



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

(11) PI 0710232-1 B1



(22) Data do Depósito: 20/04/2007

(45) Data de Concessão: 11/08/2020

(54) Título: COMPOSTO ANTAGONISTA DO RECEPTOR DE IL-8, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE COMPREENDE O DITO COMPOSTO E USO DO MESMO PARA O TRATAMENTO DE UMA DOENÇA MEDIADA POR QUIMIOCINA

(51) Int.Cl.: A01N 43/40; A01N 43/76; A61K 31/44; A61K 31/42; C07D 211/72; (...).

(30) Prioridade Unionista: 21/04/2006 US 60/793.881.

(73) Titular(es): GLAXOSMITHKLINE LLC.

(72) Inventor(es): JAKOB BUSCH-PETERSEN.

(86) Pedido PCT: PCT US2007067091 de 20/04/2007

(87) Publicação PCT: WO 2007/124424 de 01/11/2007

(85) Data do Início da Fase Nacional: 20/10/2008

(57) Resumo: ANTAGONISTAS DO RECEPTOR DE IL-8 Esta invenção diz respeito a compostos inéditos e composições destes usados no tratamento de estados doentios mediados pela quimiocina, Interleucina-8 (IL-8).

“COMPOSTO ANTAGONISTA DO RECEPTOR DE IL-8, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE COMPREENDE O DITO COMPOSTO E USO DO MESMO PARA O TRATAMENTO DE UMA DOENÇA MEDIADA POR QUIMIOCINA”

CAMPO DA INVENÇÃO

[001]Esta invenção diz respeito a compostos de sulfona inéditos, composições farmacêuticas, processos para sua preparação e uso destes no tratamento de IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 e doenças mediadas por ENA-78.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002]Muitos nomes diferentes foram aplicados a Interleucina-8 (IL-8), tal como proteína-1 de atração /ativação de neutrófilos (NAP-1), fator quimiotático de neutrófilo derivado de monócito (MDNCF), fator de ativação de neutrófilo (NAF), e fator quimiotático de linfócito da célula T. Interleucina-8 é um quimioatrativo para neutrófilos, basófilos e um subconjunto de células T. Ela é produzida por uma maioria de células nucleadas incluindo macrófagos, fibroblastos, células endotelial e epitelial expostas a TNF, IL-1 α , IL-1 β ou LPS, e pelos próprios neutrófilos quando expostos a LPS ou fator quimiotáticos tais como FMLP. M. Baggiolini et al., J. Clin. Invest. 84, 1045 (1989); J. Schroder et al, J. Immunol. 139, 3474 (1987) e J. Immunol. 144, 2223 (1990); Strieter, et al., Science 243, 1467 (1989) e J. Biol. Chem. 264, 10621 (1989); Cassatella et al., J. Immunol. 148, 3216 (1992).

[003]GRO α , GRO β , GRO γ e NAP-2 também pertencem à família da quimiocina α . Como IL-8, estas quimiocinas também foram referidas por nomes diferentes. Por exemplo, GRO α , β , γ foram referidas como MGSA α , β e γ respectivamente (Melanoma Growth Stimulating Activity), ver Richmond et al., J. Cell Physiology 129, 375 (1986) and Chang et al., J. Immunol 148, 451 (1992). Todas as quimiocinas da família α que possuem o motivo ELR antecedendo diretamente o motivo CXC se ligam ao receptor IL-8 B (CXCR2).

[004]IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 e ENA-78 estimulam diversas funções

in vitro. Eles todos mostram ter propriedades quimioatrativas para neutrófilos, ao passo que IL-8 e GRO α demonstraram linfócito T e atividade quimiotática basofílica. Além disso, IL-8 pode induzir liberação de histamina de basófilos tanto de indivíduos normais quanto atópicos. GRO- α e IL-8, além disso, podem induzir liberação da enzima lisosomal e surto respiratório dos neutrófilos. IL-8 mostrou também aumentar a expressão superficial de Mac-1 (CD11b/CD18) nos neutrófilos sem de novo síntese de proteína. Isto pode contribuir para o aumento da adesão dos neutrófilos em células endoteliais vasculares. Muitas doenças conhecidas são caracterizadas por infiltração de neutrófilo massiva. Como IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ e NAP-2 promovem o acúmulo e ativação de neutrófilos, estas quimiocinas foram implicadas em uma ampla faixa de desordens inflamatórias crônicas e agudas incluindo psoríase e artrite reumatóide, Baggiolini et al., FEBS Lett. 307, 97 (1992); Miller et al., Crit. Rev. Immunol. 12, 17 (1992); Oppenheim et al., Annu. Rev. Immunol. 9, 617 (1991); Seitz et al., J. Clin. Invest. 87, 463 (1991); Miller et al., Am. Rev. Respir. Dis. 146, 427 (1992); Donnelly et al., Lancet 341, 643 (1993). Além das quimiocinas ELR (aquelas contendo o motivo ELR de aminoácido apenas antes do motivo CXC) também foi implicado em angiostase, Strieter et al., Science 258, 1798 (1992).

[005]*In vitro*, IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ e NAP-2 induzem mudança na forma do neutrófilo, quimiotaxia, liberação de grânulo e surto respiratório, ligando e ativando os receptores da família ligada a proteína sete transmembrana, em particular ligando a receptores de IL-8, mais notavelmente o receptor IL-8 β (CXCR2). Thomas et al., J. Biol. Chem. 266, 14839 (1991); e Holmes et al., Science 253, 1278 (1991). O desenvolvimento de antagonistas de pequena molécula não peptídeo para membros desta família do receptor tem precedente. Para uma revisão, ver R. Freidinger em: Progress in Drug Research, Vol. 40, pp. 33-98, Birkhauser Verlag, Basel 1993. Conseqüentemente, o receptor de IL-8 representa um alvo promissor para o desenvolvimento de agentes antiinflamatórios inéditos.

[006]Dois receptores humanos de alta afinidade de IL-8 (homologia 77 %) foram caracterizados: CXCR1, que liga apenas IL-8 com alta afinidade, e CXCR2, que tem alta afinidade para IL-8 bem como para $\text{GRO}\alpha$, $\text{GRO}\beta$, $\text{GRO}\gamma$ e NAP-2. Ver Holmes et al., supra; Murphy et al., Science 253, 1280 (1991); Lee et al., J. Biol. Chem. 267, 16283 (1992); LaRosa et al., J. Biol. Chem. 267, 25402 (1992); e Gayle et al., J. Biol. Chem. 268, 7283 (1993).

[007]Continua a ter uma necessidade para tratamento, neste campo, de compostos que são capazes de se ligar aos receptores CXCR1 e/ou CXCR2. Portanto, condições associadas com um aumento na produção de IL-8 (que é responsável por quimiotaxia de neutrófilo e subconjuntos de células T no sítio inflamatório) seriam beneficiadas pelos compostos que são inibidores de ligação do receptor de IL-8.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[008]A presente invenção compreende antagonistas do receptor de IL-8 inéditos representados pela Fórmula (I), e composições compreendendo os presentes compostos e um veículo ou diluente farmacologicamente aceitável.

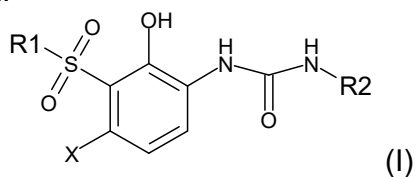
[009]A presente invenção também compreende antagonistas do receptor de IL-8 inéditos representados pela fórmula (I) e combinações compreendendo os presentes compostos e um ou mais ingredientes terapêuticos adicionais.

[0010]A presente invenção compreende adicionalmente um método de tratar uma doença mediada por quimiocina em que a quimiocina é uma que se liga a um receptor IL-8 α ou β , e cujo método compreende administrar uma quantidade efetiva de um composto da fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável deste.

[0011]A presente invenção também diz respeito a um método de inibir a ligação de IL-8 aos seus receptores em um mamífero, particularmente em um humano, que necessita deste, que compreende administrar uma quantidade efetiva de um composto da fórmula (I).

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0012] Compostos da fórmula (I) usados na presente invenção são representados pela estrutura:



em que

X é selecionado do grupo que consiste em halogênio, alquila_{C1-3}, alcóxi_{C1-3}, ciano, CF₃ e OCF₃;

R₂ é selecionado do grupo que consiste em cicloalquila_{C3-6}, fenila e heteroarila, em que as frações fenila ou heteroarila são opcionalmente substituídas, uma vez ou duas vezes, independentemente, por um substituinte selecionado do grupo que consiste em alquila_{C1-3}, halogênio, CF₃, OCF₃, fenilóxi e benzilóxi; ou

R₂ é fenila substituído por metilenodióxi ou por metilenodióxi (di-halo-substituído);

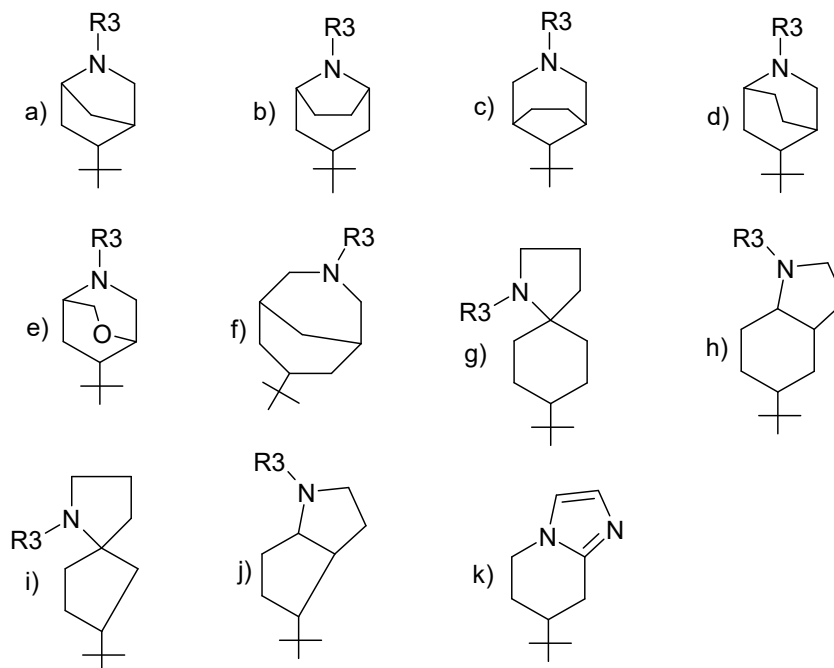
R₁ representa heterociclila_{C4-8}(CH₂)_n em que a fração heterociclila é opcionalmente substituída, independentemente, uma vez ou duas vezes, por um substituinte selecionado do grupo que consiste em alquila_{C1-3}, C(O)OR₄ e C(O)R₅;

R₄ e R₅ são independentemente alquila_{C1-3}; e

n é 0 ou 1;

ou

R₁ é selecionado dos seguintes sistemas de anel (a-k):



em que R³ é H ou alquilaC₁₋₃;

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

[0013]Da maneira aqui usada, "alquilaC₁₋₃" refere-se a um grupo de hidrocarboneto saturado ramificado ou linear contendo 1 a 3 átomos de carbono. Exemplos de tais grupos incluem metila, etila, n-propila ou isopropila.

[0014]Da maneira aqui usada "cicloalquila" refere-se a um anel hidrocarboneto monocíclico saturado de 3 a 6 átomos de carbono. Exemplos de tais grupos incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila e similares.

[0015]Da maneira aqui usada, "heterociclila" refere-se a um anel monocíclico saturado ou insaturado não aromático de 4 a 8 membros, contendo 1 a 3 heteroátomos selecionados de oxigênio, nitrogênio ou enxofre. Exemplos de tais anéis incluem pirrolidinila, azetidinila, pirazolidinila, piperidinila, piperazinila e similares.

[0016]Da maneira aqui usada "heteroarila" refere-se a um anel aromático monocíclico de 5 a 6 membros contendo 1 a 3 heteroátomos selecionados de oxigênio, nitrogênio e enxofre. Exemplos de tais anéis aromáticos monocíclicos incluem piridila, pirrolila, piranila, pirazolila, pirimidila, piridazinila, pirazinila e similares.

[0017]Da maneira aqui usada, “halogênio” ou “halo” refere-se a F, Cl, Br ou I.

[0018]Da maneira aqui usada, “alcóxiC₁₋₃” refere-se a uma fração alcóxi contendo reta ou ramificada de 1 a 3 átomos de carbono. Exemplos de alcóxi incluídos aqui são metóxi, etóxi, propóxi e prop-2-óxi e similares.

[0019]Da maneira aqui usada, “opcionalmente substituídos”, a menos que especificamente definido, significa independentemente substituído, em cada ocorrência, uma a três vezes, por tais grupos como halogênio, alquilaC₁₋₃, alcóxiC₁₋₃, heterociclila, arila, e heteroarila, de maneira tal que os substituintes opcionais possam ser adicionalmente substituídos, exceto para halogênio, uma a três vezes, independentemente, por halogênio ou alquilaC₁₋₂.

[0020]Os compostos da presente invenção podem conter um ou mais átomos de carbono assimétricos e podem existir em formas racêmicas e opticamente ativas. Todos esses compostos e diastereômeros são contemplados para estar no escopo da presente invenção.

Adequadamente, X é selecionado do grupo que consiste em halogênio, alquilaC₁₋₃, alcóxiC₁₋₃ ciano, CF₃ e OCF₃.

[0021]Em uma modalidade, X é halogênio.

[0022]Em uma outra modalidade, X é selecionado do grupo que consiste em F, Cl e Br.

[0023]Em uma outra modalidade, X é Cl.

[0024]Adequadamente, R₂ é selecionado do grupo que consiste em cicloalquilaC₃₋₆, fenila e heteroarila, em que as frações fenila ou heteroarila são opcionalmente substituídas, uma vez ou duas vezes, independentemente, por um substituinte selecionado do grupo que consiste em alquilaC₁₋₃, halogênio, CF₃, OCF₃, fenilóxi e benzilóxi; ou

[0025]R₂ é fenila substituído por metilenodióxi ou por metilenodióxi (di-halo-substituído).

[0026]Em uma modalidade, R2 representa fenila, opcionalmente substituído, independentemente, uma vez ou duas vezes, por um substituinte selecionado do grupo que consiste em alquilaC₁₋₃, halogênio, OCF₃ ou fenilóxi.

[0027]Em uma modalidade, R2 representa piridila, opcionalmente substituído uma vez por halogênio.

[0028]Em uma outra modalidade, R2 representa piridila substituído por cloro.

[0029]Em uma outra modalidade, R2 representa fenila substituído por difluormetilenodióxi.

[0030]Em uma outra modalidade, R2 representa cicloalquilaC₃₋₆.

[0031]Em uma outra modalidade, R2 representa halometilfenila, trialometiloxifenila, dialofenila, etilfenila ou feniloxifenila.

[0032]Em uma outra modalidade, R2 representa 3-flúor-2-metilfenila, 2-trifluormetiloxifenila, 2-cloro-3-fluorfenila, 2-etilfenila ou 2-feniloxifenila.

[0033]Em uma outra modalidade, R2 representa halopiridila.

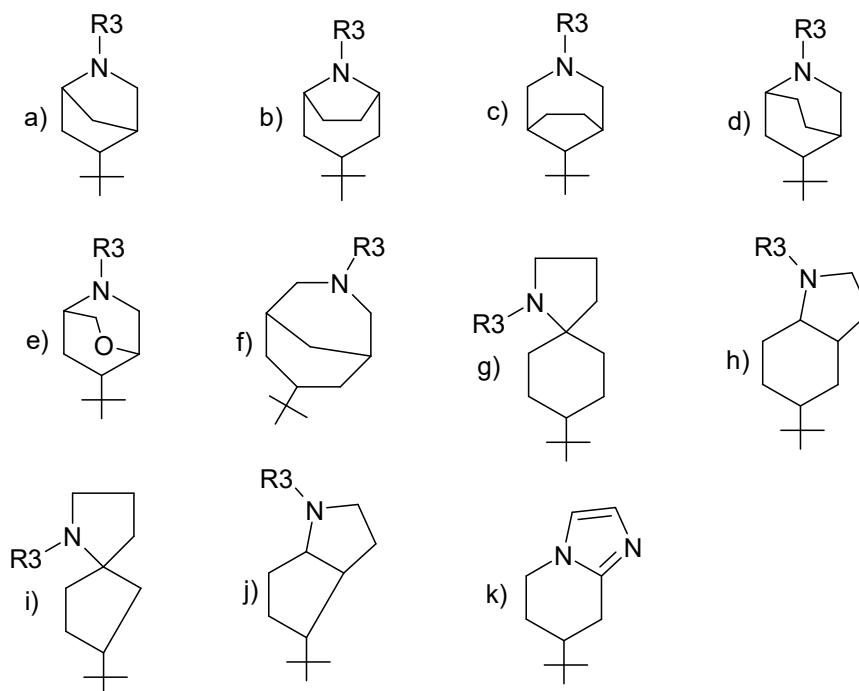
[0034]Em uma outra modalidade, R2 representa 2-cloro-3-piridila.

[0035]Adequadamente, R1 representa heterociclilaC₄₋₈(CH₂)_n, em que a fração heterociclila é opcionalmente substituída, independentemente, uma vez ou duas vezes, por um substituinte selecionado do grupo que consiste em alquilaC₁₋₃, C(O)OR₄ e C(O)R₅; e

em que R₄ e R₅ são, independentemente, alquilaC₁₋₃; e n é 0 ou 1;

ou

R1 é selecionado de um grupo que consiste nos seguintes sistemas de anel (a-k):



em que R3 é H ou alquilaC1-3.

[0036]Em uma modalidade, a fração heterociclila R1 é pirrolidinila.

[0037]Em uma modalidade, a fração heterociclila R1 é selecionada do grupo que consiste em azetidinila, piperidinila e pirrolidinila.

[0038]Em uma outra modalidade, R1 é selecionado do grupo que consiste em pirrolidinilmetila, azetidinila, piperidinila, pirrolidinila e etil-1-piperidinilcarboxilato.

[0039]Em uma outra modalidade, R1 é selecionado do grupo que consiste em 3-pirrolidinilmetila, 3-azetidinila, 4-piperidinila, 3-piperidinila, 3-pirrolidinila e etil-1-piperidinilcarboxilato.

[0040]Adequadamente, n é 0 ou 1.

[0041]Em uma modalidade, n é 0.

[0042]Em uma outra modalidade, n é 1.

[0043]Em uma modalidade, R1 representa uma fração heterociclila selecionada do grupo que consiste em 2-azabicyclo[2.2.1]heptila, 8-azabicyclo[3.2.1]octila, 8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octila, 3-azabicyclo[3.2.1]octila, 2-azabicyclo[2.2.2]octila, e 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octila.

[0044]Em uma outra modalidade, R1 representa 3-exo-8-metil-8-azabicyclo [3.2.1] oct-3-il ou 3-exo-8-azabicyclo [3.2.1]oct-3-ila.

[0045]Sais farmaceuticamente aceitáveis adequados são bem conhecidos pelos versados na tecnologia e incluem sais básicos de sais inorgânicos e orgânicos, tal como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido acético, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido benzóico, ácido salicílico, ácido fenilacético e ácido mandélico. Além disso, sais farmaceuticamente aceitáveis de compostos da fórmula (I) podem também ser formados com um cátion farmaceuticamente aceitável, por exemplo, se um grupo substituinte compreende uma fração carbóxi. Cátions farmaceuticamente aceitáveis adequados são bem conhecidos pelos versados na tecnologia e incluem cátions alcalino, alcalino terroso, amônio e amônio quaternário.

