrato de N-Etil-O-metil-hidroxilamina

[00176] Uma mistura agitada de éster etílico do ácido N-metóxi carbâmico (10,45 g, 88 mmols) em DMF (50 mL) foi resfriada usando um banho de gelo. Hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo) (3,65 g, 91 mmols) foi adicionado aos poucos e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por uma hora. Bromoetano (9,56 g, 88 mmols) foi adicionado aos poucos, e a mistura reacional foi aquecida a 80°C por 4 horas. A mistura foi distribuída entre H_2O e 1:1 EtOAc/ Et_2O . A

camada orgânica foi lavada com mais H₂O, secada (MgSO₄) e concentrada a vácuo, para dar um óleo. O óleo foi aquecido a 65°C por 5 horas em uma mistura de KOH (12,4 g, 221 mmols), H₂O (15 mL) e EtOH (15 mL). A solução resultante foi destilada em HCl 2M (aq.), e concentrada a vácuo, para dar um óleo. ¹H RMN (CDCl₃) 1,2 (3H, t, CH₃), 3,2 (2H, q, CH₂), 3,9 (3H, s, CH₃), 12,1 (2H, s)

Intermediário H

(R)-2-Amino-3-metil-butan-1-ol

[00177] Este composto foi preparado de acordo com o procedimento descrito no documento WO 957257, Exemplo 7.

Intermediários I e J

(S)-Isoxazolidin-4-ol e (R)-Isoxazolidin-4-ol

[00178] Estes compostos, a saber, (S)-isoxazolidin-4-ol (Intermediário I) e (R)-Isoxazolidin-4-ol (Intermediário J) são preparados de acordo com o procedimento descrito em Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic (2001), 11(4-6), 255-263.

Intermediário K

O-(2-Metóxi-etil)-N-metil-hidroxilamina

[00179] Este composto é preparado de acordo com o procedimento descrito em 'Preparation of 7-aminopirazolo[1,5-a]pyrimidines as agricultural fungicides and pesticides. Ger. Offen. (2003), 50 pp. DE 10223917 página 42.

Intermediário L

3-(2-Etóxi-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-N-etil-2-hidróxi-N-metóxi benzenossulfonamida

[00180] Etapa 1: 3-Amino-N-etil-2-hidróxi-N- metoxibenzenossulfonamida:

[00181] Uma dispersão de 10% Pd/C (200 mg) em uma solução de 3-amino-6-cloro-2-hidróxi-N-metóxi-N-etil-benzenossulfonamida (Int. FA etapa 2) (400 mg, 1,425 mmol) em EtOH (50 mL) foi colocada a

uma pressão de hidrogênio positiva a 0,5 bar acima da pressão atmosférica. Depois de 5 horas, o catalisador foi removido por filtração através de Celite® (material de filtro), e o filtrado foi reduzido a vácuo. O sólido resultante foi usado na etapa seguinte, sem purificação posterior.

[00182] Etapa 2: 3-(2-Etóxi-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-N-etil-2-hidróxi-N-metóxi benzenossulfonamida

[00183] Este composto foi preparado de maneira análoga a 6-cloro-3-(2-etóxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidróxi-N-metóxi-N-metil-benzenos-sulfonamida (Intermediário A etapa 3) substituindo a 3-amino-6-cloro-2-hidróxi-N-metóxi-N-metil-benzenossulfonamida por 3-amino-N-etil-2-hidróxi-N-metoxibenzenossulfonamida (etapa 1). $[M+H]^+$ 371

Intermediário M

1-(Pirazin-2-il)propan-1-amina

[00184] Etapa 1: 2-(1-Azidopropil)pirazina

[00185] O composto do título é preparado a partir de 1-(pirazin-2-il)propan-1-ol (preparado de acordo com o procedimento descrito em 'Some reactions of mono substituted pirazine monoxides' Journal of Heterocyclic Chemistry (1982), 19(5), 1061-7, Compound 18) de maneira análoga ao (2R)-2-(1-azidopropil)tetra-hidrofurano (Intermediário DA, etapa 4).

[00186] Etapa 2: 1-(Pirazin-2-il)propan-1-amina

[00187] A 2-(1-azidopropil)pirazina (56 mg) foi dissolvida em THF (5 mL) e água (1 mL) e PS-PPh₃ (225 mg) foi adicionado. A mistura reacional foi aquecida até 50°C e deixada agitar por aproximadamente 20 horas. A mistura foi filtrada a vácuo e enxaguada com DCM (formou-se um precipitado que foi redissolvido com MeOH) e em seguida com MeOH. O filtrado foi evaporado para dar o composto do título como um óleo amarelo que foi usado sem purificação posterior. $[M+H]^+$ 138.

Intermediário N(S)-1-metóxi-4-metilpentan-2-amina

[00188] (S)-2-amino-4-metilpentan-1-ol (0,276 mL, 2,133 mmols) foi adicionado a uma suspensão resfriada em um banho de gelo e agitada de KH (267 mg, 2,327 mmols) e, THF (10 mL) em uma atmosfera de nitrogênio.

