



República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial



(11) BR 112018010118-4 B1

(22) Data do Depósito: 17/11/2016

(45) Data de Concessão: 02/07/2024

(54) Título: INIBIDORES DE CXCR2

(51) Int.Cl.: A61K 31/407; A61K 31/404; A61K 31/5377.

(30) Prioridade Unionista: 19/11/2015 US 62/257,529.

(73) Titular(es): CHEMOCENTRYX, INC..

(72) Inventor(es): XI CHEN; DEAN R. DRAGOLI; JUNFA FAN; JAROSLAW KALISIAK; MANMOHAN REDDY LELETI; VIENGKHAM MALATHONG; JEFFREY MCMAHON; HIROKO TANKAKA; JU YANG; CHAO YU; PENGLIE ZHANG; VENKAT MALI.

(86) Pedido PCT: PCT US2016062427 de 17/11/2016

(87) Publicação PCT: WO 2017/087610 de 26/05/2017

(85) Data do Início da Fase Nacional: 18/05/2018

(57) Resumo: INIBIDORES DE CXCR2. A presente invenção refere-se a compostos que são providos como inibidores de CXCR2, tendo a estrutura (I).

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**INIBIDORES DE CXCR2**".

REFERÊNCIAS CRUZADAS A PEDIDOS RELACIONADOS

[0001] Este pedido é um pedido que reivindica o benefício sob 35 U.S.C. § 119(e) do Pedido Provisório dos EUA Nº. 62/257.529, depositado em 19 de novembro de 2015, que é aqui incorporado por referência em sua totalidade.

DECLARAÇÃO SOBRE DIREITOS A INVENÇÕES FEITAS SOB PESQUISA E DESENVOLVIMENTO PATROCINADOS FEDERALMENTE

[0002] NÃO APLICÁVEL.

REFERÊNCIA A UMA "LISTAGEM DE SEQUÊNCIA", UMA TABELA OU UM ANEXO DE LISTAGEM DE PROGRAMA DE COMPUTADOR SUBMETIDO EM DISCO COMPACTO

[0003] NÃO APLICÁVEL.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[0004] Quimiocinas são citocinas quimiostáticas que são liberadas por uma ampla variedade de células, para atrair células, tais como leucócitos (incluindo macrófagos, células T, eosinófilos, basófilos, neutrófilos e células supressoras derivadas de mieloide) e células endoteliais para sítios de inflamação e crescimento de tumor. Existem duas classes principais de quimiocinas, as CXC-quimiocinas e as CC-quimiocinas. A classe depende de se as primeiras duas cisteínas são adjacentes (CC-quimiocinas) ou são separadas por um aminoácido simples (CXC-quimiocinas). Existem atualmente pelo menos 17 CXC-quimiocinas conhecidas, que incluem, mas sem limitação, CXCL1 (GRO α), CXCL2 (GRO β), CXCL3 (GRO γ), CXCL4 (PF4), CXCL5 (ENA-78), CXCL6 (GCP-2), CXCL7 (NAP-2), CXCL8 (IL-8, NAP-1), CXCL9 (MIG) e CXCL10 (IP-10). Existem atualmente pelo menos 28 CC quimiocinas conhecidas, que incluem, mas sem limitação, CCL2

(MCP-1), CCL3 (MIP-1 α), CCL4 (MIP-1 β), CCL5 (RANTES), CCL7 (MCP-3), CCL8 (MCP-2), CCL-11 (eotaxina-1) e CCL20 (MIP-3 α). Membros individuais das famílias de quimiocina são conhecidos por serem ligados por pelo menos um receptor de quimiocina, com CXC-quimiocinas geralmente ligadas por membros da classe CXCR de receptores, e CC-quimiocinas por membros da classe CCR de receptores. Por exemplo, CXCL8/IL-8 é ligada pelos receptores CXCR1 e CXCR2.