[0046]Compostos ilustrativos da presente invenção incluem, mas sem limitações:

N-(4-cloro-2-hidróxi-3-[(3-exo)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]sulfonil}fenil)-N'-(3-flúor-2-metilfenil)ureia;

N-{4-cloro-2-hidróxi-3-[(3-pirrolidinilmetil)sulfonil]fenil}-N'-{2-[(trifluormetil)óxi]fenil}ureia;

N-[3-(3-azetidínilsulfonil)-4-cloro-2-hidroxifenil]-N'-(2-cloro-3-piridinil)ureia;

N-{4-cloro-2-hidróxi-3-[(3-pirrolidinilmetil)sulfonil]fenil}-N'-(3-flúor-2-metilfenil)ureia;

N-[3-(3-azetidínilsulfonil)-4-cloro-2-hidroxifenil]-N'-(2-cloro-3-fluorfenil)ureia;

N-[4-cloro-2-hidróxi-3-(4-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-(2,2-difluor-1,3-benzodioxol-4-il)ureia;

N-[3-(3-azetidínilsulfonil)-4-cloro-2-hidroxifenil]-N'-(3-flúor-2-metilfenil)ureia;

N-[4-cloro-2-hidróxi-3-(4-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-(2-cloro-3-piridinil)ureia;

N-{3-[(3-exo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilsulfonil]-4-cloro-2-hidroxifenil}-N'-(2-cloro-3-piridinil)ureia;

N-(2-cloro-3-fluorfenil)-N'-{4-cloro-2-hidróxi-3-[(3-pirrolidinilmetil)sulfonil]fenil}ureia;

N-[4-cloro-2-hidróxi-3-(4-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-(2-etilfenil)ureia;

N-[4-cloro-2-hidróxi-3-(4-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-{2-[(trifluormetil)óxi]fenil}ureia;

N-{4-cloro-2-hidróxi-3-[(3R)-3-pirrolidinilsulfonil]fenil}-N'-(2-etilfenil)ureia;

N-{3-[(3-exo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilsulfonil]-4-cloro-2-hidroxifenil}-N'-(3-flúor-2-metilfenil)ureia;

N-{4-cloro-2-hidróxi-3-[(3R)-3-pirrolidinilsulfonil]fenil}-N'-(2,2-diflúor-1,3-benzodioxol-4-il)ureia;

N-[4-cloro-2-hidróxi-3-(4-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-(3-flúor-2-metilfenil)ureia;

N-[4-cloro-2-hidróxi-3-(3-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-(2-etilfenil)ureia;

N-[4-cloro-2-hidróxi-3-(3-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-(2-cloro-3-piridinil)ureia;

N-[4-cloro-2-hidróxi-3-(3-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-{2-[(trifluormetil)óxi]fenil}ureia;

N-{4-cloro-2-hidróxi-3-[(3R)-3-pirrolidinilsulfonil]fenil}-N'-{2-[(trifluormetil)óxi]fenil}ureia;

N-{4-cloro-2-hidróxi-3-[(3S)-3-pirrolidinilsulfonil]fenil}-N'-(2-cloro-3-piridinil)ureia;

N-{3-[(3-exo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilsulfonil]-4-cloro-2-hidroxifenil}-N'-[2-(fenilóxi)fenil]ureia;

N-[4-cloro-2-hidróxi-3-(4-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-[2-(fenilóxi)fenil]ureia;

Piperidinocarboxilato de 4-[[6-cloro-3-[[[(3-flúor-2-metilfenil)amino]carbonil]amino)-2-hidroxifenil]sulfonil]-1- de etila;

N-{3-[(3-exo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilsulfonil]-4-cloro-2-hidroxifenil}-N'-(2-

cloro-3-fluorfenil)ureia;

N-{4-cloro-2-hidróxi-3-[(3S)-3-pirrolidinilsulfonil]fenil}-N'-(3-flúor-2-metilfenil)ureia;

Piperidinocarboxilato de 4-({6-cloro-2-hidróxi-3-[(2-(fenilóxi)fenil]amino)carbonil]amino}fenil)sulfonil)-1-de etila;

N-{4-cloro-2-hidróxi-3-[(3R)-3-pirrolidinilsulfonil]fenil}-N'-[2-(fenilóxi)fenil]ureia;

N-(2-cloro-3-fluorfenil)-N'-[4-cloro-2-hidróxi-3-(4-piperidinilsulfonil)fenil]ureia;

Piperidinocarboxilato de 4-{[6-cloro-3-({[(2-cloro-3-fluorfenil)amino]carbonil}amino)-2-hidroxifenil]sulfonil}-1- de etila;

N-(2-cloro-3-fluorfenil)-N'-{4-cloro-2-hidróxi-3-[(3S)-3-pirrolidinilsulfonil]fenil}ureia;

N-(2-cloro-3-fluorfenil)-N'-{4-cloro-2-hidróxi-3-[(3R)-3-pirrolidinilsulfonil]fenil}ureia;

N-{4-cloro-2-hidróxi-3-[(3S)-3-piperidinilsulfonil]fenil}-N'-(3-flúor-2-metilfenil)ureia;

N-{4-cloro-2-hidróxi-3-[(3S)-3-piperidinilsulfonil]fenil}-N'-(2-cloro-3-piridinil)ureia;

N-(2-cloro-3-fluorfenil)-N'-{4-cloro-2-hidróxi-3-[(3S)-3-piperidinilsulfonil]fenil}ureia;

N-[4-cloro-2-hidróxi-3-(3-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-(3-flúor-2-metilfenil)ureia;

N-(2-cloro-3-fluorfenil)-N'-[4-cloro-2-hidróxi-3-(3-piperidinilsulfonil)fenil]ureia;

e

N-[4-cloro-2-hidróxi-3-(3-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-(2,3-diclorofenil)ureia;

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

[0047]Adequadamente, o sal é o sal de cloridrato.

[0048]Em uma modalidade, compostos da presente invenção incluem, mas sem limitações:

N-[4-cloro-2-hidróxi-3-(4-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-(3-flúor-2-metilfenil)ureia;
 N-[4-cloro-2-hidróxi-3-(3-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-(2-cloro-3-piridinil)ureia;
 N-{4-cloro-2-hidróxi-3-[(3S)-3-pirrolidinilsulfonil]fenil}-N'-(2-cloro-3-piridinil)ureia;
 N-[4-cloro-2-hidróxi-3-(4-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-[2-(fenilóxi)fenil]ureia;
 Piperidinocarboxilato de 4-[[6-cloro-3-({[(3-flúor-2-metilfenil)amino]carbonil}amino)-2-hidroxifenil]sulfonil]-1- de etila;
 N-{3-[(3-exo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilsulfonil]-4-cloro-2-hidroxifenil}-N'-(2-cloro-3-fluorfenil)ureia;
 N-{4-cloro-2-hidróxi-3-[(3S)-3-pirrolidinilsulfonil]fenil}-N'-(3-flúor-2-metilfenil)ureia;
 Piperidinocarboxilato de 4-({6-cloro-2-hidróxi-3-[(2-(fenilóxi)fenil]amino}carbonil)amino]fenil)sulfonil)-1-de etila;
 N-{4-cloro-2-hidróxi-3-[(3R)-3-pirrolidinilsulfonil]fenil}-N'-[2-(fenilóxi)fenil]ureia;
 N-(2-cloro-3-fluorfenil)-N'-[4-cloro-2-hidróxi-3-(4-piperidinilsulfonil)fenil]ureia;
 Piperidinocarboxilato de 4-{[6-cloro-3-({[(2-cloro-3-fluorfenil)amino]carbonil}amino)-2-hidroxifenil]sulfonil}-1- de etila;
 N-(2-cloro-3-fluorfenil)-N'-{4-cloro-2-hidróxi-3-[(3S)-3-pirrolidinilsulfonil]fenil}ureia;
 N-(2-cloro-3-fluorfenil)-N'-{4-cloro-2-hidróxi-3-[(3R)-3-pirrolidinilsulfonil]fenil}ureia;
 N-{4-cloro-2-hidróxi-3-[(3S)-3-piperidinilsulfonil]fenil}-N'-(3-flúor-2-metilfenil)ureia;
 N-{4-cloro-2-hidróxi-3-[(3S)-3-piperidinilsulfonil]fenil}-N'-(2-cloro-3-piridinil)ureia;
 N-(2-cloro-3-fluorfenil)-N'-{4-cloro-2-hidróxi-3-[(3S)-3-piperidinilsulfonil]fenil}ureia;

N-[4-cloro-2-hidróxi-3-(3-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-(3-flúor-2-metilfenil)ureia;
 N-(2-cloro-3-fluorfenil)-N'-[4-cloro-2-hidróxi-3-(3-piperidinilsulfonil)fenil]ureia;

e

N-[4-cloro-2-hidróxi-3-(3-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-(2,3-diclorofenil)ureia;
 ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

[0049]Em uma outra modalidade, compostos da presente invenção incluem, mas sem limitações:

N-{3-[(3-exo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilsulfonil]-4-cloro-2-hidroxifenil}-N'-(2-cloro-3-fluorfenil)ureia;

N-{4-cloro-2-hidróxi-3-[(3S)-3-piperidinilsulfonil]fenil}-N'-(3-flúor-2-metilfenil)ureia;

N-{4-cloro-2-hidróxi-3-[(3S)-3-piperidinilsulfonil]fenil}-N'-(2-cloro-3-piridinil)ureia;

N-(2-cloro-3-fluorfenil)-N'-{4-cloro-2-hidróxi-3-[(3S)-3-piperidinilsulfonil]fenil}ureia;

N-[4-cloro-2-hidróxi-3-(3-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-(3-flúor-2-metilfenil)ureia;

N-(2-cloro-3-fluorfenil)-N'-[4-cloro-2-hidróxi-3-(3-piperidinilsulfonil)fenil]ureia;

e

N-[4-cloro-2-hidróxi-3-(3-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-(2,3-diclorofenil)ureia;
 ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

[0050]Em uma outra modalidade, compostos da presente invenção incluem, mas sem limitações:

N-{4-cloro-2-hidróxi-3-[(3S)-3-piperidinilsulfonil]fenil}-N'-(3-flúor-2-metilfenil)ureia;

N-{4-cloro-2-hidróxi-3-[(3S)-3-piperidinilsulfonil]fenil}-N'-(2-cloro-3-piridinil)ureia; e

N-(2-cloro-3-fluorfenil)-N'-{4-cloro-2-hidróxi-3-[(3S)-3-

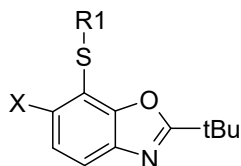
piperidinilsulfonil]fenil}ureia;

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

MÉTODOS DE PREPARAÇÃO

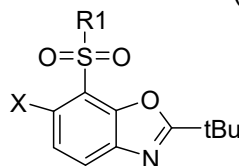
[0051] Os presentes compostos podem ser sintetizados por um método compreendendo as etapas de:

A) oxidar um sulfeto de acordo com a fórmula (II):



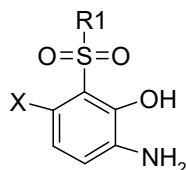
(II)

em uma sulfona de acordo com a fórmula (III):



(III)

B) hidrolisar o sulfona em um aminofenol de acordo com a fórmula (IV):

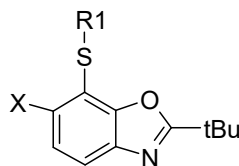


(IV)

e

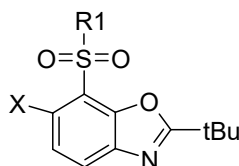
C) expor o aminofenol a um isocianato ou precursor de isocianato para gerar o produto final.

[0052] A presente invenção também envolve intermediários inéditos selecionados do grupo que consiste nas fórmulas (II):



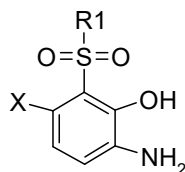
(II)

(III):



(III)

e (IV):



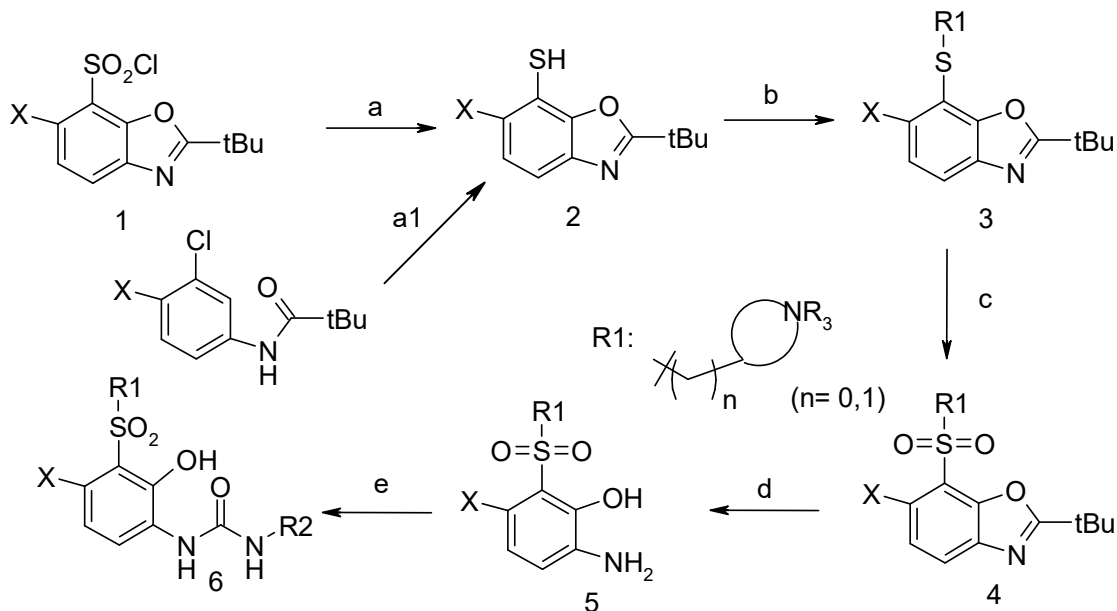
(IV)

[0053] Os compostos da fórmula (I) podem ser obtidos aplicando procedimentos sintéticos, alguns dos quais são ilustrados no esquema 1 a seguir. A síntese provida nestes Esquemas é aplicável para produzir compostos da fórmula (I) tendo uma variedade de diferentes grupos que são reagidos, empregando substituintes opcionais que são adequadamente protegidos, para alcançar compatibilidade com as reações aqui esboçadas. Desproteção subsequente, nestes casos, então disponibiliza compostos da natureza geralmente revelada. Uma vez que o núcleo da ureia foi estabilizado, compostos adicionais destas fórmulas podem ser preparados aplicando técnicas padrões para interconversão do grupo funcional, bem conhecidas na tecnologia.

Esquema 1.

[0054] a) aril fosfina, DMF; a1) i. Buli, ii. enxofre; b) R1-LG, base; c) agente de

oxidação; d) H_2SO_4 ou HCl ; e) $\text{R}_2\text{C}=\text{N}=\text{O}$ ou R_2CON_3



a) aril fosfina, DMF; a1) i. BuLi , ii. Enxofre; b) $\text{R}_1\text{-LG}$, base; c) agente de oxidação; d) H_2SO_4 ou HCl ; e) $\text{R}_2\text{C}=\text{N}=\text{O}$ ou R_2CON_3 .

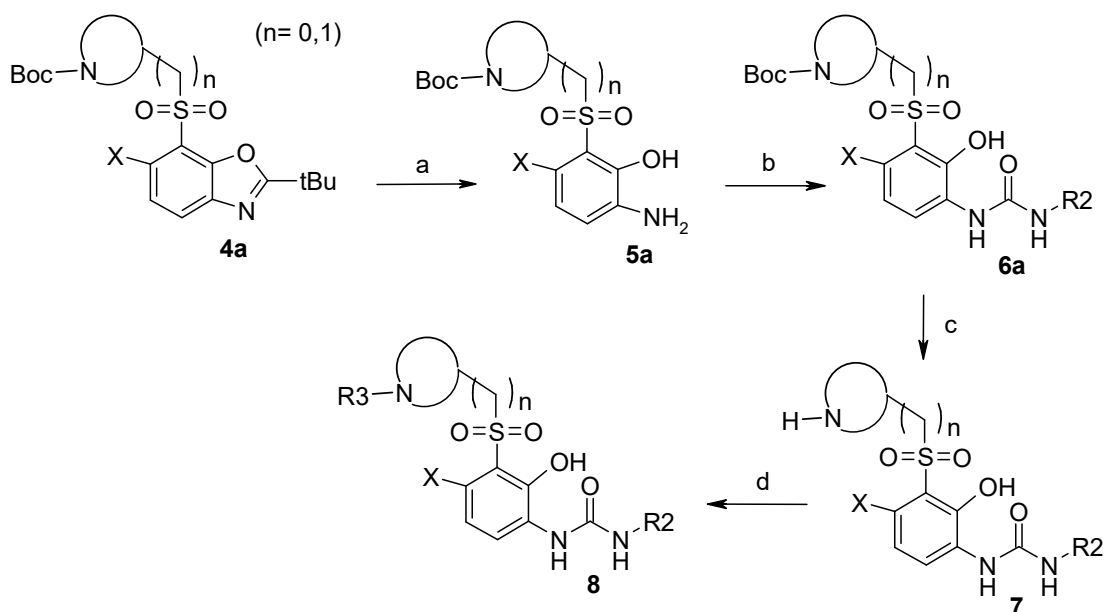
[0055] Em exemplos onde R_1 contém uma 3ª fração ou uma fração ou frações de amina aromática, os compostos da fórmula (I) podem ser preparados de acordo com Esquema 1.

[0056] O cloreto de sulfonila **1** (preparado de acordo com WO 01/68033A2, incorporado aqui pela referência até o ponto em que ele preceitua preparar o esquema 1, compostos **1**) é reduzido ao tiol correspondente **2** em condições tal como trifenilfosfina em DMF. Alternativamente, o composto **2** pode ser preparado finalizando o ânion de lítio correspondente (ver WO 01/68033A2, incorporado aqui pela referência até o ponto em que ele preceitua preparar Esquema 1, compostos **1**) com enxofre (S_8). Alquilação de **2** é em seguida realizada por tratamento com $\text{R}_1\text{-LG}$, onde LG denota um grupo abandonador tais como cloro, bromo, iodo ou sulfonato, na presença da base. Os sulfetos resultantes **3** são em seguida oxidados nos sulfonas **4** por exposição a um agente oxidante tal como peróxido de hidrogênio. A hidrólise da fração

de benzoxazol produz os aminofenóis **5** que, por sua vez, é exposto a um isocianato ou um precursor de isocianato adequado que pode ser transformada no icocianato *in situ*. Esta reação produz a ureia final **6**.

[0057] Em casos onde R1 contém um 1º ou 2º amina protegido por um grupo Boc ou um grupo de proteção lábil do ácido similar, os compostos podem ser preparados da maneira esboçada no esquema 2. A formação e hidrólise de sulfona é realizada da maneira descrita anteriormente, entretanto, uma vez que o último resultará na remoção do Grupo Boc, ele deve ser ré-introduzido de maneira que possa ser realizado em condições de reação adequadas tal como anidreto Boc e hidróxido de sódio produzindo o composto **5a**. Depois da formação de ureia, o grupo Boc é em seguida removido para o produto desejado **7** em condições ácidas tal como ácido clorídrico 4 N em 1,4-dioxano. Finalmente, o amina resultante pode ser adicionalmente elaborado por um operação conhecida pelos versados na tecnologia as aminação redutiva para formar os 2º ou 3º aminas **8**.