[00189] A mistura resultante foi deixada esquentar até a temperatura ambiente e foi agitada por ~10 minutos e em seguida tratada com MeI (0,121 mL, 1,939 mmol). Depois de agitar por 30 minutos, a mistura reacional foi resfriada bruscamente por adição de NH₄Cl saturado (aq.) (~20 mL) e extraída com EtOAc (25mL x2). As fases orgânicas combinadas foram secadas em MgSO₄, filtradas a vácuo e o filtrado foi evaporado para dar um óleo laranja. O óleo foi purificado por cromatografia sobre sílica eluindo com 10% (NH₃ 2M em MeOH)/DCM para dar o composto do título que foi usado sem purificação posterior.

Intermediário O(R)-1-(piridin-2-il)propan-1-amina

[00190] Etapa 1: (S,E)-3-metil-N-(piridin-2-ilmetileno)-1- (trimetilsilóxi)butan-2-amina

[00191] A uma solução de piridil-2-carboxaldeído (14,22 g, 133 mmols) e (R)-Valinol (13,7 g, 133 mmols) em DCM (150 mL) foi adicionado MgSO₄ (63,9 g, 531 mmols). A reação foi deixada agitar à temperatura ambiente por uma noite e em seguida filtrada para remover o MgSO₄ e concentrada a vácuo. O resíduo foi dissolvido em DCM (150 mL) e resfriado em um banho de gelo. TEA (14,78 g, 146 mmols) e TMSCl (15,87 g, 146 mmols) foram adicionados e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por uma noite. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado a vácuo. O resíduo resultante foi recuperado em 1:1 Et₂O:ciclohexano. O sólido foi removido por filtração e os filtrados foram concentrados para dar o composto do título como um óleo marrom

alaranjado.

[00192] Etapa 2: (S)-3-metil-2-((R)-1-(piridin-2-il)propilamino)butan-1-ol

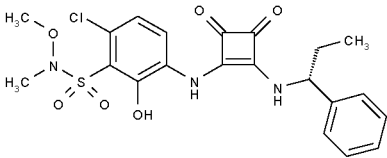
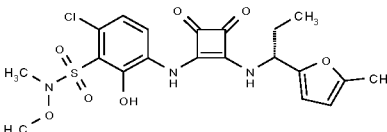
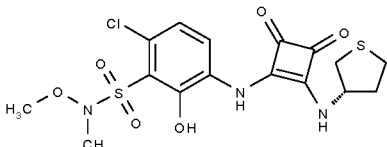
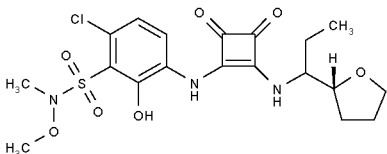
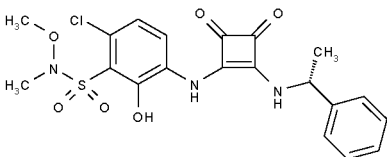
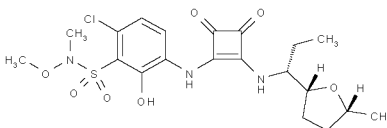
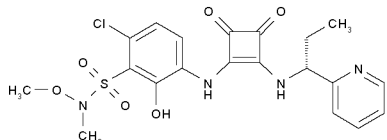
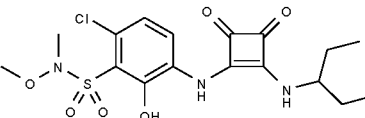
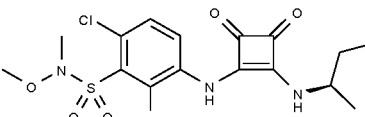
[00193] A uma solução de imina (10,78 g, 40,8 mmols) em THF (100 mL) resfriada para -78°C foi adicionada uma solução de etil lítio (26,4 mL, 1,7 M em éter dibutílico). A mistura foi agitada a -78°C e depois de uma hora, HCl 5 M foi adicionado e a agitação continuou à temperatura ambiente por uma noite. A mistura reacional foi diluída com EtOAc e H₂O. As camadas aquosa e orgânica foram separadas e a camada aquosa foi ainda extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram secados (MgSO₄), filtrados e concentrados a vácuo para dar o composto do título que foi usado sem purificação posterior. [M+H]⁺ 223,1.