[0005] Uma vez que as CXC-quimiocinas geralmente promovem a acumulação e ativação de neutrófilos, essas quimiocinas são implicadas em uma ampla variedade de distúrbios inflamatórios agudos e crônicos, tais como psoríase, artrite reumatoide, doença pulmonar fibrotica induzida por radiação, dermatoses bolhosas autoimunes (AIBD), doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD) e inflamação das vias aéreas induzida por ozônio (ver, 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.*, *Ann. Rev. Respir. Dis.* **146**:427 (1992); e Donnelly *et al.*, *Lancet* **341**: 643 (1993), Fox & Haston, *Radiation Oncology*, **85**:215 (2013), Hirose *et al.*, *J. Genet. Syndr. Genet. Ther.* **S3**:005 (2013), Miller *et al.*, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* **39**:173 (2014), Lazaar *et al.*, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **72**:282 (2011)).

[0006] Um subconjunto de CXC quimiocinas, as quais contêm o motivo ELR (ELR-CXC), foi implicado na indução de angiogênese tumoral (crescimento de vaso sanguíneo novo). Elas incluem as quimiocinas de ligando CXCR2: CXCL-1, CXCL2, CXCL3, CXCL5 e (Strieter *et al.* *JBC* **270**: 27348-27357 (1995)). Algumas ELR-CXC quimiocinas de ligando CXCR2 são agentes de exacerbação durante acidente vascular cerebral isquêmico (Connell *et al.*, *Neurosci. Lett.*, 15:30111 (2015). Acredita-se que todas essas quimiocinas exercem suas ações

por ligação a CXCR2. Dessa forma, sua atividade angiogênica é devido a sua ligação e ativação de CXCR2 expressa na superfície de células endoteliais vasculares (ECs) em vasos adjacentes.

[0007] Muitos diferentes tipos de tumores são conhecidos por produzir ELR-CXC quimiocinas, e a produção dessas quimiocinas se correlaciona com um fenótipo mais agressivo (Inoue *et al. Clin Cancer Res* **6**:2104-2119 (2000)) e baixo prognóstico (Yoneda *et al. J Nat Cancer Inst* **90**:447-454 (1998)). As ELR-CXC quimiocinas são potentes fatores quimioestáticos para quimiotaxia de EC, eles provavelmente induzem quimiotaxia de células endoteliais para seu sítio de produção no tumor. Esta pode ser uma etapa crítica na indução de angiogênese tumoral. Inibidores de CXCR2 irão inibir a atividade angiogênica das ELR-CXC quimiocinas e, portanto, bloquear o crescimento de tumor. Essa atividade antitumoral foi demonstrada para anticorpos para CXCL8 (Arenberg *et al. J Clin Invest* **97**:2792-2802 (1996)), ENA-78 (Arenberg *et al. J Clin Invest* **102**:465-72 (1998)), e CXCL1 (Haghnegahdar *et al. J. Leukoc Biology* **67**:53-62 (2000)).

[0008] Muitas células tumorais expressam CXCR2 e as células tumorais podem, assim, estimular seu próprio crescimento por secreção de ELR-CXC quimiocinas. Dessa forma, em adição à redução de angiogênese dentro de tumores, inibidores de CXCR2 podem inibir diretamente o crescimento de células tumorais.

[0009] CXCR2 é geralmente expresso por células supressoras derivadas de mielóide (MDSC) dentro do microambiente de tumores. MDSC são implicadas na supressão de respostas imunes de tumor, e a migração de MDSC em resposta a quimiocinas de ligando CXCR2 é mais provavelmente responsável pela atração dessas células nos tumores. (ver Marvel and Gabrilovich, *J. Clin. Invest.* **13**:1 (2015) e Mackall *et al., Sci. Trans. Med.* **6**:237 (2014)). Dessa forma, inibidores de CXCR2 podem reverter processos de supressão e, assim, permitir

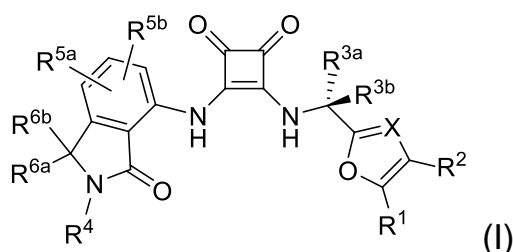
que células imunes rejeitem o tumor de forma mais eficaz. De fato, o bloqueio da ativação de receptores de CXC-quimiocinas provou-se útil como uma terapia de combinação com inibidores de pontos de controle na supressão do crescimento de tumor, sugerindo que o bloqueio de CXCR2 pode também aumentar a rejeição de tumor em combinação com outras terapias antitumorais, incluindo, mas sem limitação, vacinas ou quimioterapias citotóxicas tradicionais (ver Highfill *et al.*, *Science Translational Medicine*, **6**:237 (2014)).