Esquema 2



a) i) $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{aq. 1,4-dioxano}$ ii) NaOH , Boc_2O ; b) $\text{R}_2\text{C=N=O}$ ou R_2CON_3 c) 4NHCl , $1,4\text{-dioxano}$; d) NaCNBH_3 , aldeído ou cetona

[0058]Intermediários **4a**, **5a**, **6a**, **7** e **8** representam intermediários inéditos no esquema 2.

EXEMPLOS SINTÉTICOS

[0059]O exemplos seguintes ilustram a invenção. Estes exemplos não deve limitar o escopo da presente invenção, mas em vez disso prover uma diretriz dos versados na tecnologia para preparar e usar os compostos, composições, e métodos da presente invenção. Enquanto modalidades particulares da presente invenção são descritas, os versados na tecnologia perceberão que várias mudanças e modificações podem ser feitas sem fugir do espírito e escopo da invenção.

[0060]Todas as referências a éter são a éter dietílico; salmoura refere-se a uma solução aquosa saturada de NaCl, DCM refere-se a diclorometano, THF refere-se a tetraidrofurano, EtOAc refere-se a acetato de etila, Hex e Hx referem-se a hexano, IMS refere-se a bebida destilada metilada industrial, TBME refere-se a *éter terc-butilmetílico*, DMF refere-se a dimetilformamida, BOC e Boc referem-se a *terc-butiloxycarbonila*. A menos que de outra forma indicada, todas as temperaturas são expressas em °C (graus centígrados). Todas as reações são conduzidas em uma atmosfera inerte a temperatura ambiente a menos que de outra forma notada.

[0061] Espectros ¹H NMR foram registrados em um espectrômetro Jeol Delta2 (300 MHz). Deslocamentos químicos são expressos em partes por milhão (ppm, δ unidades). Padrões de divisão descrevem multiplicidades aparentes e são designados como s (singlete), d (douplete), t (tripleto), q (quartete), quint (quintete), m (multiplete), br (amplo).

[0062]A menos que de outra forma declarada, “flash” e “cromatografia de coluna” referem-se a cromatografia de coluna flash em sílica usando os sistemas de solvente estabelecidos.

[0063]Dados LC-MS foram obtidos tanto em um sistema PE Sciex Single Quadrupol LC/MS API-150 combinado com um Shimadzu LC (SCL-10A Controller e

dual UV detector) quanto em um módulo de separação Waters micromass ZQ combinado com um Waters 2695.

Material de partida 1:

N-(3,4-diclorofenil)-2,2-dimetilpropanamida:

[0064]3,4-dicloroanilina (150 g) foi dissolvido em TBME 1,0 L e a solução foi resfriada a 10 °C. Hidróxido de sódio (140,7 g de uma solução aquosa 30 %) foi adicionado sob agitação mecânica. Cloreto de pivaloíla (125,9 mL) foi adicionado gota a gota mantendo ainda a temperatura interna a 35 °C. Depois da adição, a temperatura da reação foi mantida a 30-35 °C por mais 30 minutos. A mistura da reação foi em seguida resfriada naturalmente a temperatura ambiente e subsequente mantida a 0-5 °C por 1 hora. O precipitado resultante foi filtrado e lavado com 600 mL de água/MeOH (90/10) e em seguida com 900 mL de água. O sólido resultante foi seco em um forno a vácuo a 55 °C por 4 dias. Rendimento: 162 g. ¹H-NMR (DMSO-d₆) □ 9,46(s, 1H), 8,04 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,65 (dd, J= 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,54 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 1,22 (9H, s).

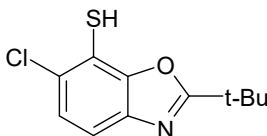
Material de partida 2:

Cloreto de 6-cloro-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-benzoxazol-7- sulfonila:

[0065]N-(3,4-diclorofenil)-2,2-dimetilpropanamida (121 g) foi dissolvido em 720 mL de THF e a solução foi resfriada a -50 °C. Butilítio (433 mL, 2,5 N em hex) foi adicionado mantendo ainda a temperatura interna entre -45 °C e -35 °C. (temperatura final: -35 °C). Mantido a -25 °C por 40 minutos. Uma verificação hplc da mistura da reação revelou que 5-10 % do material de partida permaneceu. Mais 35 mL de butilítio foram adicionados a -30 °C e a reação foi a -30 a -25 °C por mais 30 minutos (HPLC: nenhuma mudança significativa). A mistura da reação foi resfriada a -45 °C e SO₂ foi borbulhada através da solução até que saturação pareceu ter sido atingida. Subseqüentemente, a mistura da reação foi agitada a -10 até 0 °C por 45 minutos. Argônio (2 volumes de balão duplo) foi borbulhado através da solução depois que a

mistura da reação foi resfriada a -5 °C. Cloreto de sulfurila (58,8 mL) foi adicionado mantendo ainda a temperatura abaixo de 22 °C. Subseqüentemente, a mistura da reação foi mantida a 10-15 °C por 1 hora (HPLC: completo). EtOAc foi adicionado e a mistura foi concentrada, lavada com água, bicarbonato de sódio aquoso saturado e salmoura, seco sobre MgSO₄ e o solvente foi evaporado *in vacuo*. O material bruto cristalizado e foi triturado com hexano quente. Rendimento: 87,2 g. ¹H-NMR (DMSO-d₆) □ 7,60(d, J= 8,4Hz, 1H), 7,34(d, J= 8,4Hz, 1H), 1,43(9H, s).

Intermediário 1:

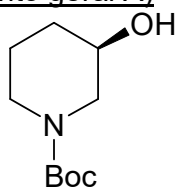


[0066]O material de partida 1, N-(3,4-diclorofenil)-2,2-dimetilpropanamida (preparado de acordo com WO01/68033A2, incorporado aqui pela referência, até o ponto em que ele preceitua a síntese de material de partida 1, também descrito anteriormente) foi dissolvido em THF seco (400 mL), em seguida resfriado a -75 °C) em uma atmosfera de argônio. n-BuLi (160 mL, 2,5 M em hexano, 5 eq.) foi adicionado gota a gota mantendo ainda a temperatura abaixo de -60 °C. Uma vez que todo o n-BuLi foi adicionado, a reação foi agitada a -5 °C por 1,5 hora, em seguida resfriada a -70 °C e enxofre (“flores de enxofre”) (13 g) foi adicionado seguido por agitação a -70 °C até a temperatura ambiente por toda a noite. Depois de agitar a mistura da reação a -10 °C, a solução mudou a cor de amarelo para marrom/laranja. A mistura da reação foi resfriada a 0 °C, em seguida finalizada com solução de HCl 2 N (200 mL) e agitada por 10 minutos. A camada orgânica foi separada e basificada com solução de NaOH 2 N para pH 12 a 13, em seguida lavada com EtOAc. A camada aquosa foi acidificada novamente com solução de HCl 2 M até cerca de pH 1 e extraída com diclorometano (2 X) que foi lavado com água, seco sobre Na₂SO₄ e concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna usando 1:5 (EtOAc/Hex). Rendimento: 6 g (30 %, óleo laranja). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,39-7,30 (m, 2H), 4,08 (s, 1H), 1,50 (9H, s).

[0067]Alternativamente, o Intermediário 1 é preparado da seguinte maneira:

[0068]Trifenilfosfina (89 g) foi dissolvida em DCM (200 mL) e DMF (2,2 mL). A solução foi resfriada em um banho gelo/metanol até -1 °C. A isto foi adicionada uma solução de cloreto de 6-cloro-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-benzoxazol-7- sulfonila, material de partida 2, (preparado de acordo com WO01/68033A2, incorporado aqui pela referência, até o ponto em que ele preceitua a síntese de material de partida 2, também descrito anteriormente) (35 g) em DCM (100 mL) durante 30 minutos mantendo a temperatura abaixo de 15 °C. A mistura da reação foi agitada a temperatura ambiente sob nitrogênio por 18 horas. A mistura da reação foi finalizada usando ácido clorídrico 2 N (200 mL). As fases foram separadas e a fase orgânica foi evaporada *in vacuo*. O resíduo foi suspenso em hidróxido de sódio 2 N (400 mL) e agitado rapidamente por 3 horas. O sólido foi removido por filtração e lavado com água. Os filtrados e lavagens combinados foram resfriados em um banho gelo/água e acidificados usando ácido clorídrico 5 N até ~ pH 1. Isto foi extraído usando TBME (400 mL). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e evaporada *in vacuo* para dar o Intermediário 1 (22,85 g) na forma de um sólido marrom.

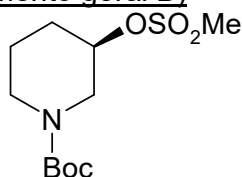
Intermediário 2: (Procedimento geral A)



[0069]A uma suspensão de cloridrato de (R)-(+)-3-hidroxipiperidino (1 g) em DCM (20 mL) foi adicionado Et₃N (3,04 mL) seguido por BOC₂O (1,75 g) a 0 °C que foi deixado durante o fim de semana. Água (50 mL) foi adicionada e extraída com DCM (100 mL). Orgânicos combinados foram lavados com água (2 x 50 mL) em seguida salmoura (50 mL), secos (Na₂SO₄) e concentrados. O resíduo foi disposto em coluna (flash, eluído com um gradiente de 0 – 10 % MeOH/DCM). Rendimento: 1,55 g. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 3,74-3,69 (2H, m), 3,56-3,48 (1H, m), 3,18-3,03 (2H, m), 1,92-1,83

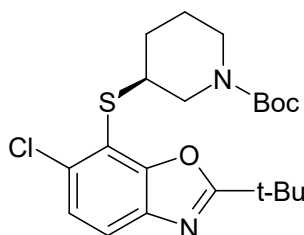
(1H, m), 1,79-1,71(2H, m), 1,55-1,45 (1H, m), 1,43 (9H, s).

Intermediário 3: (Procedimento geral B)



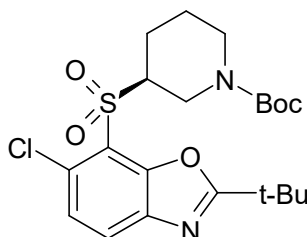
[0070]A uma solução de Intermediário 2 (1 g) em DCM (10 mL) foi adicionado Et₃N (1,38 mL) seguido por MsCl (0,46 mL) gota a gota a 0°C. Após agitação a 0°C por 1 hora a reação foi aquecida ao morno até a temperatura ambiente, finalizada com água (10 mL) e separada. A camada aquosa foi extraída com DCM (2 x 20 mL). Orgânicos combinados foram lavados com água (40 mL), uma espátula de sílica adicionada, seco (NaSO₄) e concentrado. Rendimento: 1,4148 g. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 4,71 (1H, br s), 3,62 (2H, br d), 3,49-3,27 (2H, m), 3,04 (3H, s), 2,01-1,76 (3H, m), 1,79-1,71(2H, m), 1,55-1,45 (1H, m), 1,45 (9H, s).

Intermediário 4: (Procedimento geral C)

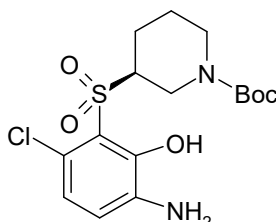


[0071]A uma suspensão de NaH (0,30 g) em THF (20 mL) foi adicionado Intermediário 1 (usando material de partida 1) (1,22 g) gota a gota. Após agitação por 1 hora, Intermediário 3 (1,41 g) em THF foi adicionado e a reação aquecida a 80 °C e deixada por toda a noite. A mistura da reação foi resfriada a temperatura ambiente em seguida finalizada com NaHCO₃ saturado aquoso (50 mL). A mistura da reação foi extraída com DCM (2 x 50 mL). Os orgânicos combinados foram lavados com água (100 mL), secos (NaSO₄) e concentrados. O resíduo disposto em coluna (flash, EtOAC/Hx 20 %, sílica). Rendimento: 946,9 mg. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,50 (d, J= 7,9Hz, 1H), 7,38 (d, J= 7,9Hz, 1H), 3,82 (d, J= 13,4Hz, 1H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,00-2,80 (m,

2H).

Intermediário 5: (Procedimento geral D)

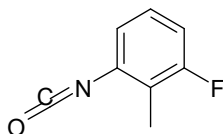
[0072]A uma solução de intermediário 4 (946,9 mg) em DCM (10 mL) foi adicionado mCPBA (2,31 g) em DCM (10 mL) a -10 °C. A reação foi agitada a -10 °C por 1 hora, em seguida aquecida ao morno até a temperatura ambiente. A mistura da reação foi finalizada com NaHCO₃ saturado aquoso (50 mL) em seguida extraída com DCM (2 x 70 mL). Os orgânicos combinados foram lavados com água (50 mL), secos (Na₂SO₄) e concentrados. O resíduo disposto em coluna (flash, EtOAc/Hx 30 %, sílica). Rendimento 353,6 mg (35 %, óleo amarelo). MS (m/z, ES⁺, M+H): 457,08.

Intermediário 6: (Procedimento geral E)

[0073]A uma solução de Intermediário 5 (353 mg) em IMS (5 mL) foi adicionado HCl concentrado aquoso (5 mL). A reação foi em seguida aquecida a 80 °C e deixada por toda a noite. A mistura da reação foi resfriada a temperatura ambiente e foi concentrada para remover IMS. O resíduo foi basificado até o pH 12 com NaOH saturado aquoso, EtOAc (30 mL), BOC₂O (1 eq., 0,17 g) adicionado a 0 °C e deixado por toda a noite. A mistura da reação foi separada, e a camada aquosa extraída com EtOAc (2 x 30 mL). Os orgânicos combinados foram seco (com Na₂SO₄) e concentrados. O resíduo foi disposto em coluna (flash, eluído com um gradiente de EA/Hx 10 % - 30 %). Rendimento: dois produto contendo frações foram isolados: 58,0

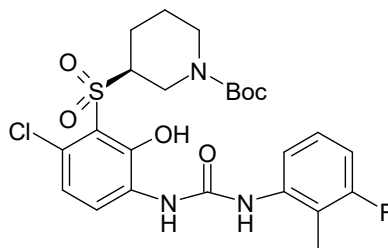
mg e 180,9 mg. MS (m/z, ES⁺, M+H): 291,01.

Intermediário 7: (Procedimento geral F)



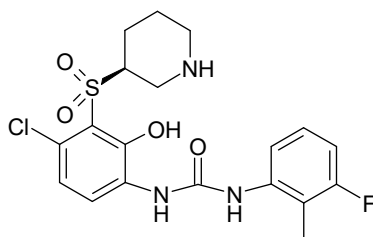
[0074] 3-flúor-2-metilanilina (7,4 g) foi dissolvido em DCM (220 mL) a temperatura ambiente em uma atmosfera de argônio. Após resfriamento a 0 °C, NaHCO₃ saturado aquoso (220 mL) foi adicionado seguido por trifosfogênio (5,85 g). A reação foi deixada agitar a 0 °C por 1 hora. Após este tempo, o produto foi extraído com DCM (2 x 50 mL). As frações orgânicas foram combinadas, secas sobre MgSO₄ e o solvente removido *in vacuo* para render um óleo amarelo. A adição de hexano permitiu a precipitação de um sal branco que foi separado por filtração. A remoção do hexano *in vacuo* produziu um óleo amarelo (7,69 g, 86 %). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,09 (dd, 1H), 6,92-6,85 (m, 2H), 2,24 (s, 3H).

Intermediário 8: (Procedimento geral G)



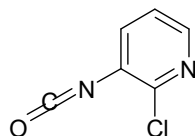
[0075] A uma solução de Intermediário 6 (60 mg) em DCM (3 mL) foi adicionado Intermediário 7 (70 mg) e a reação foi deixada durante o fim de semana. A mistura da reação foi concentrada e o resíduo disposto em coluna (flash, eluído com um gradiente de EtOAc/Hx 20 % - 30 %). Rendimento: 56,2 mg. MS (m/z, ES⁺, M+H): 542,01.

Exemplo 1: N-{4-cloro-2-hidróxi-3-[(3S)-3-piperidinilsulfonil]fenil}-N'-(3-flúor-2-metilfenil)ureia. (Procedimento geral H)

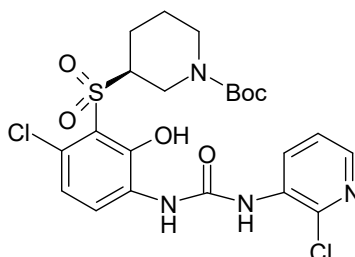


[0076]Intermediário 8 (56,2 mg) e HCl/dioxano 4N (3 mL) foram agitados juntos a temperatura ambiente e deixados por toda a noite. Intermediários 6, 5, 4, 3 e 2 foram feitos da maneira descrita anteriormente. Intermediário 1 foi feito usando material de partida 1 para sintetizar o Exemplo 1. A mistura da reação foi concentrada e o resíduo dissolvido em quantidade mínima de MeOH e Et₂O foi adicionado. O sólido quebrado que foi filtrado e seco. Rendimento bruto: 28,4 mg. O produto bruto foi dissolvido em uma quantidade mínima de MeOH e Et₂O adicionado. O sólido foi quebrado, o solvente foi decantado e o sólido seco. Rendimento: 18,8 mg. MS (m/z, ES⁺, M+H): 441,98, NMR (MeOD) δ 8,40 (1H, d, ArH), 7,46 (1H, d, ArH), 7,19-7,15 (2H, m, ArH), 6,85 (1H, t, ArH), 4,14 (1H, dt, CH), 3,66 (1H, dd, CH), 3,37 (2H, d, CH₂), 3,04 (1H, dt, CH), 2,19 (3H, s, ArCH₃), 2,14-1,69 (4H, m, 2xCH₂).

Intermediário 9:

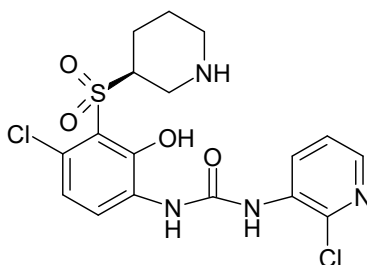


[0077]Trifosfogênio (7,7 g) em DCM (40 mL) foi adicionado a 3-amino-2-cloropiridina (10 g) em DCM (200 mL) e NaCHO₃ aquoso saturado (200 mL) a 0 °C. A reação foi em seguida deixada agitar por 1 hora. O produto foi em seguida extraído com DCM (2 x 50 mL), seco sobre Na₂SO₄ e o solvente removido *in vacuo* para render um sólido branco gelo. A trituração com hexano seguido por filtração dos sólidos e remoção do solvente do eluente produziu o produto na forma de um óleo incolor. Depois de lavar o produto com argônio e colocá-lo no refrigerador, um sólido cristalino branco aparece (6 g). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,22 (br s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,27-7,20 (m, 1H).