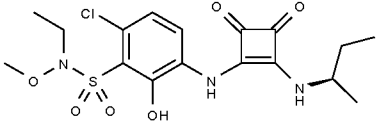
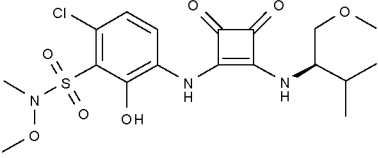
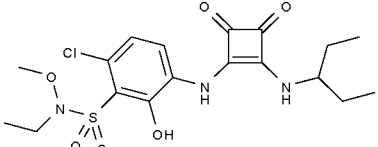
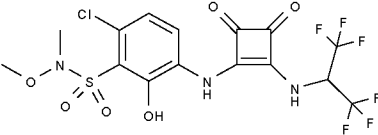
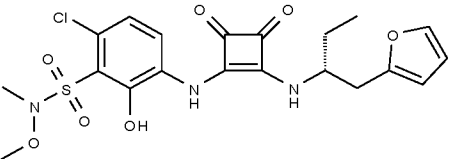
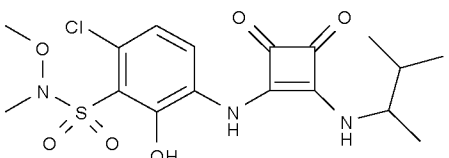
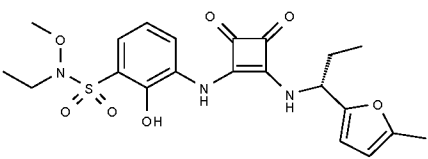
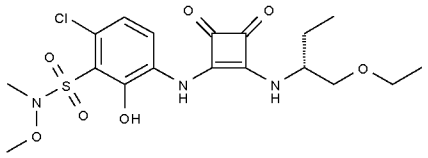
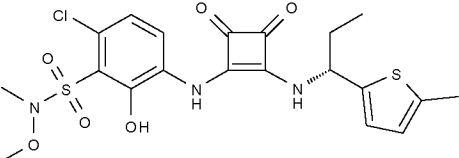
[00194] Etapa 3: (R)-1-(piridin-2-il)propan-1-amina

[00195] A uma solução de (S)-3-metil-2-((R)-1-(piridin-2-il)propilamino)-butan-1-ol (etapa 2, produto bruto) (40,8 mmols) em MeOH (250 mL) foi adicionada metilamina (60 mL de uma solução aquosa a 40%) seguida de uma solução de ácido periódico (37,2 g, 163 mmols) em água (70 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por uma noite e o precipitado sólido branco resultante foi removido por filtração. O filtrado foi concentrado a vácuo para remover o MeOH. A camada aquosa residual foi então extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secadas (MgSO₄), filtradas e concentradas a vácuo. Purificação do produto bruto por cromatografia sobre sílica eluindo com um gradiente de 0-20% de MeOH/DCM deu o produto do título; [M+H]⁺ 137.

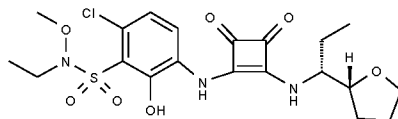
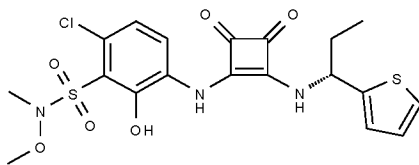
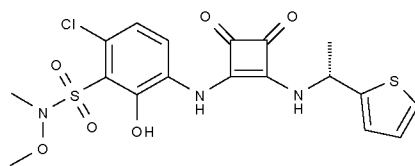
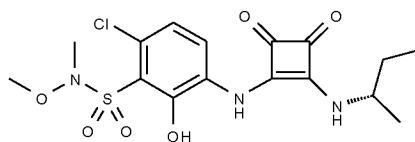
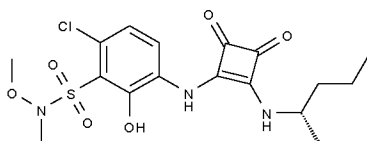
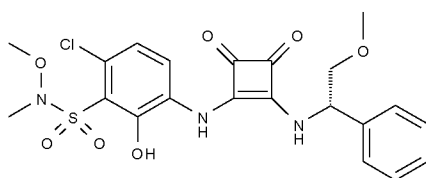
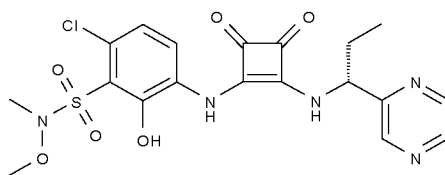
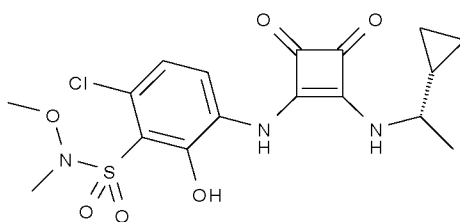
REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que é selecionado dentre:

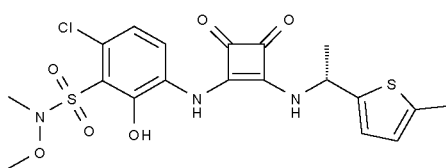
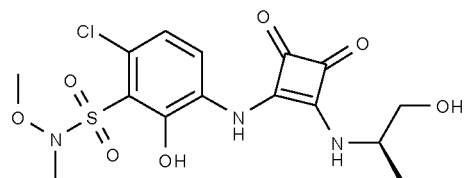
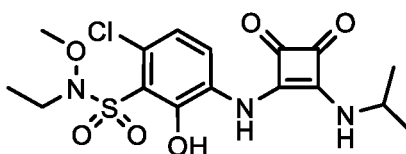
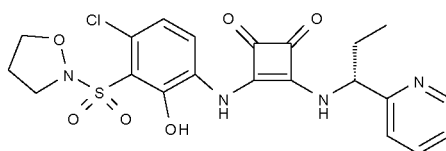
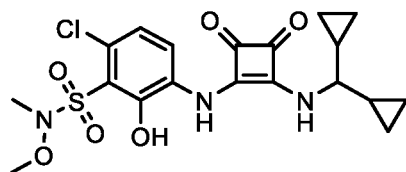
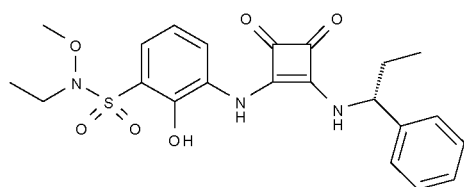
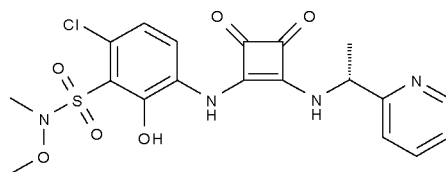
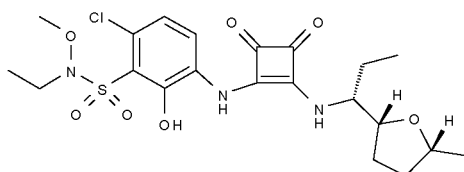
Estrutura










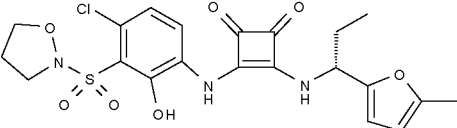
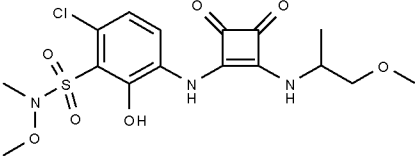
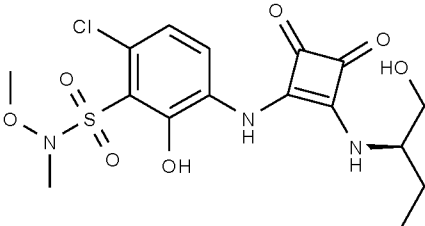
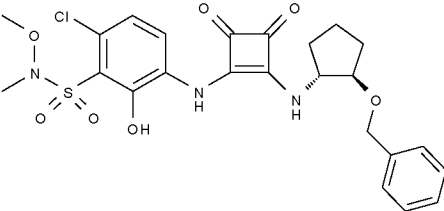
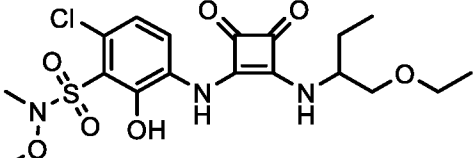
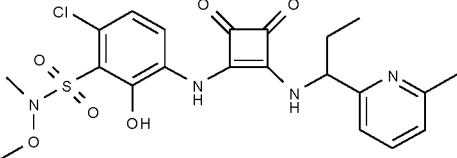
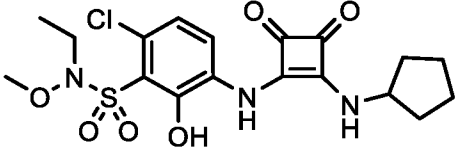
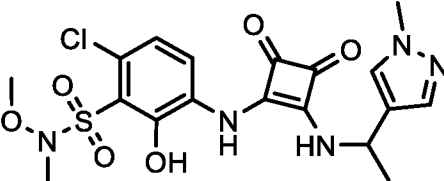
Estrutura










Estrutura

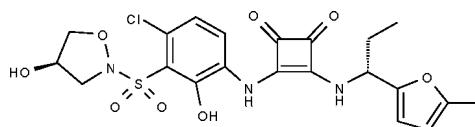
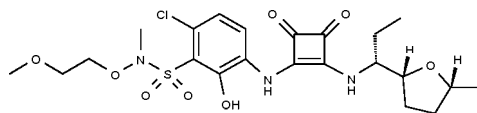
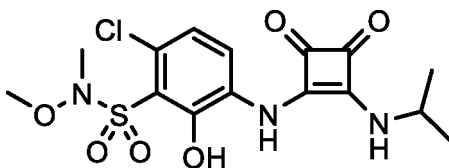
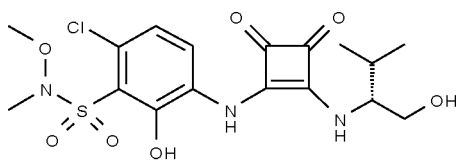
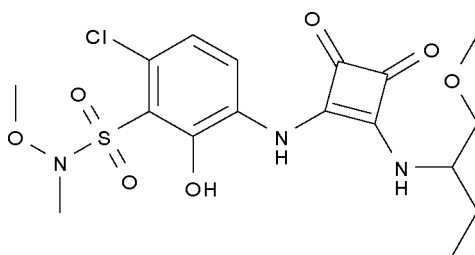
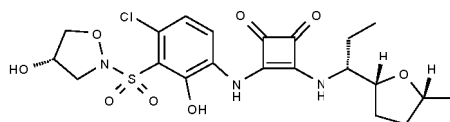
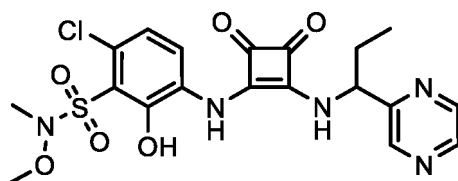
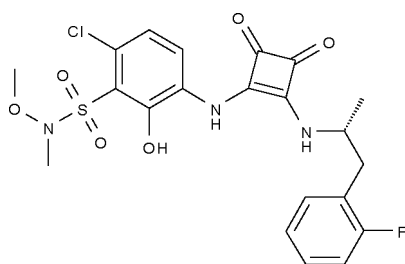