[00010] Portanto, os receptores de CXC-quimiocinas representam alvos promissores para o desenvolvimento de novos agentes anti-inflamatórios e antitumorais.

[00011] Permanece, portanto, a necessidade por compostos que sejam capazes de modular a atividade nos receptores de CXC-quimiocinas. Por exemplo, 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 e crescimento de tumores) seriam beneficiadas por compostos que são inibidores de ligação de receptor IL-8.

BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[00012] São aqui providos, em um aspecto, compostos tendo a fórmula (I),



[00013] Na fórmula (I) acima, e neste documento, R¹ e R² são, cada um, membros independentemente selecionados do grupo que consiste em H, halogênio, CN, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alcóxi e C₁₋₄ haloalquila; R^{3a} é um membro selecionado do grupo que consiste em metila, etila, propila, isopropila, trifluorometila, CH₂CF₃ e CF₂CF₃; R^{3b} é um membro se-

lecionado do grupo que consiste em H e D; R^4 é um membro selecionado do grupo que consiste em H, C_{1-8} alquila, -Y e C_{1-4} alquilenos-Y; em que Y é arila ou heteroarila, e cada R^4 é opcionalmente substituído por de um a quatro substituintes selecionados do grupo que consiste em halogênio, -CN, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)R^b$, $NR^aC(O)_2R^c$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, e $-R^c$, em que cada R^a e R^b é independentemente selecionado de hidrogênio, C_{1-4} alquila, C_{1-4} hidroxialquila e C_{1-4} haloalquila, R^c é selecionado de C_{1-4} alquila, C_{1-4} hidroxialquila e C_{1-4} haloalquila; R^{5a} e R^{5b} são, cada um, membros independentemente selecionados do grupo que consiste em H, halogênio, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi e CN; R^{6a} e R^{6b} são, cada um, membros independentemente selecionados do grupo que consiste em H, C_{1-4} alquila, C_{1-4} hidroxialquila e C_{1-4} haloalquila; ou, opcionalmente, R^{6a} e R^{6b} são considerados em conjunto para formar oxo (=O); X é CH ou N; ou quaisquer sais, solvatos, hidratos, N-óxidos, tautômeros ou rotâmeros dos mesmos.

[00014] Os compostos providos neste documento são úteis para ligar seletivamente e inibir a atividade de CXCR2, e tratar doenças que são dependentes, pelo menos em parte, da atividade do CXCR2. Consequentemente, a presente invenção provê, em outros aspectos, composições contendo um ou mais dos compostos acima indicados em mistura com um excipiente farmacêuticamente aceitável.

[00015] Ainda em outro aspecto, são aqui providos métodos para o tratamento de várias doenças, discutidas ainda neste documento, compreendendo administrar a um indivíduo em necessidade de tal tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula acima por um período de tempo suficiente para tratar a doença.

[00016] Ainda em outro aspecto, são aqui providos métodos de diagnóstico da doença em um indivíduo. Nesses métodos, os compostos

providos aqui são administrados de forma rotulada a um indivíduo, seguido por diagnóstico por imagem para determinar a presença ou ausência de CXCR2. Em um aspecto relacionado, um método de diagnóstico de doença é realizado colocando um tecido ou amostra de sangue em contato com um composto rotulado como provido neste documento e determinando a presença, ausência ou quantidade de CXCR2 na amostra.