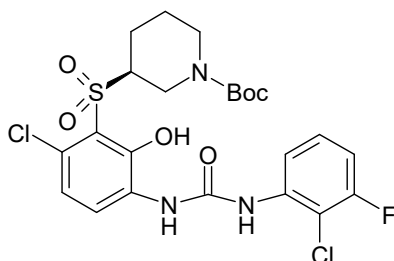
Intermediário 10:

[0078]A uma solução de Intermediário 6 (60 mg) em DCM (3 mL) foi adicionado o Intermediário 9 (71 mg) e a reação foi deixada durante o fim de semana. A mistura da reação foi concentrada e o resíduo disposto em coluna (flash, EtOAc/Hx 20-30 %, sílica). Rendimento: 60,0 mg. MS (m/z, ES⁺, M+H): 544,97

Exemplo 2. N-{4-cloro-2-hidróxi-3-[(3S)-3-piperidinilsulfonil]fenil}-N'-(2-cloro-3-piridinil)ureia

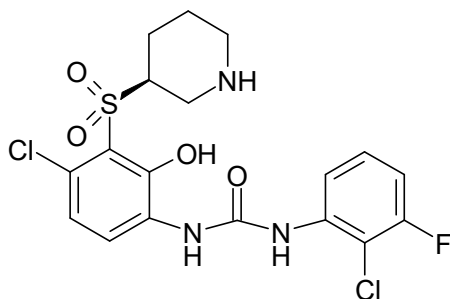


[0079]Intermediário 10 (60 mg) e HCl/dioxano 4 N (3 mL) foram agitados juntos a temperatura ambiente e deixados por toda a noite. Intermediários 6, 5, 4, 3 e 2 foram feitos da maneira descrita anteriormente. Intermediário 1 foi feito usando material de partida 1 para sintetizar Exemplo 2. A mistura da reação foi concentrada e o resíduo dissolvido em uma quantidade mínima de MeOH e EtOAc foi adicionado. O sólido foi quebrado, o solvente foi decantado e sólido seco. Rendimento: 9,1 mg. MS (m/z, ES⁺, M+H): 444,91, NMR (MeOD) δ 8,57 (1H, dd, ArH), 8,45 (1H, d, ArH), 8,04 (1H, dd, ArH), 7,35 (1H, dd, ArH), 7,19 (1H, d, ArH), 4,17-4,09 (1H, m, CH), 3,64 (1H, dd, CH), 3,39-3,33 (2H, m, CH₂), 3,05 (1H, dt, CH), 2,15-1,74 (4H, m, 2xCH₂).

Intermediário 11:

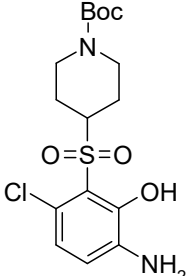
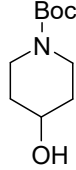
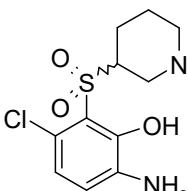
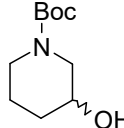
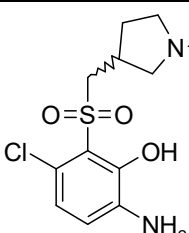
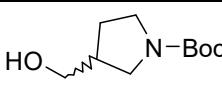
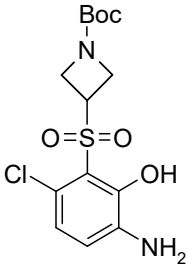
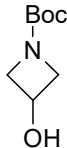
[0080]A uma solução de Intermediário 6 (60 mg) em DCM (3 mL) foi adicionado o isocianato de 2-cloro-3-fluorfenila (79 mg) e a reação foi deixada durante o fim de semana. A mistura da reação foi concentrada e o resíduo disposto em coluna (flash, eluído com um gradiente de EtOAc/Hx 0 - 30 %). Rendimento: 71,2 mg. Rf: 0,51 (EA/Hx 50 %). MS (m/z, ES⁺, M+H): 561,95.

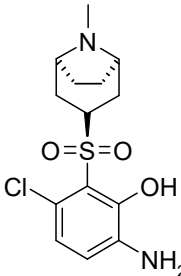
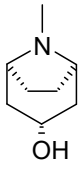
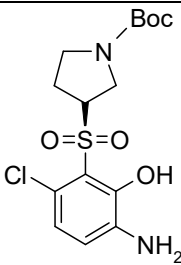
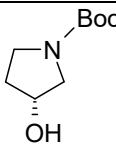
Exemplo 3. N-(2-cloro-3-fluorfenil)-N'-(4-cloro-2-hidróxi-3-[(3S)-3-piperidinilsulfonil]fenil}ureia

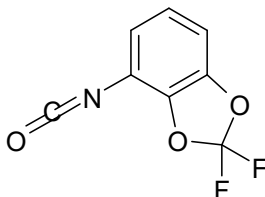


[0081]Intermediário 11 (71,2 mg) e HCl/dioxano 4 N (3 mL) foram agitados juntos a temperatura ambiente e deixados por toda a noite. Intermediários 6, 5, 4, 3 e 2 foram feitos da maneira descrita anteriormente. Intermediário 1 foi feito usando material de partida 1 para sintetizar Exemplo 3. A mistura da reação foi concentrada e o resíduo dissolvido em uma quantidade mínima de MeOH e Et₂O foi adicionado. O sólido foi quebrado e foi filtrado e seco. Rendimento: 50,1 mg (sólido branco gelo). MS (m/z, ES⁺, M+H): 461,96, NMR (MeOD) δ 8,42 (1H, d, ArH), 7,93 (1H, d, ArH), 7,26 (1H, dt, ArH), 7,18 (1H, d, ArH), 6,95 (1H, dt, ArH), 4,21-4,11 (1H, m, CH), 3,66 (1H, dd, CH), 3,39-3,31 (2H, m, CH₂), 3,03 (1H, dt, CH), 2,17-1,72 (4H, m, 2xCH₂).

Tabela 1. Intermediários feitos de acordo com procedimentos gerais A-E.

Interme diário	Estrutura	Material de partida (comercial Mente disponível)	Preparação: procedimen tos gerais:	Rendimentos diversos, caracterização
12			B-E	53%, LCMS (m/z, (M+H)): 391.
13			B-E	16 %, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 290,97
14			B-E	11 %, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 290.97
15			B-E	5 %, LCMS m/z, (M+H)): 363.

16			B-D, E (procedimen to sem re- boc'ing)	37 %, R _f : 0,20 (MeOH)
17			B-E	44 %, MS (m/z, ES ⁺ , M+H-t-Bu): 321,00

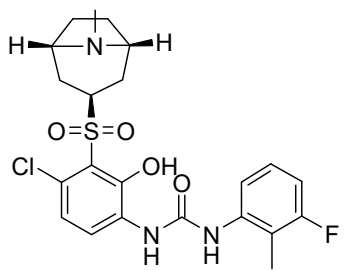
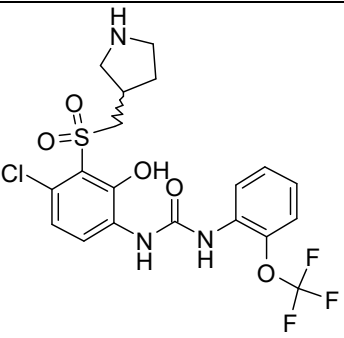
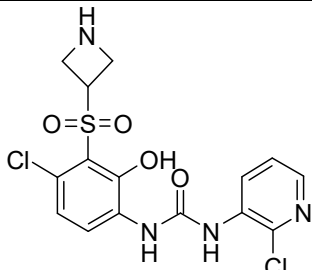
Intermediário 18:

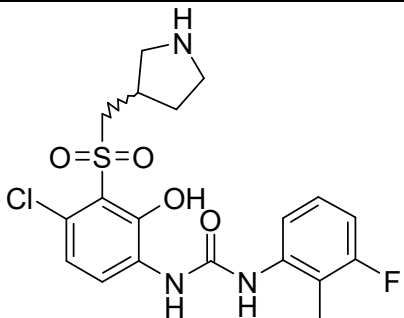
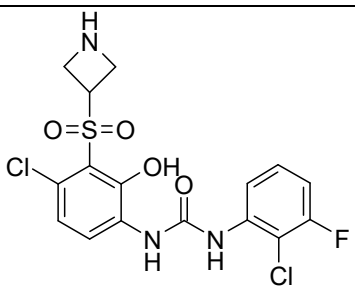
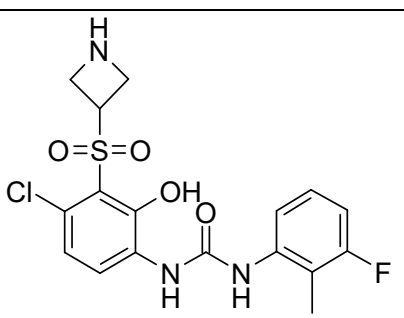
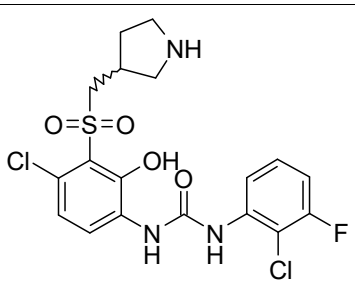
[0082]Dois lotes de 2,2-difluor-1,3-benzodioxol-4-amina (1 g e 3,58 g) foram tratados com trifosfogênio (566 mg e 2,04 mg) e NaHCO₃ aquoso saturado (20 mL e 80 mL) em DCM (20 mL e 80 mL) de acordo com o procedimento descrito para o Intermediário 9 rendendo 3,27 g do produto desejado após os 2 lotes terem sido combinados. ¹H-NMR (CDCl₃) □ 7,05 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,82 (d, 1H).

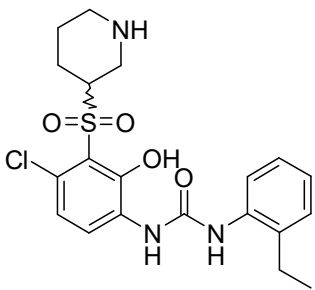
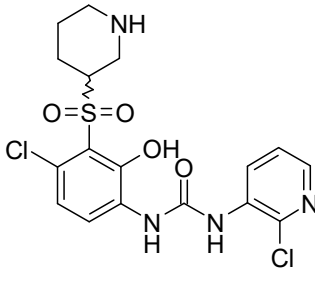
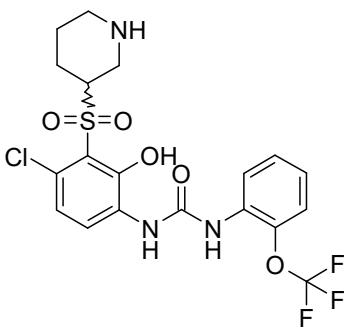
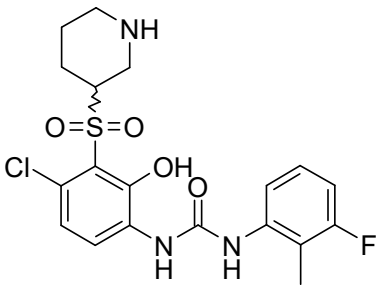
[0083]Intermediário 1 foi preparado usando material de partida 1 para todas as sínteses.

Tabela 2. Exemplos preparados de intermediários na Tabela 1.

Ex	Estrutura	Nome	Materia is de partida: Prepar ados	Prepa ração: proce dimen tos	Quantida de produto final rendiment o % geral,

			dos interme diá rios	gerais:	caracte rização.
4		<i>N</i> -(4-cloro-2-hidróxi-3-[[3-exo)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]sulfonil}fenil)- <i>N'</i> -(3-flúor-2-metilfenil)ur eia	16, 7	I	400 mg, 56 %, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 482.04
5		<i>N</i> -{4-cloro-2-hidróxi-3-[(3-pirrolidinilmetil)sulfonyl]-fenil}- <i>N'</i> -{2-[(trifluormetil)óxi]fenil}-ureia	14, isocianato de 2-(trifluor metóxi) fenila	G-H	52 mg, 53%, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 493.92
6		<i>N</i> -[3-(3-azetidinilsulfonil)-4-cloro-2-hidroxifenil]- <i>N'</i> -(2-cloro-3-piridinil)ureia	15, 9	G-H	16 mg, 25 %, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 416,88

7		<i>N</i> -{4-cloro-2-hidroxi-3-[(3-pirrolidinilmetil)-sulfonil]fenil}- <i>N'</i> -(3-flúor-2-metilfenil)ureia	14, 7	G-H	76 mg, 87 %, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 441.98
8		<i>N</i> -[3-(3-azetidinilsulfonil)-4-cloro-2-hidroxifenil]- <i>N'</i> -(2-cloro-3-fluorfenil)ureia	15, isocianato de 2-cloro-3-flúorfenila	G-H	11 mg, 17 %, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 433,86
9		<i>N</i> -[3-(3-azetidinilsulfonil)-4-cloro-2-hidroxifenil]- <i>N'</i> -(3-flúor-2-metilfenil)ureia	15,7	G-H	18 mg, 24 %, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 413,93
10		<i>N</i> -(2-cloro-3-fluorfenil)- <i>N'</i> -{4-cloro-2-hidroxi-3-[(3-pirrolidinilmetil)-sulfonil]fenil}isocianato	14, 2-cloro-3-flúorfenila isocianato	G-H	100 mg, ~100 %, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 461.90

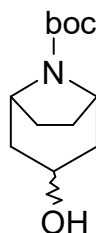
		sulfonil]fenil} ureia			
11		<i>N</i> -[4-cloro-2-hidróxi-3-(3-piperidinilsulfonil)-fenil]- <i>N'</i> -(2-etilfenil)ureia	13, 2-etilfenila isocianato	G-H	52 mg, 60 %, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 437,97
12		<i>N</i> -[4-cloro-2-hidróxi-3-(3-piperidinilsulfonil)-fenil]- <i>N'</i> -(2-cloro-3-piridinil)ureia	13, 9	G-H	56 mg, 61 %, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 444,91
13		<i>N</i> -[4-cloro-2-hidróxi-3-(3-piperidinilsulfonil)-fenil]- <i>N'</i> -{2-[(trifluormetil)óxi]-fenil}ureia	13, 2-(trifluorometóxi)fenila isocianato	G-H	37 mg, 40 %, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 493.92
14		<i>N</i> -[4-cloro-2-hidróxi-3-(3-piperidinilsulfonil)-fenil]- <i>N'</i> -(3-flúor-2-metilfenil)ur eia	13, 7	G-H	24 mg, 26 %, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 441.98

15		<i>N</i> -(2-cloro-3-fluorfenil)- <i>N'</i> -[4-cloro-2-hidróxi-3-(3-piperidinilsul fonil)-fenil]ureia	13, isocianato de 2-cloro-3-flúor fenila	G-H	43 mg, 61 %, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 461,90
16		<i>N</i> -[4-cloro-2-hidróxi-3-(3-piperidinilsul fonil)-fenil]- <i>N'</i> -(2,3-diclorofenil)ureia	13, isocianato de 2,3-diclorofenila	G-H	6 mg, 5 %, LCMS (m/z, (M+H)): 478
17		<i>N</i> -(2-cloro-3-fluorfenil)- <i>N'</i> -[4-cloro-2-hidróxi-3-(4-piperidinilsul fonil)-fenil]ureia	12, 2,3-diclorofenila isocianato	G-H	135 mg, 46 %, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 461,96
18		<i>N</i> -[4-cloro-2-hidróxi-3-(4-piperidinilsul fonil)-fenil]- <i>N'</i> -(3-flúor-2-metilfenil)ureia	12, 7	G-H	145 mg, 53%, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 442,04

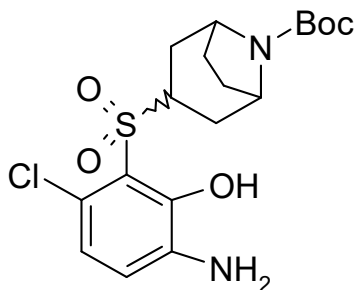
19		<i>N</i> -[4-cloro-2-hidroxi-3-(4-piperidinilsulfonyl)-fenil]- <i>N'</i> -{2-[(trifluormetil)óxi]-fenil}ureia	12, isocianato de 2-(trifluorometóxi)fenila	G-H	103 mg, 47 %, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 493,92
20		<i>N</i> -[4-cloro-2-hidroxi-3-(4-piperidinilsulfonyl)-fenil]- <i>N'</i> -(2-etilfenil)ureia	12, isocianato de 2-etilfenila	G-H	27 mg, 15 %, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 437,90
21		<i>N</i> -[4-cloro-2-hidroxi-3-(4-piperidinilsulfonyl)-fenil]- <i>N'</i> -(2-cloro-3-piridinil)ureia	12, 9	G-H	70 mg, 25 %, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 445,03
22		<i>N</i> -[4-cloro-2-hidroxi-3-(4-piperidinilsulfonyl)-fenil]- <i>N'</i> -(2,2-difluor-1,3-benzodioxol-4-il)ureia	12, 18	G-H	23 mg, 7 %, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 489,97

23		<i>N</i> -{4-cloro-2-hidroxi-3-[(3S)-3-pirrolidinilsulfonyl]-fenil}- <i>N'</i> -(2-cloro-3-piridinil)ureia	17, 9	G-H	201 mg, 54 %, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 430,97
24		<i>N</i> -{4-cloro-2-hidroxi-3-[(3S)-3-pirrolidinilsulfonyl]-fenil}- <i>N'</i> -(3-fluor-2-metilfenil)ureia	17, 7	G-H	60 mg, 89%, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 428,00
25		<i>N</i> -(2-cloro-3-fluorfenil)- <i>N'</i> -{4-cloro-2-hidroxi-3-[(3S)-3-pirrolidinilsulfonyl]-fenil}ureia	17, isocianato de 2-cloro-3-fluor fenila	G-H	76 mg, 20 %, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 447,96
26		<i>N</i> -{4-cloro-2-hidroxi-3-[(3S)-3-pirrolidinilsulfonyl]-fenil}- <i>N'</i> -[2-(fenilóxi)fenil]ureia	17, isocianato de 2-fenoxifenila	G-H	109 mg, 26 %, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 488,06

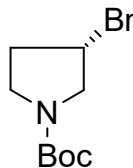
		ureia			
--	--	-------	--	--	--

Intermediário 19:

[0084] N-Boc-nortropinona (6,3 g) foi dissolvido em MeOH (150 mL) e resfriado a 0 °C. NaBH₄ foi adicionado em porções e a mistura da reação foi agitada a 0 °C por 2,5 horas. A reação foi finalizada com água, acidificada até o pH 3 e extraída com DCM (x 3). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ e concentradas rendendo o produto desejado (5,0 g, 79 %, sólido branco). R_f: 0,38 (EtOAc/Hx: 1/1).

Intermediário 20:

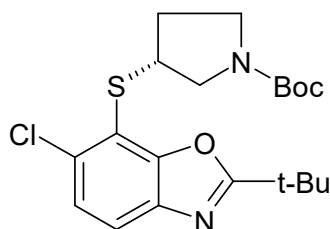
[0085] Intermediário 19 foi preparado do Intermediário 18 e Intermediário 1 (usando material de partida 1) de acordo com os procedimentos gerais B, C, D e E. Rendimento geral: 29 %. MS (m/z, ES⁺, M+H): 316,99.

Intermediário 21:

[0086] A um frasco de base redonda de 100 mL foi adicionado (R)-(-)-N-Boc-3-pirrolidino (1,5 g) em uma atmosfera de argônio. CBr₄ (1,5 g) foi em seguida

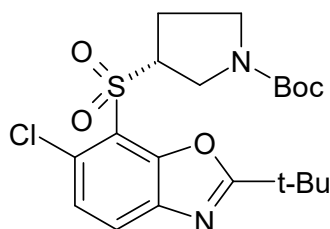
adicionado seguido por THF seco (50 mL) e a mistura foi resfriada a 5 °C. PPh₃ foi em seguida adicionado durante 5 minutos e o progresso foi seguido por TLC. O sólido foi removido por filtração e lavado com éter. O filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia de coluna eluindo com 1:3 EtOAc:Hx. Rendimento: 2,3g (> 100 %, usado sem purificação adicional). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 4,48 (br s, 1H), 3,82-3,65 (m, 2H), 3,62-3,46 (m, 2H), 2,38-2,18 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

Intermediário 22: (Procedimento geral I)



[0087]Intermediário 1 (1,0g), Intermediário 21 (1,24 g) e K₂CO₃ (0,49 g) em metiletilcetona (10 mL) foram agitados a temperatura ambiente por toda a noite. Intermediário 1 foi feito usando material de partida 1. A reação foi finalizada com água, extraída com EtOAc e as camadas orgânicas foram secas sobre Na₂SO₄ e concentradas. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna eluindo com 1:4 EtOAc:Hx. Rendimento: 0,60 g (36 %, óleo marrom). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,53 (d, J= 8,3Hz, 1H), 7,39 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 4,15-4,05 (m, 1H), 3,70-3,50 (m, 2H), 3,50-3,27 (m, 2H), 2,28-2,10 (m, 1H), 1,90-1,77 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,44 (s, 9H).