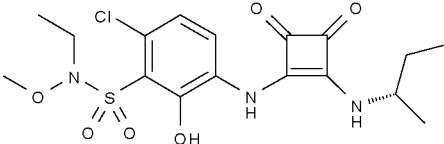
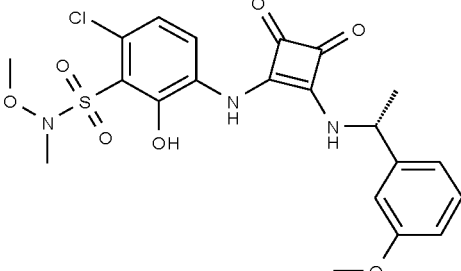
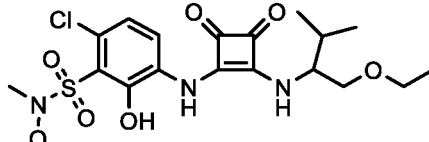
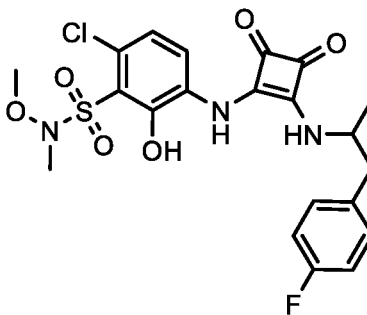
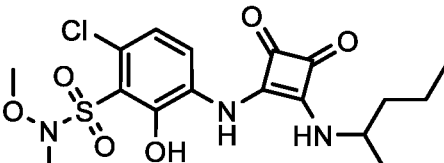
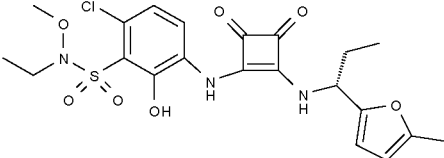
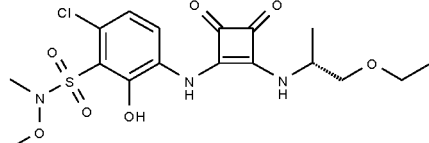
Estrutura

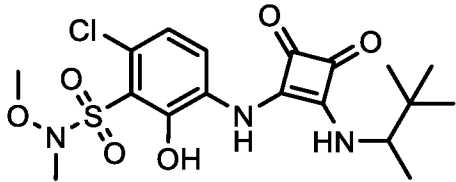
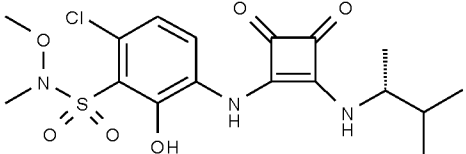
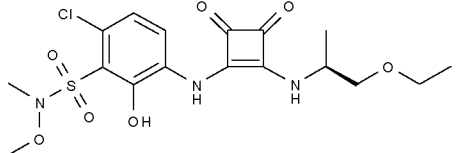
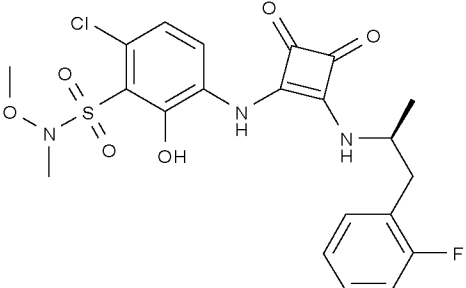
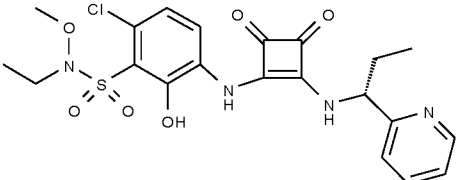
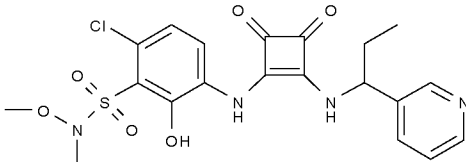
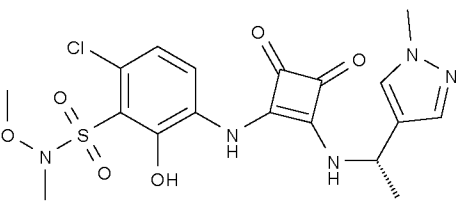