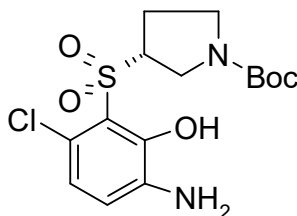
Intermediário 23:



[0088]Intermediário 22 (0,40 g) foi agitado em DCM (4 mL) a -10 °C e mCPBA (0,68 g) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada a -10 °C por 30 minutos. A reação foi finalizada com solução de NaHCO₃, extraída com DCM, lavada com água.

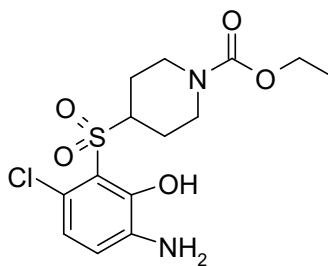
As camadas orgânicas foram secas sobre Na₂SO₄, concentradas e purificadas por cromatografia de coluna eluindo com 1:3 EtOAc:Hx. Rendimento: 0,30 g (69 %, sólido branco). LCMS (m/z, M+H): 443.

Intermediário 24: (Procedimento geral J)



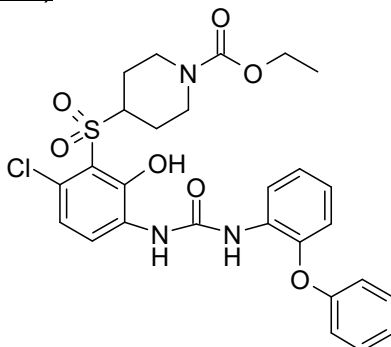
[0089]Intermediário 23 (0,30 g) foi agitado em THF (2 mL), em seguida adicionado HCl concentrado e aquecido a 80 °C por toda a noite. A mistura da reação foi resfriada, o solvente removido e o mistura remanescente foi basificada com solução de NaOH aquosa 50 %. A mistura foi resfriada a 0 °C e EtOAc foi adicionado seguido por BOC₂O (0.155g) e o mistura resultante foi em seguida agitada a temperatura ambiente por toda a noite. A mistura foi em seguida diluída com EtOAc e a fase orgânica foi separada, seca sobre Na₂SO₄ e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna eluindo com um gradiente de 33-75 % EtOAc em hexano. 0,25 g (quantitativo). LCMS (m/z, M+H-tBu): 321,00.

Intermediário 25:



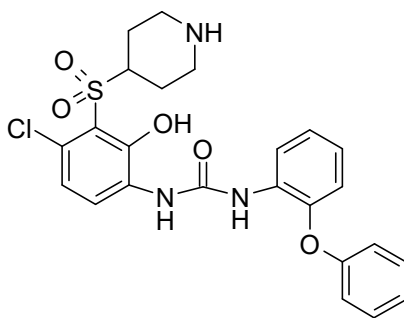
[0090]Intermediário 25 foi preparado do Intermediário 1 (0,5 g) e N-Boc-4-bromopiperidino (0,59 g) de acordo com os procedimentos gerais I, D e J. Rendimento: 0,50 g (58 % geral). Intermediário 1 foi feito usando material de partida 1.

Exemplo 27. Piperidinocarboxilato 4-({6-cloro-2-hidróxi-3-[(2-(fenilóxi)fenil)amino]carbonil)amino}fenil)sulfonil)-1-de etila

(Procedimento geral K)

[0091]Intermediário 25 (0,25 g) e isocianato 2-fenoxifenila (0,175 g) foram dissolvido em DMF (3 mL) e as misturas da reação foram agitadas a temperatura ambiente por toda a noite. O excesso de DMF foi evaporado e A mistura remanescente foi carregada em uma coluna e eluído com 1:3 EtOAc:Hx. Rendimento: 400 mg (quantitativo, sólido branco) MS (m/z, ES⁺, M+H): 574,17.

Exemplo 28. N-[4-cloro-2-hidróxi-3-(4-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-[2-(fenilóxi)fenil]ureia

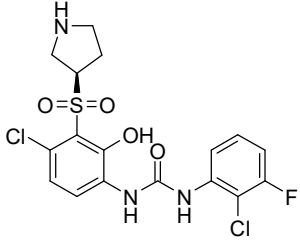
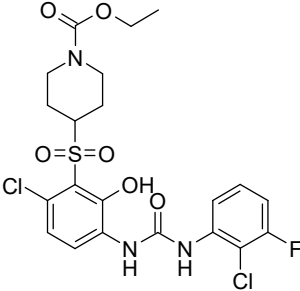


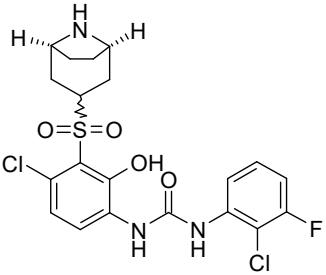
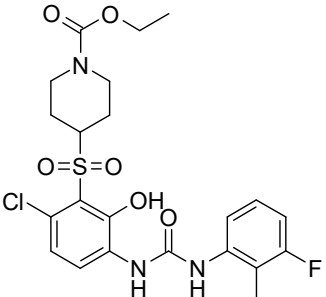
[0092]O exemplo 27 (0,20 g) foi agitado em CHCl₃ (2 mL) a temperatura ambiente em uma atmosfera de argônio. Iodotrimetilsilano (0,21 g) foi adicionado e a mistura foi aquecida a refluxo por toda a noite. A reação não continuou, entretanto, até que dois lotes de clorotrimetilsilano (0,037 g por lote) e NaI (0,051 g por lote) fosse adicionado e a reação foi aquecida a 75 °C por mais 6 horas. Neste tempo, MeOH foi adicionado e a mistura foi agitada por mais 30 minutos após o que os solventes foram removidos, a amônia em metanol foi adicionada. A mistura foi extraída com DCM, a camada orgânica lavada com água, seca sobre Na₂SO₄ e concentrada. O produto

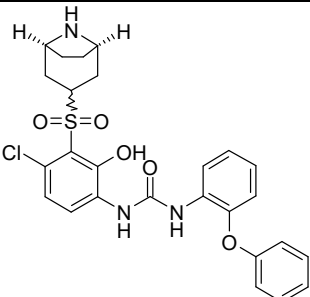
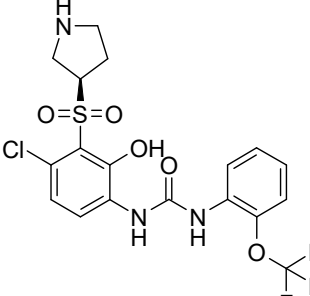
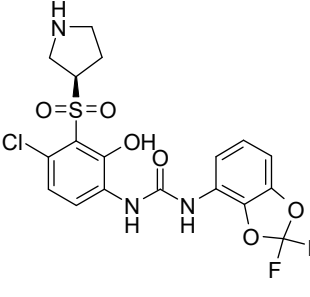
bruto foi triturado com DCM/éter e em seguida purificado por cromatografia de coluna eluindo com metanol. Rendimento: 10 mg (6 %, sólido marrom claro) MS (m/z, ES⁺, M+H): 502,06.

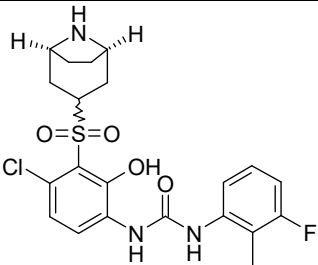
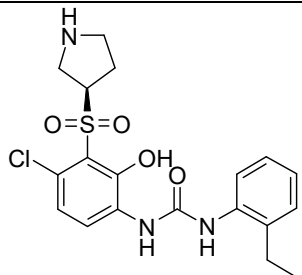
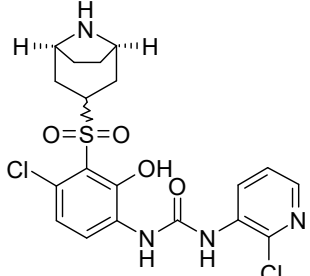
[0093]Intermediários 4-6, 8, 10-17, 20, 22-25 são intermediários inéditos.

Tabela 3. Exemplos preparados dos intermediários 20, 24 e 25.

Exem- plo	Estrutura	Nome	Materiais de partida: Preparado s dos intermediá- rios	Prepa- ração: proce- Dimen- tos gerais:	Quantidade de produto final, rendimento % geral, caracteri- zação
29		<i>N</i> -(2-cloro-3-fluorfenil)- <i>N'</i> -{4-cloro-2-hidróxi-3-[(3 <i>R</i>)-3-pirrolidinilsulfonyl]fenil}ureia	24, isocianato de 2-cloro-3-flúor fenila	G-H	400 mg, 58 %, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 447,93
30		piperidinocarboxilato de 4-[[6-cloro-3-((2-cloro-3-fluorfenil)amino)]-	25, isocianato de 2-cloro-3-flúor fenila	G	100 mg, 42 %, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 533.95

		carbonil}a mino)-2- hidroxifenil]sulfonil}- 1-etila			
31		N-{3- [(1R,5S)- 8- azabicyclo[3.2.1]oct- 3- ilsulfonil]- 4-chloro-2- hidroxifenil }-N'-(2- cloro-3- fluorfenil)u reia	20, isocianato de 2-cloro- 3 -flúor fenila	G-H	285 mg, 42 %, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 487,93
32		piperidinoc arboxilato de 4-{{6- cloro-3- ({{(3-flúor- 2- metilfenil)a mino]- carbonil}a mino)-2- hidroxifenil]sulfonil}- 1-etila	25, 7	G	12 mg, 5 %, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 513,98

33		<i>N</i> -{3-[(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylsulfonil]-4-cloro-2-hidroxifenil}- <i>N'</i> -[2-(fenilóxi)fenil]ureia	20, isocianato de 2-fenoxifenil a	G-H	20 mg, 6 %, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 528,14
34		<i>N</i> -{4-cloro-2-hidróxi-3-[(3 <i>R</i>)-3-pirrolidinilsulfonil]-fenil}- <i>N'</i> -{2-[(trifluormetil)óxi]-fenil}ureia	14, isocianato de 2-(trifluormetóxi)fenila	G-H	25 mg, 9 %, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 479,91
35		<i>N</i> -{4-cloro-2-hidróxi-3-[(3 <i>R</i>)-3-pirrolidinilsulfonil]-fenil}- <i>N'</i> -(2,2-difluór-1,3-benzodiox	13, 18	G-H	8 mg, 3 %, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 475,87

		ol-4-il)ureia			
36		<i>N</i> -{3-[(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylsulfonil]-4-cloro-2-hidroxi-fenil}- <i>N'</i> -(3-flúor-2-metilfenil)ureia	20, 7	G-H	43 mg, 15 %, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 468,09
37		<i>N</i> -{4-cloro-2-hidróxi-3-[(3 <i>R</i>)-3-pirrolidinilsulfonil]-fenil}- <i>N'</i> -(2-etilfenil)ureia	24, isocianato de 2-etilfenila	G-H	53 mg, 56 %, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 423,97
38		<i>N</i> -{3-[(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylsulfonil]-4-cloro-2-hidroxi-fenil}- <i>N'</i> -(3-flúor-2-metilfenil)ureia	20, 9	G-H	24 mg, 12 %, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 471,04

		hidroxifenil }-N'-(2- cloro-3- piridinil)ure ia			
--	--	---	--	--	--

MÉTODO DE TRATAMENTO

[0094]Compostos da fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável destes, podem ser usados na fabricação de um remédio para o tratamento profilático ou terapêutico de qualquer estado da doença em um humano, ou outro mamífero, que é exacerbado ou causado por produção citocina IL-8 excessiva ou desregulada por célula de mamífero como esse, tal como, mas sem limitações, monócitos e/ou macrófagos, ou outras quimiocinas que ligam ao receptor IL-8 α ou β , também referido como o receptor tipo I ou tipo II.

[0095]Dessa maneira, a presente invenção fornece um método de tratar uma doença mediada por quimiocina, em que a quimiocina é uma que se liga a um receptor IL-8 α ou β e cujo método compreende administrar uma quantidade efetiva de um composto da fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável deste. Em particular, as quimiocinas são IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 ou ENA-78.

[0096]Os compostos da fórmula (I) são administrados em uma quantidade suficiente para inibir função de citocina, em particular IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 ou ENA-78, de maneira tal que eles sejam biologicamente infra-regulados até níveis normais de função fisiológica, ou em algum caso para níveis anormais, de maneira a melhorar o estado da doença. Níveis anormais de IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ NAP-2 ou ENA-78, por exemplo, no contexto da presente invenção, constituem: (i) níveis de IL-8 livre maior que ou igual a 1 picograma por mL; (ii) qualquer IL-8 associado a célula, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 ou ENA-78 acima de níveis fisiológicos normais; ou (iii) a presença de IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 ou ENA-78 acima de níveis basais em células ou tecidos em que IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ ,

NAP-2 ou ENA-78 respectivamente, são produzidos.

[0097]Existem muitos estados de doença em que produção de IL-8 excessiva ou desregulada é implicada em exacerbar e/ou causar a doença. Doenças mediadas por quimiocina incluem psoríase, dermatite atópica, osteoartrite, artrite reumatóide, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, síndrome do desconforto respiratório do adulto, doença do intestino inflamatório, doença de Crohn, colite ulcerativa, acidente vascular cerebral, choque séptico, choque endotóxico, sepse gram negativa, síndrome do choque tóxico, lesão da reperfusão cardíaca e renal, glomerulonefrite, trombose, reação de enxerto versus hospedeiro, doença de Alzheimer, rejeição a aloenxerto, malária, restinose, angiogênese, aterosclerose, osteoporose, gengivite, doenças virais tal como rinovírus ou liberação indesejada de células tronco hematopoiéticas.

[0098]Estas doenças são basicamente caracterizadas por infiltração de neutrófilo massivo, infiltração de célula T, ou crescimento neovascular, e são associadas com maior produção de IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 ou ENA-78 que é responsável pela quimiotaxia de neutrófilos no sítio inflamatório ou o crescimento direcional de células endoteliais. Ao contrário de outras citocinas inflamatórias (IL-1, TNF, e IL-6), IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 ou ENA-78 têm a propriedade exclusiva de promover quimiotaxia de neutrófilo, liberação de enzima incluindo, mas sem limitações, liberação de elastase bem como produção e ativação de superóxido. As α -quimiocinas, mas particularmente, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 ou ENA-78, trabalhando através do receptor IL-8 tipo I ou II, pode promover a neovascularização de tumores promovendo o crescimento direcional de células endoteliais. Portanto, a inibição de quimiotaxia ou ativação induzida por IL-8 levaria a uma redução direta na infiltração de neutrófilo.

[0099]Evidência recente também implica a lista de quimiocinas no tratamento de infecções de HIV, Littleman *et al.*, Nature 381, pp. 661 (1996) e Koup *et al.*, Nature 381, pp. 667 (1996).

[00100]Evidência presente também indica o uso de inibidores de IL-8 no tratamento de aterosclerose. A primeira referência, Boisvert et al., J. Clin. Invest, 1998, 101:353-363 mostra, através de transplante da medula óssea, que a ausência de receptores de IL-8 nas células tronco (e, portanto, em monócitos/macrófagos) leva a uma redução no desenvolvimento de placas ateroscleróticas em camundongos deficientes de receptor de LDL. Referências de suporte adicionais são: Apostolopoulos, et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1996, 16:1007-1012; Liu, et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 1997, 17:317-323; Rus, et al., Aterosclerose. 1996, 127:263-271; Wang et al., J. Biol. Chem. 1996, 271:8837-8842; Yue, et al., Eur. J. Pharmacol. 1993, 240:81-84; Koch, et al., Am. J. Pathol, 1993, 142:1423-1431; Lee, et al., Immunol. Lett., 1996, 53, 109-113; e Terkeltaub et al., Arterioscler. Thromb., 1994, 14:47-53.

[00101]A presente invenção também fornece um meio de tratar lesões de CNS pelo compostos antagonista do receptor de quimiocina da fórmula (I). Tal tratamento é provido em um quadro agudo, bem como para prevenção de lesão nos indivíduos considerados suscetíveis a lesão.

[00102]Lesões de CNS da maneira aqui definida incluem tanto trauma de cabeça aberta ou penetrante, tal como por cirurgia, quanto uma lesão de trauma de cabeça fechada, quanto por uma lesão da região da cabeça. Acidente vascular cerebral isquêmico também está incluído nesta definição, particularmente da área cerebral.

[00103]Acidente vascular cerebral isquêmico pode ser definido como uma desordem neurológica focal que resulta no suprimento sangüíneo insuficiente para uma área cerebral particular, normalmente em decorrência de um êmbolo, trombo, ou fechamento ateromatoso local do vaso sangüíneo. A lista de citocinas inflamatórias nesta área foi emergente e a presente invenção fornece meios para o tratamento potencial destas. Tratamento relativamente pequeno, para uma lesão aguda tal como

esta foi disponível.

[00104]TNF- α é uma citocina com ações pró-inflamatórias, incluindo expressão da molécula de adesão de leucócito endotelial. Leucócitos infiltrados nas lesões cerebrais isquêmicas e conseqüentemente compostos que inibem ou diminuem os níveis de TNF seriam usados para tratamento de lesão cerebral isquêmica. Ver Liu *et al.*, Stroke, Vol. 25., No. 7, pp. 1481-88 (1994) cuja revelação está incorporada aqui pela referência.

[00105]Modelos de lesões de cabeça fechada e tratamento com agentes 5-LO/CO misturados são discutidos em Shohami *et al.*, J. of Vasc & Clinical Physiology and Pharmacology, Vol. 3, No. 2, pp. 99-107 (1992). Tratamento que reduziu a formação edema foi encontrado para melhorar o resultado funcional nestes animais tratados.

[00106]Compostos da fórmula (I) são administrados em uma quantidade suficiente para inibir IL-8, ligando aos receptores IL-8 alfa ou beta, a partir da ligação desses receptores, tal como evidenciado por uma redução em quimiotaxia de neutrófilo e ativação. A descoberta de que os compostos da fórmula (I) são inibidores de ligação de IL-8 é baseado nos efeitos dos compostos da fórmula (I) nos ensaios de ligação do receptor *in vitro* que são descritos aqui. Compostos da fórmula (I) mostraram ser inibidores de receptores de IL-8 tipo II.

[00107]Da maneira aqui usada, o termo "doença ou estado da doença mediada por IL-8" refere-se a qualquer e todos estados doentes em que IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 ou ENA-78 desempenham um papel, tanto por produção de IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 ou do próprio ENA-78, quanto por IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 ou ENA-78 fazendo com que uma outra monocina seja liberada, tal como, mas sem limitações, IL-1, IL-6 ou TNF. Um estado da doença em que, por exemplo, IL-1 é um componente principal, e cuja produção ou ação, é exacerbada ou secretada em resposta a IL-8, portanto seria considerado um estado da doença

mediada por IL-8.

[00108]Da maneira aqui usada, o termo "doença ou estado da doença mediada por quimiocina" refere-se a qualquer e todos os estados doentes em que uma quimiocina que se liga a um receptor IL-8 α ou β desempenha um papel, tais como, mas sem limitações, IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 ou ENA-78. Isto incluirá um estado da doença em que, IL-8 desempenha um papel, tanto por produção de IL-8 por si mesmo, quanto por IL-8 fazendo com que uma outra monocina seja liberada, tais como, mas sem limitações, IL-1, IL-6 ou TNF. Um estado da doença em que, por exemplo, IL-1 é um componente principal, e cuja produção ou ação, é exacerbada ou secretada em resposta ao IL-8, seria, portanto, considerado um estado da doença mediado por IL-8.

[00109]Da maneira aqui usada, o termo "citocina" refere-se a qualquer polipeptídeo secretado que afeta as funções de células e é uma molécula que modula interações entre células na resposta imune, inflamatória ou hematopoiética. Uma citocina inclui, mas sem limitações, monocinas e linfocinas, independente de quais células as produzem. Por exemplo, uma monocina é geralmente referida como sendo produzida e secretada por uma célula mononuclear, tal como um macrófago e/ou monócito. Muitas outras células, entretanto, também produzem monocinas, tal como células matadoras naturais, fibroblastos, basófilos, neutrófilos, células endoteliais, astrócitos cerebrais, células estromais da medula óssea, epideral queratinócitos e B-linfócitos. Linfocinas são geralmente referido como sendo produzida por células linfócito. Exemplos de citocinas incluem, mas sem limitações, Interleucina-1 (IL-1), Interleucina-6 (IL-6), Interleucina-8 (IL-8), Fator de Necrose Tumoral-alfa (TNF- α) e Fator de Necrose Tumoral beta (TNF- β).

[00110]Da maneira aqui usada, o termo "quimiocina" refere-se a qualquer polipeptídeo secretado que afeta as funções das células e é uma molécula que modula interações entre células na imune, resposta inflamatória ou hematopoiética, similar ao

termo "citocina" anterior. Uma quimiocina é basicamente secretada através das transmembranas celulares e causa quimiotaxia e ativação de células sanguíneas brancas específicas e leucócitos, neutrófilos, monócitos, macrófagos, células T, células B, células endoteliais e células do músculo da boca. Exemplos de quimiocinas incluem, mas sem limitações IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2, ENA-78, IP-10, MIP-1 α , MIP- β , PF4, e MCP 1, 2 e 3.

[00111]A fim de usar um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste em terapia, será normalmente formulado em uma composição farmacêutica de acordo com prática farmacêutica padrão. Esta invenção, portanto, também diz respeito a uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade efetiva, não tóxica de um composto da fórmula (I) e um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável.

[00112]Compostos da fórmula (I), sais farmaceuticamente aceitáveis destes e composições farmacêuticas incorporando os mesmos podem convenientemente ser administrados por qualquer das vias convencionalmente usadas para administração de medicamento, por exemplo, oralmente, topicamente, parenteralmente ou por inalação. Os compostos da fórmula (I) podem ser administrados em formas de dosagem convencionais preparados combinando um composto da fórmula (I) com veículos farmacêuticos padrões de acordo com procedimentos convencionais. Os compostos da fórmula (I) podem também ser administrados em dosagens convencionais em combinação com um segundo composto terapeuticamente ativo conhecido. Estes procedimentos podem envolver misturar, granular e comprimir ou dissolver os ingredientes da maneira apropriada para a preparação desejada. Percebe-se que a forma e caráter do caráter ou diluente farmaceuticamente aceitável é ditada pela quantidade de ingrediente ativo com o qual eles devem ser combinados, a via de administração e outras variáveis bem conhecidas. O veículo(s) deve ser "aceitável" no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da formulação e não deletério

ao recipiente destes.

[00113]O veículo farmacêutico empregado pode ser, por exemplo, tanto um sólido quanto líquido. Exemplares de veículos sólidos são lactose, terra alba, sacarose, talco, gelatina, ágar, pectina, acácia, estearato de magnésio, ácido esteárico e similares. Exemplares de veículos líquidos são xarope, óleo de amendoim, óleo de oliva, água e similares. Similarmente, o veículo ou diluente pode incluir material de atraso de tempo bem conhecido pela tecnologia, tal como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila sozinho ou com uma cera.

[00114]Uma ampla variedade de formas farmacêuticas pode ser empregada. Assim, se um veículo sólido é usado, a preparação pode ser em forma de comprimido, colocada em uma cápsula de gelatina dura em forma de pó ou precipitado ou na forma de um trocisco ou comprimido em forma de losango. A quantidade de veículo sólido variará amplamente, mas preferivelmente será de cerca de 25 mg a cerca de 1 g. Quando um veículo líquido é usado, a preparação será na forma de um xarope, emulsão, cápsula de gelatina macia, líquido injetável estéril tal como uma ampola ou suspensão líquida não aquosa.

[00115]Compostos da fórmula (I) podem ser administrados topicamente, ou seja, por administração não sistêmica. Isto inclui a aplicação de um composto da fórmula (I) externamente na epiderme ou na cavidade bucal e o instilação de um composto como esse no ouvido, olho e nariz, de maneira tal que o composto não entre significativamente na corrente sangüínea. Ao contrário, administração sistêmica refere-se à administração oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.

[00116]Formulações adequadas para administração tópica incluem preparações líquidas ou semilíquidas adequadas para penetração através da pele no sítio de inflamação tal como linimentos, loções, cremes, ungüentos ou pastas, e gotas adequadas para administração no olho, ouvido ou nariz. O ingrediente ativo pode compreender, para administração tópica, de 0,001 % a 10 % p/p, por exemplo, de 1

% ao 2 % em peso da formulação. Ele pode, entretanto, compreender até 10 % p/p, mas preferivelmente compreenderá menos que 5 % p/p, mais preferivelmente de 0,1 % a 1 % p/p da formulação.

[00117]Loções, de acordo com a presente invenção, incluem aquelas adequadas para aplicação na pele ou olho. Uma loção para olho pode compreender uma solução aquosa estéril opcionalmente contendo um bactericida e pode ser preparada por métodos similares àqueles para a preparação de gotas. Loções ou linimentos para aplicação na pele podem também incluir um agente para acelerar a secagem e resfriar a pele, tal como um álcool ou acetona, e/ou um hidratante tal como glicerol ou um óleo tal como óleo de rícino ou óleo de amendoim.

[00118]Cremes, ungüentos ou pastas de acordo com a presente invenção são formulações semi-sólidas de ingrediente ativo para aplicação externa. Eles podem ser feitos misturando o ingrediente ativo em forma finamente dividida ou pulverizada, sozinhos ou em solução ou suspensão em um fluido aquoso ou não aquoso, com a ajuda de maquinário adequado, com uma base oleosa ou não oleosa. A base pode compreender hidrocarbonetos tais como parafina dura, macia ou líquida, glicerol, cera de abelhas, um sabão metálico; uma mucilagem; um óleo de origem natural tal como amêndoa, milho, amendoim, rícino ou óleo de oliva; gordura de lã ou seus derivados ou um ácido graxo tal como ácido esteárico ou oléico junto com um álcool tais como propileno glicol ou um macrogel. A formulação pode incorporar qualquer ativo agente de superfície adequado tal como um agente tensoativo aniônico, catiônico ou não iônico tal como um éster sorbitano ou um derivado de polioxietileno destes. Agentes de suspensão tais como natural gomas, derivados de celulose ou materiais inorgânicos tal como sílicas salicáceas e outros ingredientes tal como lanolina podem também ser incluídos.

[00119]Gotas, de acordo com a presente invenção pode compreender soluções ou suspensões aquosas ou oleosas estéreis e podem ser preparados

dissolvendo o ingrediente ativo em uma solução aquosa adequada de um agente bactericida e/ou fungicida e/ou qualquer outro conservante adequado, e preferivelmente incluindo um agente de superfície ativa. A solução resultante pode em seguida ser clarificada por filtração, transferida para um recipiente adequado que é em seguida selado e esterilizado por autoclave ou mantendo a 98-100 °C por meia hora. Alternativamente, a solução pode ser esterilizada por filtração e transferida para o recipiente por um técnica asséptica. Exemplos de agentes bactericidas e fungicidas adequados para inclusão nas gotas são nitrato ou acetato fenilmercúrico (0,002 %), cloreto de benzalcônio (0,01 %) e acetato de clorexidina (0,01 %). Solventes adequados para a preparação de uma solução oleosa incluem glicerol, álcool diluído e propileno glicol.

[00120] Compostos da fórmula (I) podem ser administrados parenteralmente, que é por administração intravenosa, intramuscular, subcutânea, intranasal, intrarretal, intravaginal ou intraperitoneal. As formas de administração subcutânea e intramuscular parenteral são geralmente preferidas. Formas de dosagem apropriadas para tal administração podem ser preparadas técnicas convencionais. Compostos da fórmula (I) podem também ser administrados por inalação, que é por administração intranasal e inalação oral. Formas de dosagem apropriadas para tal administração, tal como uma formulação aerossol ou um inalador de dose medido, podem ser preparadas por técnicas convencionais.

[00121] Para todos os métodos de uso revelados aqui para os compostos da fórmula (I) o regime de dosagem oral diária será preferivelmente de cerca de 0,01 a cerca de 80 mg/kg de peso corpóreo total. O regime de dosagem parenteral diário cerca de 0,001 a cerca de 80 mg/kg de peso corpóreo total. O regime de dosagem tópica diária será preferivelmente de 0,1 mg a 150 mg, administrados uma até quatro, preferivelmente duas ou três vezes diariamente. O regime de dosagem de inalação diária será preferivelmente de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 1 mg/kg por dia.

Versados na tecnologia percebem que a quantidade e espaço ideal de dosagens individuais de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste será determinado pela natureza e extensão da condição sendo tratada, a forma, via e sítio de administração, e o paciente particular sendo tratado, e que tais condições ideais podem ser determinadas por técnicas convencionais. Versados na tecnologia percebem que o curso ideal de tratamento, isto é, o número de doses de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste dado por dia para um número definido de dias, podem ser verificados pelos versados na tecnologia usando curso convencional de testes de determinação do tratamento.

Combinações:

[00122]O composto e formulações farmacêuticas de acordo com a invenção podem ser usados em combinação com, ou incluem um ou mais outros agentes terapêuticos, por exemplo, selecionados de agentes antiinflamatórios, agentes anticolinérgicos (particularmente um antagonista do receptor $M_1/M_2/M_3$), agonistas β_2 -adrenoreceptor, agentes anti-infecciosos, tais como antibióticos, antivirais, ou anti-histaminas. A invenção fornece assim, em um aspecto adicional, uma combinação compreendendo um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou derivado fisiologicamente funcional destes junto com um ou mais outros agentes terapeuticamente ativos, por exemplo selecionados de um agente antiinflamatório, tais como um corticosteróide ou um NSAID, um agente anticolinérgico, um agonista β_2 -adrenoreceptor, um agente anti-infeccioso, tais como um antibiótico ou um antiviral, ou um anti-histamina. Uma modalidade da invenção engloba combinações compreendendo um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou derivado fisiologicamente funcional destes, junto com um agonista β_2 -adrenoreceptor, e/ou um anticolinérgicos, e/ou um inibidor de PDE-4, e/ou um anti-histamina.

[00123]Ficará claro aos versados na tecnologia que, onde apropriado, o(s)

outro(s) ingrediente(s) terapêutico(s) podem ser usado(s) na forma de sais, por exemplo, como metal alcalino ou sais de amina ou como sais de adição ácida, ou pro medicamentos, ou como ésteres, por exemplo, ésteres de alquila inferior, ou como solvatos, por exemplo hidratos para otimizar a atividade e/ou estabilidade e/ou características físicas, tal como solubilidade, do ingrediente terapêutico. Ficará também claro que, onde apropriado, os ingredientes terapêuticos podem ser usados na forma oticamente pura.

[00124]Em uma modalidade, a invenção engloba uma combinação compreendendo um composto da invenção junto com um agonista β_2 -adrenoreceptor.

[00125]Exemplos de agonistas β_2 -adrenoreceptor incluem salmeterol (que pode ser um racemato ou um enantiômero simples tal como o enantiômero *R*), salbutamol (que pode ser um racemato ou um enantiômero simples tal como o enantiômero *R*), formoterol (que pode ser um racemato ou um diastereômero simples tal como o diastereômero *R,R*), salmefamol, fenoterol, carmoterol, etanterol, naminterol, clenbuterol, pirbuterol, flerbuterol, reproterol, bambuterol, indacaterol, terbutalina e sais destes, por exemplo o xinafoato (1-hidróxi-2-naftalenocarboxilato) sal de salmeterol, o sal de sulfato ou base livre de salbutamol ou o sal de fumarato de formoterol. Em uma modalidade os agonistas β_2 -adrenoreceptor são agonistas β_2 -adrenoreceptor de longa ação, por exemplo, compostos que fornecem broncodilatação efetiva por cerca de 12 horas ou mais. Outros agonistas β_2 -adrenoreceptor incluem aqueles descrito em WO2002/066422, WO2002/070490, WO2002/076933, WO2003/024439, WO2003/072539, WO2003/091204, WO2004/016578, WO2004/022547, WO2004/037807, WO2004/037773, WO2004/037768, WO2004/039762, WO2004/039766, WO2001/42193 e WO2003/042160.

[00126]Exemplos adicionais de agonistas β_2 -adrenoreceptor incluem:

3-(4-{{[6-((2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)

hexil} óxi} butil) benzenossulfonamida;

3-(3-{[7-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-hidroximetil] fenil] etil}-amino) heptil} óxi} propil) benzenossulfonamida;

4-{{(1R)-2-[(6-{2-[(2, 6-diclorobenzil) óxi] etóxi} hexil) amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil) fenol};

4-{{(1R)-2-[(6-{4-[3-(ciclopentilsulfonil)fenil]butóxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol};

N-[2-hidroxi-5-[(1R)-1-hidróxi-2-[[2-4-[(2R)-2-hidróxi-2-feniletil]amino]fenil]etil]amino]etil]fenil]formamida;

N-2{2-[4-(3-fenil-4-metoxifenil)aminofenil]etil}-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-21(H)-quinolinon-5-il)etilamina; e

5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona.

[00127]O agonista β_2 -adrenoreceptor pode ser na forma de um sal formado com um ácido farmaceuticamente aceitável selecionado de ácido sulfúrico, clorídrico, fumárico, hidroxinaftanóico (por exemplo, 1- ou 3-hidróxi-2-naftanóico), cinâmico, cinâmico substituídos, trifenilacético, sulfâmico, sulfanílico, naftalenoacrílico, benzóico, 4-metoxibenzóico, 2- ou 4-hidroxiubenzóico, 4-clorobenzóico e 4-fenilbenzóico.

[00128]Agentes antiinflamatórios adequados incluem corticosteróides. Exemplos de corticosteróides que podem ser usados em combinação com os compostos da invenção são os corticosteróides orais e inalados e seus pro medicamentos que têm atividade antiinflamatória.

[00129]Exemplos incluem metil prednisolona, prednisolona, dexametasona, fluticasona propionato, éster S-fluormetílico do ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluor-11 β -hidróxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)óxi]-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotiótico, éster S-fluormetílico do ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluor-17 α -[(2-furanilcarbonil)óxi]-

11 β -hidróxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotióico (furoato de fluticasona), éster S-(2-oxo-tetraidro-furan-3S-ílico) do ácido 6 α ,9 α -diflúor-11 β -hidróxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propionilóxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotióico, éster S-cianometílico do ácido 6 α ,9 α -diflúor-11 β -hidróxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrameticiclopropilcarbonil)óxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotióico e éster S-fluometílico do ácido 6 α ,9 α -diflúor-11 β -hidróxi-16 α -metil-17 α -(1-meticiclopropilcarbonil)óxi-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotióico, ésteres de beclometasona (por exemplo o éster 17-propionato ou o éster 17,21-dipropionato), ésteres de budesonida, flunisolida, mometasona (por exemplo furoato de mometasona), triamcinolona acetonida, rofleponida, ciclesonida (16 α ,17-[[[R]-cicloexilmetileno]bis(óxi)]-11 β ,21-diidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona), propionato de butixocort, RPR-106541, e ST-126. Em uma modalidade corticosteróides incluem propionato de fluticasona, éster S-fluometílico do ácido 6 α ,9 α -diflúor-11 β -hidróxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)óxi]-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotióico, éster S-fluometílico do ácido 6 α ,9 α -diflúor-17 α -[(2-furanilcarbonil)óxi]-11 β -hidróxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotióico, éster S-cianometílico do ácido 6 α ,9 α -diflúor-11 β -hidróxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrameticiclopropilcarbonil)óxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotióico e éster S-fluometílico do ácido 6 α ,9 α -diflúor-11 β -hidróxi-16 α -metil-17 α -(1-meticiclopropilcarbonil)óxi-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotióico. Em uma modalidade o corticosteróide é éster S-fluometílico do ácido 6 α ,9 α -diflúor-17 α -[(2-furanilcarbonil)óxi]-11 β -hidróxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotióico.

[00130]Exemplos de corticosteróides também incluem aqueles descritos em WO2002/088167, WO2002/100879, WO2002/12265, WO2002/12266, WO2005/005451, WO2005/005452, WO2006/072599 e WO2006/072600.

[00131]Compostos não esteroidais tendo agonismo glucocorticóide que podem possuir seletividade para trans-repressão sobre transativação e que podem

ser usados em terapia de combinação incluem aqueles cobertos nas seguintes patentes e pedidos de patente publicados: WO2003/082827, WO1998/54159, WO2004/005229, WO2004/009017, WO2004/018429, WO2003/104195, WO2003/082787, WO2003/082280, WO2003/059899, WO2003/101932, WO2002/02565, WO2001/16128, WO2000/66590, WO2003/086294, WO2004/026248, WO2003/061651, WO2003/08277, WO2006/000401, WO2006/000398 e WO2006/015870.

[00132] Compostos não esteroidais tendo agonismo glicocorticóide que podem possuir seletividade para trans-repressão sobre transativação e que podem ser usados na combinação terapia incluem aqueles cobertos nas seguintes patentes: WO2003/082827, WO1998/54159, WO2004/005229, WO2004/009017, WO2004/018429, WO2003/104195, WO2003/082787, WO2003/082280, WO2003/059899, WO2003/101932, WO2002/02565, WO2001/16128, WO2000/66590, WO2003/086294, WO2004/026248, WO2003/061651 e WO2003/08277.

[00133] Exemplos de agentes antiinflamatórios incluem medicamentos antiinflamatórios não esteroidais (NSAID's).

[00134] Exemplos de NSAID's incluem cromoglicato de sódio, nedocromil sódio, inibidores de fosfodiesterase (PDE) (por exemplo, teofilina, inibidores de PDE4 ou inibidores PDE3/PDE4 misturados), antagonistas de leucocitrieno, inibidores de síntese de leucotrieno (por exemplo, montelukast), inibidores de iNOS, inibidores de triptase e elastase, antagonistas de beta-2 integrina e agonistas do receptor de adenosina ou antagonistas (isto é, agonistas de Adenosina 2a), antagonistas de citocina (por exemplo, antagonistas de quimiocina, tal como um antagonista de CCR3) ou inibidores de síntese de citocina, ou inibidores de 5-lipoxigenase. Em uma modalidade, a invenção engloba inibidores de iNOS (sintase de óxido nítrico indutível) para administração oral. Exemplos de inibidores de iNOS incluem aqueles revelados

em WO1993/13055, WO1998/30537, WO2002/50021, WO1995/34534 e WO1999/62875. Exemplos de inibidores de CCR3 incluem aqueles revelados em WO2002/26722.