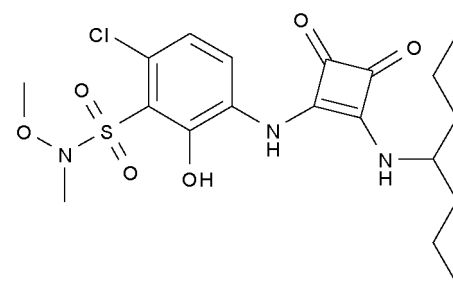
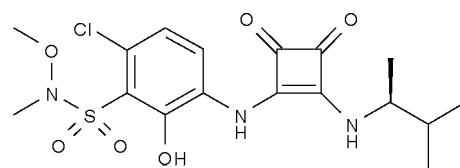
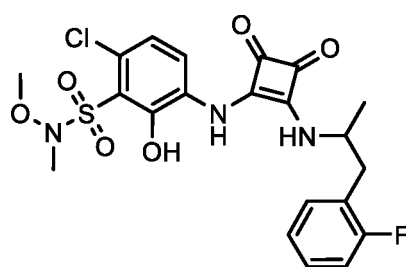
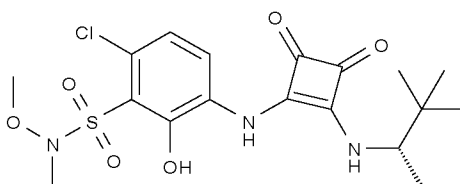
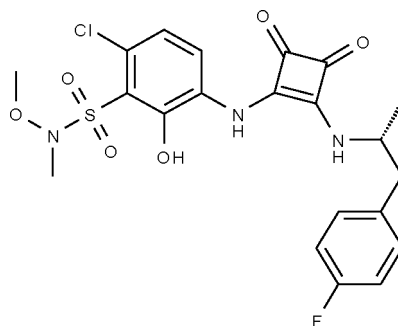
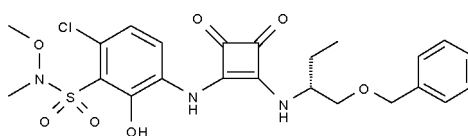
Estrutura









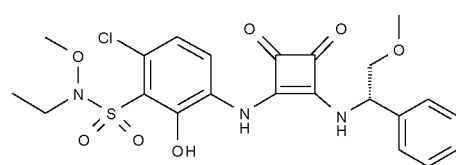
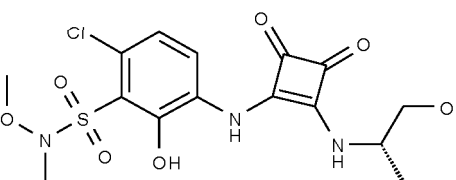
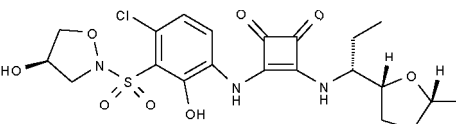
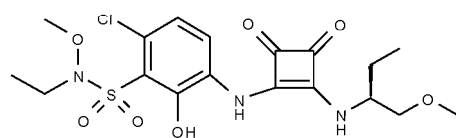
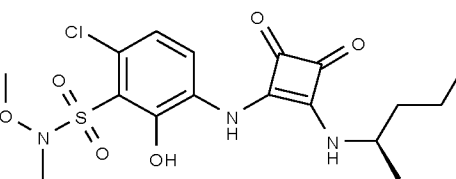
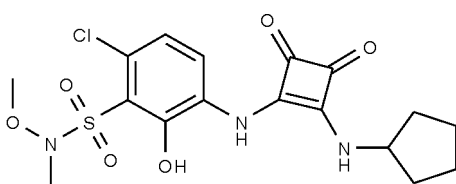
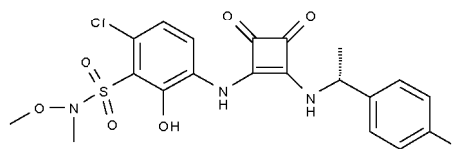
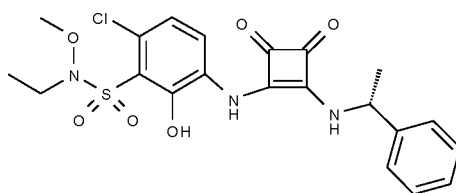
Estrutura