[00135]Em uma modalidade a invenção fornece o uso dos compostos da fórmula (I) em combinação com um inibidor de fosfodiesterase 4 (PDE4), por exemplo, no caso de uma formulação adaptada para inalação. O inibidor de PDE4 usado neste aspecto da invenção pode ser qualquer composto que é conhecido ou que é descoberto para agir como um inibidor de PDE4, isto é, como um inibidor de PDE4B e/ou PDE4D.

[00136]Compostos inibitórios de PDE4 incluem ácido cis-4-ciano-4-(3-ciclopentilóxi-4-metoxifenil)cicloexan-1-carboxílico, 2-carbometóxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetóxi-4-difluormetoxifenil)cicloexan-1-ona e cis-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetóxi-4-difluormetoxifenil)cicloexan-1-ol]. Também, ácido cis-4-ciano-4-[3-(ciclopentilóxi)-4-metoxifenil]cicloexano-1-carboxílico (também conhecido como cilomilast) e seus sais, ésteres, pro medicamentos ou formas físicas, que é descrito na patente U.S. 5.552.438, depositado em 03 de setembro de 1996.

[00137]Outros compostos inibitórios de PDE4 incluem AWD-12-281 (N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-1-[4-fluorfenil]metil]-5-hidróxi- α -oxo-1H-indol-3-acetamida) da Elbion (Hofgen, N. et al. 15th EFMC Int Symp Med Chem (Sept 6-10, Edinburgh) 1998, Abst P.98; CAS referência No. 247584020-9); um derivado de 9-benziladenina denominado NCS-613 (INSERM); D-4418 pela ChiroScience and Schering-Plough; um inibidor de PDE4 de benzodiazepina identificado como CI-1018 (PD-168787) e atribuído a Pfizer; um derivado de benzodioxol revelado pela Kyowa Hakko em WO99/16766; K-34 pela Kyowa Hakko; V-11294A pela Napp (Landells, L.J. et al. Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (Sept 19-23, Geneva) 1998] 1998, 12 (Suppl. 28): Abst P2393); roflumilast (3-(ciclopropilmetóxi)-N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-4-(difluormetóxi)benzamida) (ver EP 0 706 513 B1 para Byk Gulden Lomberg, isto é, ver

Exemplo 5 deste); um ftalazinona (WO1999/47505) pela Byk-Gulden; Pumafentrina, (-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-etóxi-1,2,3,4,4a,10b-hexaidro-8-metóxi-2-metilbenzo[c][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida que é um inibidor de PDE3/ misturado de PDE4 que foi preparado e publicado pela Byk-Gulden, atualmente Altana; arofilina em desenvolvimento pela Almirall-Prodesfarma; VM554/UM565 pela Vernalis; ou T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. et al. J Pharmacol Exp Ther, 1998, 284(1): 162), e 2585.

[00138] Compostos adicionais inibitórios de PDE4 são revelados nos pedidos de patente internacionais publicados WO2004/024728, WO2004/056823, WO2004/103998 (isto é, Exemplo 399 ou 544 aqui revelados), WO2005/058892, WO2005/090348, WO2005/090353, e WO2005/090354, todos no nome de Glaxo Group Limited.

[00139] Exemplos de agentes anticolinérgicos são aqueles compostos que agem como antagonistas nos receptores muscarínicos, em particular aqueles compostos que são antagonistas dos receptores M₁ ou M₃, antagonistas duplos dos receptores M₁/M₃ ou M₂/M₃, ou pan-antagonistas dos receptores M₁/M₂/M₃. Compostos exemplares para administração por meio de inalação incluem ipratrópio (por exemplo, como o brometo, CAS 22254-24-6, vendido com o nome Atrovent), oxitrópio (por exemplo, como o brometo, CAS 30286-75-0) e tiotrópio (por exemplo, como o brometo, CAS 136310-93-5, vendido com o nome Spiriva). Também de interesse são revatropato (por exemplo, como o bromidrato, CAS 262586-79-8) e LAS-34273 que é revelado em WO2001/04118. Compostos exemplares para administração oral incluem pirenzepina (CAS 28797-61-7), darifenacina (CAS 133099-04-4, ou CAS 133099-07-7 para o bromidrato vendido com o nome Enablex), oxibutinina (CAS 5633-20-5, vendido com o nome Ditropan), terodilina (CAS 15793-40-5), tolterodina (CAS 124937-51-5, ou CAS 124937-52-6 para o tartrato, vendido com o nome Detrol), otilônio (por exemplo, como o brometo, CAS 26095-59-0,

vendido com o nome Spasmomen), cloreto de tróspio (CAS 10405-02-4) e solifenacina (CAS 242478-37-1, ou CAS 242478-38-2 para o succinato também conhecido como YM-905 e vendido com o nome Vesicare).

[00140] Compostos adicionais são revelados em WO 2005/037280, WO 2005/046586 e WO 2005/104745. As presentes combinações incluem, mas sem limitações:

iodeto de (3-*endo*)-3-(2,2-di-2-tieniletetil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;

brometo de (3-*endo*)-3-(2-ciano-2,2-difeniletetil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;

brometo de 4-[hidróxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)óxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano; e

brometo de (1*R*,5*S*)-3-(2-ciano-2,2-difeniletetil)-8-metil-8-{2-[(fenilmetil)óxi]etil}-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano.

[00141] Outros agentes anticolinérgicos incluem compostos que são revelados em US pedido de patente 60/487981, aqui incorporado na sua íntegra pela referência. Estes incluem, por exemplo:

iodeto de (endo)-3-(2-metóxi-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;

3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionitrila;

(endo)-8-metil-3-(2,2,2-trifenil-etil)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octano;

3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionamida;

ácido 3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propiónico;

iodeto de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;

brometo de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;

3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propan-1-ol;
 N-benzil-3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-
 propionamida;
 iodeto de (endo)-3-(2-carbamoil-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-
 biciclo[3.2.1]octano;
 1-benzil-3-[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-
 ureia;
 1-etil-3-[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-ureia;
 N-[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-acetamida;
 N-[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-benzamida;
 3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-di-tiofen-2-il-propionitrila;
 iodeto de (endo)-3-(2-ciano-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-
 biciclo[3.2.1]octano;
 N-[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-
 benzenossulfonamida;
 [3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-ureia;
 N-[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-
 metanossulfonamida; e/ou
 brometo de (endo)-3-{2,2-difenil-3-[(1-fenil-metanoil)-amino]-propil}-8,8-
 dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano.
 [00142]Compostos adicionais incluem:
 iodeto de (endo)-3-(2-metóxi-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-
 biciclo[3.2.1]octano;
 iodeto de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-
 biciclo[3.2.1]octano;
 brometo de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-
 biciclo[3.2.1]octano;

iodeto de (endo)-3-(2-carbamoil-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;

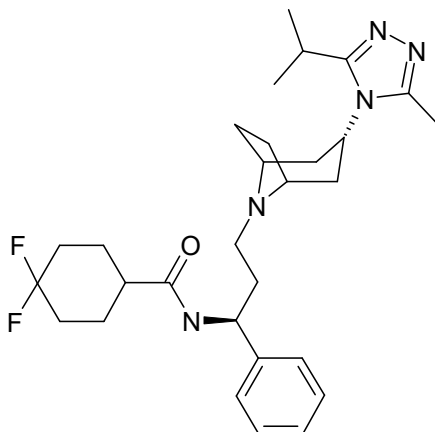
iodeto de (endo)-3-(2-ciano-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano; e/ou

brometo de (endo)-3-{2,2-difenil-3-[(1-fenil-metanoil)-amino]-propil}-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano.

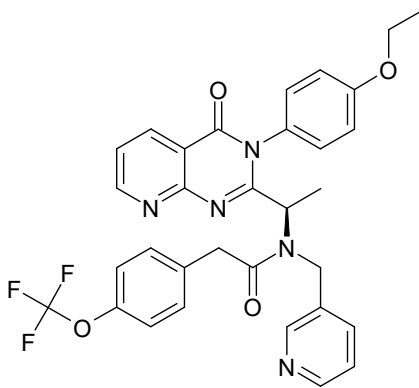
[00143]Em uma modalidade a invenção fornece uma combinação compreendendo um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste junto com um antagonista de H₁. Exemplos de antagonistas de H₁ incluem, sem limitação, amexanox, astemizol, azatadina, azelastina, acrivastina, bromfeniramina, cetirizina, levocetirizina, efletirizina, clorfeniramina, clemastina, cilizina, carebastina, ciroeptadina, carbinoxamina, descarboetoxioratadina, doxiamina, dimetindeno ebastina, epinastina, efletirizina, fexofenadina, hiroxiina, cetotifeno loratadina, levocabastina, mizolastina, mequitazina, mianserina, noberastina, meclizina, norastemizol, olopatadina, picumast, pirilamina, prometazina, terfenadina, tripelenamina, temelastina, trimeprazina e triprolidina, particularmente cetirizina, levocetirizina, efletirizina e fexofenadina. Em uma modalidade adicional a invenção fornece uma combinação compreendendo um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável destes junto com um antagonista de H₃ (e/ou agonista inverso). Exemplos de antagonista de H₃ incluem, por exemplo, os compostos revelados em WO2004/035556 e em WO2006/045416. Outros antagonistas do receptor de histamina que podem ser usados em combinação com os compostos da presente invenção incluem antagonistas (e/ou agonistas inversos) do receptor de H₄, por exemplo, os compostos revelados em Jablonowski et al., J. Med. Chem. 46:3957-3960 (2003).

[00144]Em uma modalidade, a invenção fornece uma combinação compreendendo um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável

deste junto com um antagonista do receptor de CCR5, tal como 4,4-difluór-N-((1S)-3-{3-[3-metil-5-(1-metiletil)-4H-1,2,4-triazol-4-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il}-1-fenilpropil)cicloexanocarboxamida:



[00145]Em uma modalidade, a invenção fornece uma combinação compreendendo um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste junto com um antagonista do receptor de CXCR3 tal como N-((1R)-1-{3-[4-(etilóxi)fenil]-4-oxo-3,4-diidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il]etil)-N-(3-piridinilmetil)-2-{4-[(trifluormetil)óxi]fenil}acetamida:



[00146]A invenção fornece assim, em um aspecto adicional, uma combinação compreendendo um composto da fórmula (I) e/ou um sal, solvato ou seu derivado fisiologicamente funcional farmaceuticamente aceitáveis junto com um inibidor de PDE4.

[00147]A invenção fornece assim, em um aspecto adicional, uma combinação

compreendendo um composto da fórmula (I) e/ou um sal, solvato ou seu derivado fisiologicamente funcional farmaceuticamente aceitáveis junto com um agonista de β_2 -adrenoreceptor.

[00148]A invenção fornece assim, em um aspecto adicional, uma combinação compreendendo um composto da fórmula (I) e/ou um sal, solvato ou seu derivado fisiologicamente funcional farmaceuticamente aceitáveis junto com um corticosteróide.

[00149]A invenção fornece assim, em um aspecto adicional, uma combinação compreendendo um composto da fórmula (I) e/ou um sal, solvato ou seu derivado fisiologicamente funcional farmaceuticamente aceitáveis junto com um agonista de GR não esteroideal.

[00150]A invenção fornece assim, em um aspecto adicional, uma combinação compreendendo um composto da fórmula (I) e/ou um sal, solvato ou seu derivado fisiologicamente funcional farmaceuticamente aceitáveis junto com um anticolinérgico.

[00151]A invenção fornece assim, em um aspecto adicional, uma combinação compreendendo um composto da fórmula (I) e/ou um sal, solvato ou seu derivado fisiologicamente funcional farmaceuticamente aceitáveis junto com um anti-histamina.

[00152]A invenção fornece assim, em um aspecto adicional, uma combinação compreendendo um composto da fórmula (I) e/ou um sal, solvato ou seu derivado fisiologicamente funcional farmaceuticamente aceitáveis junto com um inibidor de PDE4 e um agonista β_2 -adrenoreceptor.

[00153]A invenção fornece assim, em um aspecto adicional, uma combinação compreendendo um composto da fórmula (I) e/ou um sal, solvato ou seu derivado fisiologicamente funcional farmaceuticamente aceitáveis junto com um anticolinérgico e um inibidor de PDE-4.

[00154]As combinações referidas anteriormente podem convenientemente ser apresentadas para uso na forma de uma formulação farmacêutica e assim

formulações farmacêuticas compreendendo uma combinação da maneira definida anteriormente junto com um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitáveis representam um aspecto adicional da invenção.

[00155] Os compostos individuais de tais combinações podem ser administrados tanto sequencialmente quanto simultaneamente em formulações farmacêuticas separadas ou combinadas. Em uma modalidade, os compostos individuais serão administrados simultaneamente em uma formulação farmacêutica combinada. Doses apropriadas de agentes terapêuticos conhecidos serão facilmente percebidas pelos versados na tecnologia.

[00156] A invenção fornece assim, em um aspecto adicional, uma composição farmacêutica compreendendo uma combinação de um composto da invenção junto com um outro agente terapeuticamente ativo.

[00157] A invenção fornece assim, em um aspecto adicional, uma composição farmacêutica compreendendo uma combinação de um composto da invenção junto com um inibidor de PDE4.

[00158] A invenção fornece assim, em um aspecto adicional, uma composição farmacêutica compreendendo uma combinação de um composto da invenção junto com um agonista β_2 -adrenoreceptor.

[00159] A invenção fornece assim, em um aspecto adicional, uma composição farmacêutica compreendendo uma combinação de um composto da invenção junto com um corticosteróide.

[00160] A invenção fornece assim, em um aspecto adicional, uma composição farmacêutica compreendendo uma combinação de um composto da invenção junto com um agonista de GR não esteroideal.

[00161] A invenção fornece assim, em um aspecto adicional, uma composição farmacêutica compreendendo uma combinação de um composto da invenção junto com um anticolinérgicos.

[00162]A invenção fornece assim, em um aspecto adicional, uma composição farmacêutica compreendendo uma combinação de um composto da invenção junto com um anti-histamina.

[00163]A invenção fornece assim, em um aspecto adicional, uma composição farmacêutica compreendendo uma combinação de um composto da invenção junto com antagonista do receptor de CXCR3.

[00164]A invenção fornece assim, em um aspecto adicional, um farmacêutica combinação da invenção junto com um antagonista do receptor de CCR5.

[00165]A invenção será agora descrita pela referência aos seguintes exemplos biológicos que são meramente ilustrativos e não devem ser considerados como uma limitação do escopo da presente invenção.

EXEMPLOS BIOLÓGICOS

[00166]Os efeitos inibitórios IL-8, e GRO- α quimiocina de compostos da presente invenção são determinados pelo seguinte ensaio *in vitro*:

Ensaio de ligação do receptor:

[00167][125I] IL-8 (recombinante humano) foi obtido Cuidado de saúde de GE, com atividade específica 2000 Ci/mmol. Todas as outras substâncias químicas foram de grau analítico. Altos níveis de receptores recombinante humanos CXCR1 (IL-8 tipo α) e CXCR2 (IL-8 tipo β) foram individualmente expressos em células Ovário de hamster chinês não aderente (CHO) da maneira descrita anteriormente (Holmes, *et al.*, Science, 1991, 253, 1278). As membranas foram preparadas de acordo com um protocolo descrito previamente, Haour, *et al.*, J. Biol. Chem., 249 pp 2195-2205 (1974)), incorporado aqui pela referência até o ponto exigido para preparar as presentes membranas, exceto que o tampão de homogeneização foi modificado para Tris-HCL 40 mM (pH 7,5), MgSO₄ 1 mM, EGTA 0.5 mM (ácido etileno- glicol-bis(2-aminoetiléter)- N,N,N',N' tetra-acético), PMSF 1 mM (fluoreto de α -toluenossulfonila), leupeptina 2,5 mg/L e aprotinina 0,1 mg/mL. Células foram homogeneizadas e

centrifugadas a 2.000 rpm por 10 minutos. O sobrenadante foi centrifugado a 100.000 x g por 1 hora. O sobrenadante foi descartado e membranas armazenadas a -80 oC. A concentração de proteína na membrana foi determinada usando reagente BioRad de acordo com o protocolo dos fabricantes usando albumina sérica bovina (BSA) como um padrão.

[00168] Toda ligação de IL-8 foi conduzida usando Ensaios de proximidade de cintilação (SPA) usando microesferas aglutinina do germem do trigo em um formato de placa de 96 poços. Membranas CHO-CXCR1 ou CHO-CXCR2 foram pré-incubadas com as microesferas no tampão de ligação por 30 minutos para tampão de 4 oC contido em tampão Bis-Trispropano 20 mM, pH 8,0, contendo MgSO₄ 1 mM, EDTA 0,1 mM e NaCl 25 mM. Compostos foram diluídos em DMSO a 20 X a diluição final (concentração do composto final entre 1 nM e 30 uM e concentração DMSO final de 5 %). O ensaio foi realizado em placa de 96 poços (optiplate 96, Packard) a temperatura ambiente, em tampão de ligação com membranas 0,1 mL e CHAPS 0,04 % (3-[(3-colamidopropil) dimetilamônio]-1-propanossulfonato), BSA 0,0025 % e nM [125I] IL-8 0,23. Placas foram misturadas em uma plataforma por 1 hora, na extremidade de incubação as placas foram centrifugadas a 2.000 rpm por 5 minutos e contadas em um contador Top Count. O receptor IL-8 R α CXCR1 ou Tipo I recombinante, é também referido aqui como o receptor não permissivo e o receptor IL-8 R α CXCR2 ou Tipo II recombinante, é referido como o receptor permissivo.

[00169] Compostos exemplificados da fórmula (I), Exemplos 1 a 38, exibiu atividade inibitória positiva neste ensaio a níveis IC₅₀ < 30 uM, e serão considerados ativos.

Ensaio de Quimiotaxia:

[00170] As propriedades inibitórias *in vitro* destes compostos foram determinadas em um ensaio de quimiotaxia de neutrófilo. Neutrófilos humanos primários foram isolados do sangue total periférico usando centrifugação de gradiente

descontínua de Percoll, sedimentação de dextrano e lise hipotônico. Os quimioatrativos IL-8 (CXCL8) ou GRO- α (CXCL1) foram colocados na câmara inferior de um câmara multi-poço 96 (ChemoTx Sistema, Neuro Probe, Gaithersburg, MD). A concentração do agonista usada foi uma concentração EC80. As duas câmaras são separadas por uma membrana de policarbonato de 5 μ M. Quando os compostos desta invenção foram testados, eles foram pré-incubados com as células antes de colocação no topo do filtro. Quimiotaxia continuou naturalmente por 45 minutos em um incubador umidificado a 37 °C com CO₂ 5 %. No final do período de incubação, a membrana foi removida e as células migradas na câmara inferior foram transferidas para uma placa de 96 poços. Estas células foram medidas usando um ensaio de viabilidade de célula luminescente (Celltiter-Glo, Promega, Madison, WI). Cada amostra foi testada em duplicata e cada composto repetido pelo menos três vezes. Células de controle positivo foram células sem composto adicionado e representam a resposta quimiotática máxima. O controle negativo (não estimado) foi sem quimiocina adicionada à câmara inferior. A diferença entre o controle positivo e o controle negativo representa a atividade quimiotática das células.

[00171]Exemplos 1 a 3 foram testados neste ensaio. Um composto seria considerado ativo se valores IC₅₀ fossem < 5 μ M.