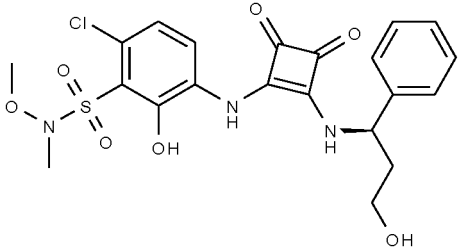
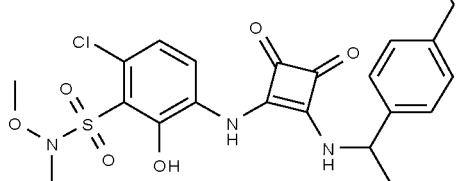
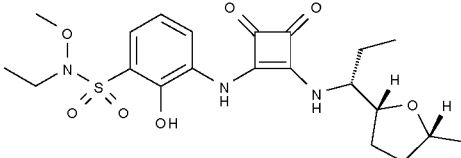
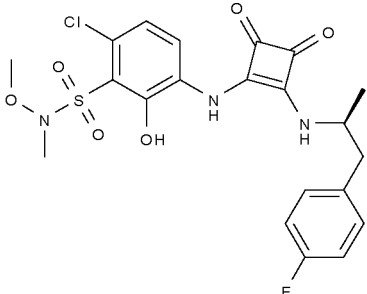
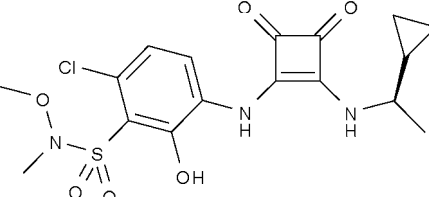
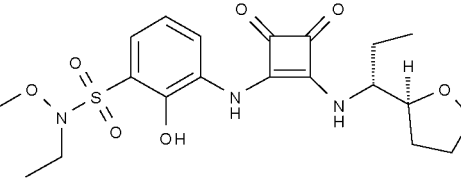


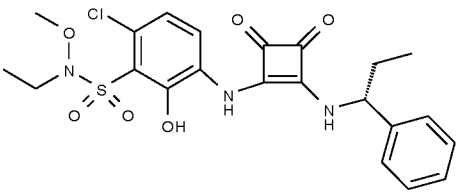
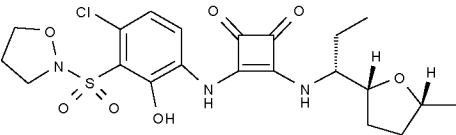
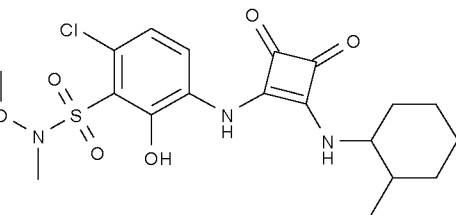
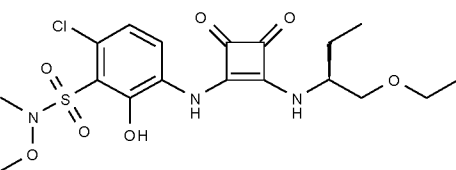
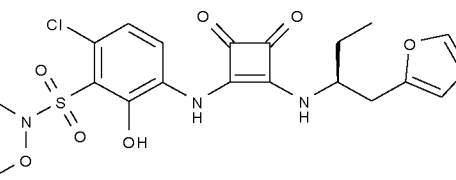
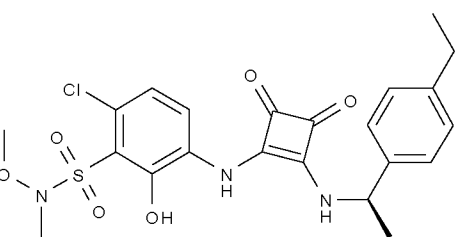
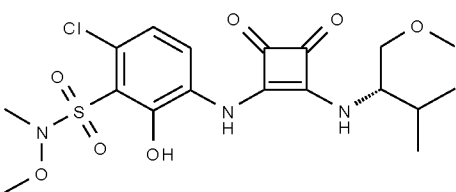
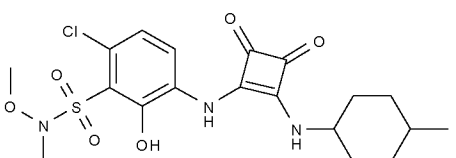
Estrutura








Estrutura








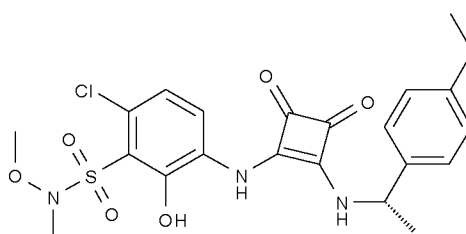
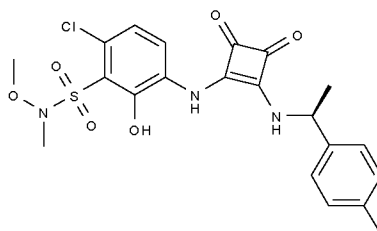
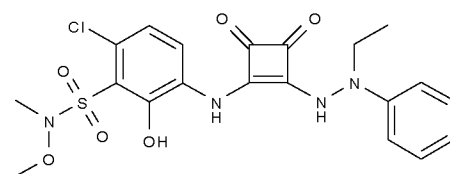
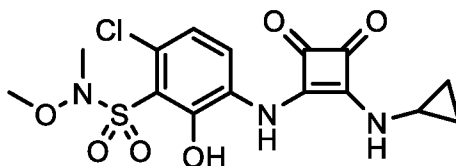
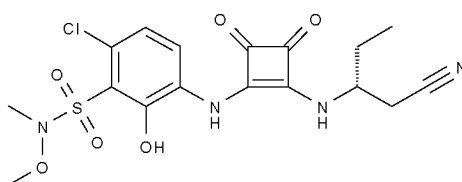
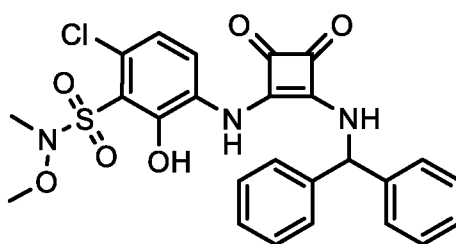
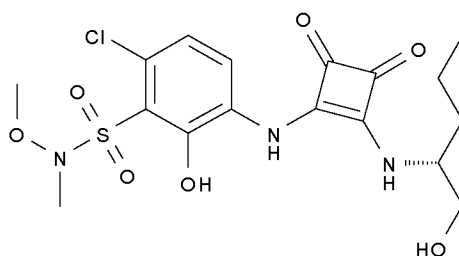
Estrutura

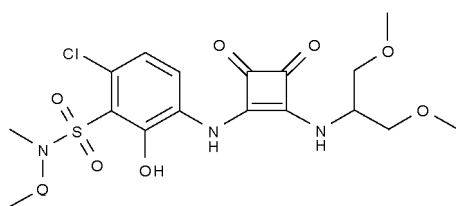
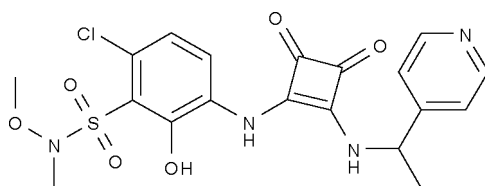
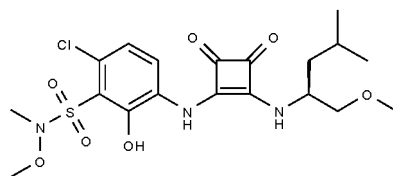
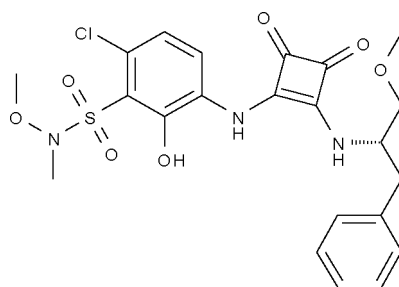
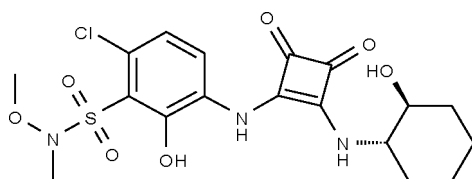
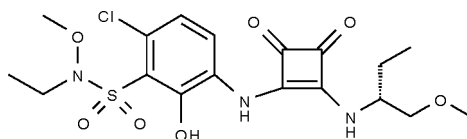
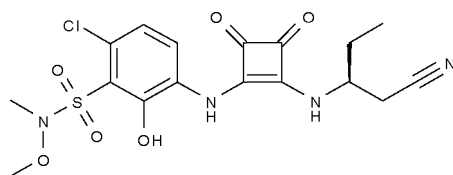
Estrutura

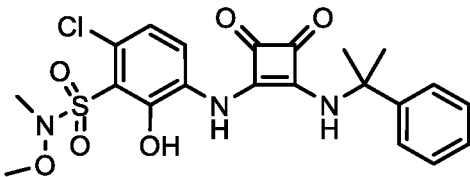
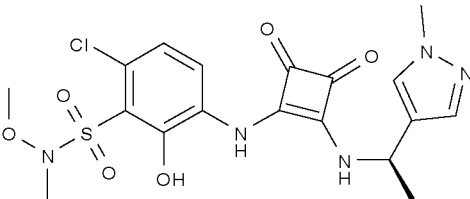
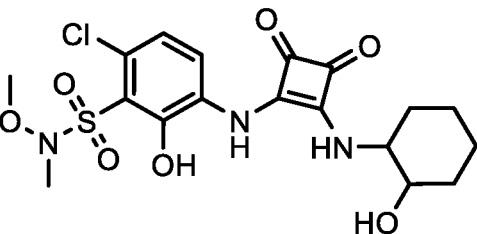
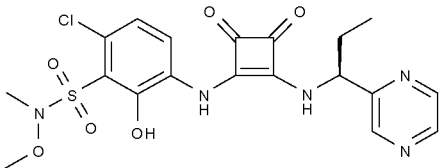
Estrutura







Estrutura









Estrutura



Estrutura

Estrutura





ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é para uso como fármaco.

3. Uso de um composto, como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é na produção de um medicamento para tratamento de condições ou doenças inflamatórias ou alérgicas.

4. Uso, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que a condição é COPD.

5. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, como definido na reivindicação 1, junto com um carreador ou veículo farmacologicamente aceitável.