Ensaio do Sangue Total Humano CD11b:

[00172]Os compostos indicados foram testados por sua capacidade de inibir a expressão induzida de GRO α de integrina CD11b nos neutrófilos no sangue total humano.

[00173]O sangue foi extraído (9 mL) usando uma linha borboleta e uma seringa de 10 mL contendo 0,2 mL de Heparina sódica funcional. O sangue foi mantido a 37 °C até ser colocado no gelo na etapa 5 abaixo. Soluções de estoque do composto foram em seguida diluídas por 12 vezes a concentração final máxima, 120 μ M. Metade das diluições seriais Log foram em seguida realizadas no veículo. Dez

microlitros das diluições do composto ou veículo foram em seguida adicionados aos tubos de polipropileno 12 x 75 apropriados. Cem microlitros do sangue total foram adicionados por tubo e incubados por 10 minutos em um banho de água de 37 °C com agitação inicial (suave) e novamente em 5 minutos. O estoque GRO α foi diluído 1:166.66 em BSA-DPBS 0,1 % em concentração "12 x" de 120 nM e 10 uL da diluição GRO α ou BSA-DPBS 0,1 % foram adicionados aos tubos apropriados de maneira que a concentração GRO α final de igualasse a 10 nM. Os tubos foram incubados por 10 minutos a 37 °C com agitação manual suave e novamente em 5 minutos. Amostras foram em seguida colocadas no gelo e 250 uL de diluição funcional CellFix resfriada no gelo foram adicionados seguido por uma incubação de um minuto no gelo. Tubos Eppendorf de 1,5 mL foram lidos durante a incubação de GRO α adicionando o anticorpos apropriados. Cada tubo recebeu 10 uL de CD11b-FITC e 5 uL de CD16-PE, exceto para o controle de isotipo que recebeu 10 uL de IgG2a-FITC em vez de CD11b. A adição de 50 uL do sangue fixado de cada tubo foi adicionado ao tubo Eppendorf apropriado. Amostras foram incubadas naturalmente em seguida por 20 minutos a 4 °C no escuro. A adição das misturas sangue/anticorpo a 500 uL de DPBS frio feita ao tubo de poliestireno 12 x 75 marcado apropriadamente. A mistura resultante foi mantida no gelo. Estoque de LDS (10 uL) foi adicionado e a mistura foi incubada por 10 minutos a 4 °C. antes da análise de fluxo. As amostras foram mantidas em um ambiente escurecido. A adição de LDS foi escalonada à medida que as amostras eram coletadas no citômetro de fluxo de maneira que todas as amostras corressem ~10 a 20 minutos após a adição de LDS.

[00174]Vazão do meio foi usada para coleção de fluxo e o patamar de FL3 aumentou para eliminar células sanguíneas vermelhas da análise usando o sinal LDS. A compensação de cor foi adequadamente ajustada usando amostras não marcadas e amostras de uma cor para subtrair LDS derramado no PE e o derramado no PE no FITC e FITC no PE. Para o citômetro BD LSR, LDS=FL3, PE=FL2, FITC=FL1. Um

mínimo de 2.000-3.000 evento que satisfaz a entrada de granulócito por SSC vs. FSC e foram CD16 positivo pelo sinal FL2 foram coletados.

[00175] Compostos exemplificados da fórmula (I), Exemplos 1-3, 12, 17, 18, 23 e 26 apresentaram atividade inibitória positiva neste ensaio em valores IC_{50} de < 5 μ M, e seriam considerados ativos. Compostos de Exemplos 1-3, 12, 17, 18, 23 e 26 testados no ensaio anterior tiveram um valor IC_{50} de cerca de 2 μ M a cerca de 0,5 μ M.

Mobilização de cálcio em células CHO-K1 estáveis que expressam CXCR2 e G α 16:

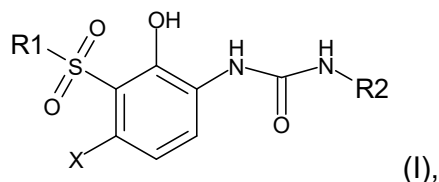
[00176] Células CHO-K1 estáveis que expressam CXCR2 e G α 16 cresceram até 80 % de confluência em DMEM/F12 (HAM's) 1:1, p/ FCS 10 % (inativadas no calor), L-glutamina p/ 2 mM, G418 p/ 0,4 mg/mL mantendo ainda a 37 °C em um incubador de CO₂ 5 %. Vinte quatro horas antes do ensaio, células foram colhidas e plaqueadas, 40.000 células por poço, em uma placa de fundo claro, parede preta de 96 poços, (Packard View) e retornado para o incubador de CO₂. No dia do ensaio, compostos foram serialmente diluídos em DMSO 100 % até 300 X a concentração do ensaio desejada. O meio de crescimento é separado por aspiração de células e substituído com 100 μ L de meio carregado (EMEM com sais Earl's p/L-Glutamina, BSA 0,1 %, (Bovuminar Cohen Fraction V from Seriologicals Corp.), corante indicador fluorescente de éster Fluo-4-acetoximetílico 4 μ M (Fluo-4 AM, from Molecular Probes), e probenecida 2,5 mM) e incubado por 1 hora a 37 °C em incubador de CO₂. Meio carregado foi aspirado e substituído com 100 μ L de EMEM com sais de Earl's p/L-Glutamina, gelatina 0,1 %, e probenecida 2,5 mM e incubado por mais 10 minutos. Composto serialmente diluído (3 μ L) em DMSO a 300 X foi transferido para uma placa de 96 poços contendo 297 micro litros de KRH (NaCl 120 mM, KCl 4,6 mM, KH₂PO₄ 1,03 mM, NaHCO₃ 25 mM, CaCl₂ 1,0 mM, MgCl₂ 1,1 mM, Glicose 11 mM, HEPES 20 mM (pH 7,4)) probenecida p/ 2,5 mM e gelatina 0,1 % (composto agora a 3 X). O meio foi separado das células por aspiração, e as células lavadas 3 vezes com KRH

probenecida p/ 2,5 mM, p/ gelatina 0,1 %. KRH (100 uL) probenecida p/ 2,5 mM com gelatina 0,1 % foi adicionado a poços, então 50 uL de 3 X composto em KRH probenecida p/ 2,5 mM e gelatina 0,1 % foram adicionados aos poços (composto agora a 1 X) e incubados a 37 °C no incubador de CO₂ por 10 minutos. Placas foram colocadas em FLIPR (Fluorometric Imaging Plate Reader, Molecular Devices, Sunnyvale CA) para análise da maneira descrita previamente (Sarau et al., 1999). A porcentagem de mobilização de Ca²⁺ induzido por IL-8 humano máximo induzido por IL-8 1,0 nM, um EC₈₀ con. para CXCR2, foi determinada para cada concentração de composto e o IC₅₀ calculado como a concentração de composto teste que inibe 50 % da resposta máxima induzida por IL-8 1,0 nM. Exemplos 1-38 exibiram atividade inibitória positiva neste ensaio a valores IC₅₀ de < 10 uM e seriam considerados ativo. Compostos 1-38 testados pelo ensaio anterior tiveram um IC₅₀ de cerca de 6.000 nM a cerca de 5nM.

[00177]A descrição anterior revela totalmente a invenção incluindo modalidades preferidas destes. Modificações e melhorias das modalidades especificamente reveladas aqui estão no escopo das seguintes reivindicações. Sem elaboração adicional, acredita-se que versados na tecnologia possam, usando a descrição apresentada, utilizar a presente invenção em toda sua abrangência. Portanto, os Exemplos aqui devem ser meramente ilustrativos, e de forma nenhuma uma limitação do escopo da presente invenção. As modalidades da invenção em que uma propriedade exclusiva ou privilégio é reivindicada são definidas a seguir.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que apresenta a fórmula (I):



em que:

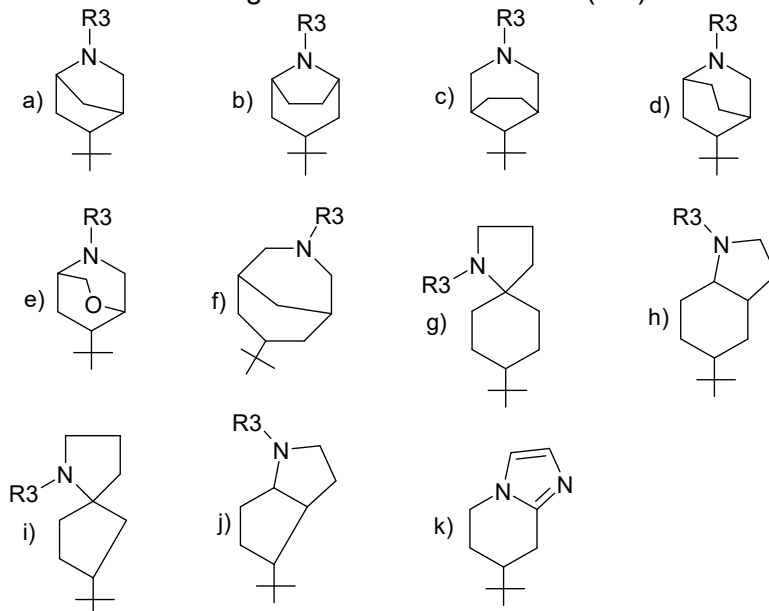
X é selecionado do grupo que consiste em halogênio, alquila_{C1-3}, alcóxi_{C1-3}, ciano, CF₃ e OCF₃;

R₂ é selecionado do grupo que consiste em cicloalquila C₃₋₆, fenila e heteroarila, em que as frações fenila ou heteroarila são opcionalmente substituídas, uma vez ou duas vezes, independentemente, por um substituinte selecionado do grupo que consiste em alquila_{C1-3}, halogênio, CF₃, OCF₃, fenilóxi e benzilóxi; ou

R₂ é fenila substituída por metilenodióxi ou por metilenodióxi (di-halo-substituído);

R₁ é 3-pirrolidinilmetila, 3-azetidinila, 4-piperidinila, 3-piperidinila, 3-pirrolidinila ou etil-1-pirrolidinilcarboxilato; ou

R₁ é selecionado dos seguintes sistemas de anel (a-k):



;

em que, R3 é H ou alquilaC₁₋₃;

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R1 é 3-pirrolidinilmetila, 3-azetidínila, 4-piperidinila, 3-piperidinila, 3-pirrolidinila ou etil-1-piperidinilcarboxilato.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que X é halogênio.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que X é Cl.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R2 é fenila opcionalmente substituído, independentemente, uma vez ou duas vezes, por um substituinte selecionado do grupo que consiste em alquilaC₁₋₃, halogênio, OCF₃ e fenilóxi.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 5, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R2 é selecionado do grupo que consiste em 3-flúor-2-metilfenila, 2-trifluormetiloxifenila, 2-cloro-3-fluorfenila, 2-etilfenila ou 2-feniloxifenila.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 6, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R2 é 3-flúor-2-metilfenila ou 2-cloro-3-fluorfenila.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R2 é piridila, opcionalmente substituído uma vez por halogênio.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste em:

N-(4-cloro-2-hidróxi-3-[[3-(3-exo)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]sulfonil]fenil)-N'-(3-flúor-2-metilfenil)ureia;

N-{4-cloro-2-hidróxi-3-[(3-pirrolidinilmetil)sulfonil]fenil}-N'-{2-[(trifluormetil)oxi]fenil} ureia;

N-[3-(3-azetidínilsulfonil)-4-cloro-2-hidróxifenil]-N'-(2-cloro-3-piridinil)ureia;

N-{4-cloro-2-hidróxi-3-[(3-pirrolidinilmetil)sulfonil]fenil}-N'-(3-flúor-2-metilfenil)ureia;
 N-[3-(3-azetidínilsulfonil)-4-cloro-2-hidróxifenil]-N'-(2-cloro-3-flúorfenil)ureia;
 N-[4-cloro-2-hidróxi-3-(4-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-(2,2-diflúor-1,3-benzodioxol-4-il)ureia;
 N-[3-(3-azetidínilsulfonil)-4-cloro-2-hidróxifenil]-N'-(3-flúor-2-metilfenil)ureia;
 N-[4-cloro-2-hidróxi-3-(4-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-(2-cloro-3-piridinil)ureia;
 N-{3-[(3-exo)-8-azabíciclo[3.2.1]oct-3-ilsulfonil]-4-cloro-2-hidróxifenil}-N'-(2-cloro-3-piridinil)ureia;
 N-(2-cloro-3-flúorfenil)-N'-(4-cloro-2-hidróxi-3-[(3-pirrolidinilmetil)sulfonil]fenil)ureia;
 N-[4-cloro-2-hidróxi-3-(4-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-2-etilfenil)ureia;
 N-[4-cloro-2-hidróxi-3-(4-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-(2-[(triflúormetil)oxi]fenil)ureia;
 N-{4-cloro-2-hidróxi-3-[(3R)-3-pirrolidinilsulfonil]fenil}-N'-(2-etilfenil)ureia;
 N-{3-[(3-exo)-8-azabíciclo[3.2.1]oct-3-ilsulfonil]-4-cloro-2-hidróxifenil}-N'-(3-flúor-2-metilfenil)ureia;
 N-{4-cloro-2-hidróxi-3-[(3R)-3-pirrolidinilsulfonil]fenil}-N'-(2,2-diflúor-1,3-benzodioxol-4-il)ureia;
 N-[4-cloro-2-hidróxi-3-(4-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-(3-flúor-2-metilfenil)ureia;
 N-[4-cloro-2-hidróxi-3-(3-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-(2-etilfenil)ureia;
 N-[4-cloro-2-hidróxi-3-(3-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-(2-cloro-3-piridinil)ureia;
 N-[4-cloro-2-hidróxi-3-(3-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-(2-[(triflúormetil)oxi]fenil)ureia;
 N-{4-cloro-2-hidróxi-3-[(3R)-3-pirrolidinilsulfonil]fenil}-N'-(2-[(triflúormetil)oxi]fenil)ureia;
 N-{4-cloro-2-hidróxi-3-[(3S)-3-pirrolidinilsulfonil]fenil}-N'-(2-cloro-3-

piridinil)ureia;

N-{3-[(3-exo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilsulfonil]-4-cloro-2-hidróxifenil}-N'-[2-(feniloxi)fenil]ureia;

N-[4-cloro-2-hidróxi-3-(4-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-[2-(feniloxi)fenil]ureia;

4-{[6-cloro-3-({[(3-flúor-2-metilfenil)amino]carbonil}amino)-2-hidróxifenil]sulfonil}-1-piperidina carboxilato de etila;

N-{3-[(3-exo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilsulfonil]-4-cloro-2-hidróxifenil}-N'-(2-cloro-3-flúorfenil)ureia;

N-{4-cloro-2-hidróxi-3-[(3S)-3-pirrolidinilsulfonil]fenil}-N'-(3-flúor-2-metilfenil)ureia;

4-{[6-cloro-2-hidróxi-3-({[2-(feniloxi)fenil]amino}carbonil}amino)fenil]sulfonil}-1-piperidina carboxilato de etila;

N-(4-cloro-2-hidróxi-3-[(3R)-3-pirrolidinilsulfonil]fenil)-N'-[2-(feniloxi)fenil]ureia;

N-(2-cloro-3-flúorfenil)-N'-[4-cloro-2-hidróxi-3-(4-piperidinilsulfonil)fenil]ureia;

4-{[6-cloro-3-({[(2-cloro-3-flúorfenil)amino]carbonil}amino)-2-hidróxifenil]sulfonil}-1-piperidina carboxilato de etila;

N-(2-cloro-3-flúorfenil)-N'-{4-cloro-2-hidróxi-3-[(3S)-3-pirrolidinilsulfonil]fenil}ureia;

N-(2-cloro-3-flúorfenil)-N'-(4-cloro-2-hidróxi-3-[(3R)-3-pirrolidinilsulfonil]fenil)ureia;

N-{4-cloro-2-hidróxi-3-[(3S)-3-piperidinilsulfonil]fenil}-N'-(3-flúor-2-metilfenil)ureia;

N-{4-cloro-2-hidróxi-3-[(3S)-3-piperidinilsulfonil]fenil}-N'-(2-cloro-3-piridinil)ureia;

N-(2-cloro-3-flúorfenil)-N'-(4-cloro-2-hidróxi-3-[(3S)-3-piperidinilsulfonil]fenil)ureia;

N-[4-cloro-2-hidróxi-3-(3-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-(3-flúor-2-metilfenil)ureia;

N-(2-cloro-3-flúorfenil)-N'-[4-cloro-2-hidróxi-3-(3-piperidinilsulfonil)fenil]ureia;

e

N-(4-cloro-2-hidróxi-3-(3-piperidinilsulfonil)fenil)-N'-(2,3-diclorofenil)ureia;

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 9, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que é N-[4-cloro-2-hidróxi-3-[(3S)-3-piperidinilsulfonil]fenil]-N'-(3-flúor-2-metilfenil)ureia, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 9, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que é N-[4-cloro-2-hidróxi-3-(3-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-(3-flúor-2-metilfenil)ureia, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

12. Composto, de acordo com a reivindicação 9, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que é N-[4-cloro-2-hidróxi-3-[(3S)-3-piperidinilsulfonil]fenil]-N'-(3-flúor-2-metilfenil)ureia.

13. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 11, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o sal farmaceuticamente aceitável é um sal de cloridrato.

14. Composição farmacêutica **CHARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13 e um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável.

15. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 14, **CHARACTERIZADA** pelo fato de que compreende outro agente terapeuticamente ativo.

16. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que é para uso como uma substância terapêutica ativa.

17. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que é para uso no tratamento de uma doença

mediada por quimiocina, em que a quimiocina se liga a um receptor de IL-8 α ou β em um mamífero.

18. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para uso no tratamento de uma doença selecionada do grupo que consiste em asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, síndrome do desconforto respiratório do adulto.

19. Composto, de acordo com a reivindicação 18, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para uso no tratamento de doença pulmonar obstrutiva crônica.

20. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença mediada por quimiocina, em que a quimiocina se liga a um receptor de IL-8 α ou β em um humano.

21. Uso, de acordo com a reivindicação 20, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a doença mediada por quimiocina é selecionada do grupo que consiste em asma, doença pulmonar obstrutiva crônica e síndrome do desconforto respiratório do adulto.

22. Uso, de acordo com a reivindicação 21, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a doença mediada por quimiocina é doença pulmonar obstrutiva crônica.

23. Uso, de acordo com a reivindicação 20, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a doença mediada por quimiocina é selecionada do grupo que consiste em psoríase, dermatite atópica, osteoartrite, artrite reumatóide, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, síndrome do desconforto respiratório do adulto, doença do intestino inflamatório, doença de Crohn, colite ulcerativa, acidente vascular cerebral, choque séptico, choque endotóxico, sepse gram negativa, síndrome do choque tóxico, lesão da reperfusão cardíaca e renal, glomerulonefrite, trombose, reação de enxerto versus hospedeiro, doença de Alzheimer, rejeição a aloenxerto, malária, restinose, angiogênese, aterosclerose, osteoporose, gengivite, doenças virais, como rinovírus e liberação de célula tronco hematopoiética indesejada.

RESUMO

“COMPOSTO ANTAGONISTA DO RECEPTOR DE IL-8, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE COMPREENDE O DITO COMPOSTO E USO DO MESMO PARA O TRATAMENTO DE UMA DOENÇA MEDIADA POR QUIMIOCINA”

Esta invenção diz respeito a compostos inéditos e composições destes usados no tratamento de estados doentios mediados pela quimiocina, Interleucina-8 (IL-8).