[00017] Em algumas modalidades, uma quantidade de um agente quimioterápico ou radiação é administrada ao indivíduo antes de, subsequentemente a ou em combinação com os compostos providos neste documento. Em algumas modalidades, a quantidade é subterapêutica quando o agente quimioterápico ou radiação é administrado sozinho.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[00018] As Figuras 1A-1J proveem estruturas e atividade biológica para os compostos descritos neste documento.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[00019] Antes que a presente invenção seja adicionalmente descrita, deve-se entender que a invenção não se limita às modalidades particulares estabelecidas neste documento, e deve-se também compreender que a terminologia usada aqui tem o propósito de descrever apenas modalidades particulares, e não se destina a ser limitante.

[00020] Quando um intervalo de valores é fornecido, entende-se que cada valor intermediário, até o décimo da unidade do limite inferior, a menos que o contexto indique claramente o contrário, entre o limite superior e inferior desse intervalo e qualquer outro valor intermediário ou declarado no referido intervalo, é abrangido pela invenção. Os limites inferior e superior desses intervalos menores podem independentemente ser incluídos nos intervalos menores, e são também abrangidos no âmbito da invenção, indivíduos a qualquer limite especi-

ficamente excluído no intervalo declarado. Quando um intervalo declarado inclui um ou ambos os limites, os intervalos excluindo ambos os limites incluídos também estão incluídos na invenção. A menos que definido de outra forma, todos os termos técnicos e científicos neste documento têm o mesmo significado comumente entendido por um versado na técnica à qual esta invenção pertence.

[00021] Deve-se notar que, como usado aqui e nas reivindicações anexas, as formas singulares "um", "uma", "o" e "a" incluem os referentes plurais, a menos que o contexto indique claramente o contrário. Deve-se notar ainda que as reivindicações podem ser redigidas para excluir qualquer elemento opcional. Dessa forma, tal afirmação destina-se a servir como base preliminar para o uso de tal terminologia exclusiva, tal como "unicamente", "apenas" e semelhantes, em conexão com a enumeração de elementos de reivindicação, ou para o uso de uma limitação "negativa".

Geral

[00022] A presente invenção deriva da descoberta de que os compostos de fórmula I atuam como antagonistas potentes e seletivos do receptor de CXCR2. Os compostos têm atividade anti-inflamatória *in vivo* e têm propriedades farmacocinéticas superiores. Assim, os compostos providos neste documento são úteis em composições farmacêuticas, métodos para o tratamento de doenças mediadas por CXCR2 e como controles em ensaios para a identificação de antagonistas competitivos de CXCR2.


Abreviação e Definições

[00023] O termo "alquila", sozinho ou como parte de outro substituinte, significa, salvo indicação em contrário, um radical hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada, tendo o número de átomos de carbono designado (isto é, C₁₋₈ significa um a oito carbonos). Exemplos de grupos alquila incluem metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, t-butila,

isobutila, sec-butila, n-pentila, n-hexila, n-heptila, n-octila e semelhantes. O termo "alquenila" refere-se a um grupo alquila insaturado tendo uma ou mais ligações duplas. De forma similar, o termo "alquinila" refere-se a um grupo alquila insaturado tendo uma ou mais ligações triplas. Exemplos de tais grupos alquila insaturados incluem vinila, 2-propenila, crotila, 2-isopentenila, 2-(butadienila), 2,4-pentadienila, 3-(1,4-pentadienila), etinila, 1- e 3-propinila, 3-butinila, e os isômeros e homólogos superiores. O termo "cicloalquila" refere-se a anéis hidrocarboneto com o número indicado de átomos de anel (por exemplo, C₃₋₆ cicloalquila) e sendo totalmente saturado ou tendo, no máximo, uma ligação dupla entre vértices de anel. "Cicloalquila" também se refere a anéis hidrocarboneto bicíclicos e policíclicos, tais como, por exemplo, biciclo[2,2,1]heptano, biciclo[2,2,2]octano etc. O termo "cicloalquenila" refere-se a um grupo cicloalquila tendo pelo menos uma ligação dupla entre vértices de anel. Exemplos de cicloalquenila são ciclopentenila e ciclo-hexenila. O termo "espirocicloalquila" refere-se a um grupo cicloalquila em que um único vértice de anel está ligado a duas outras porções não-hidrogênio da molécula. Um substituinte espirocicloalquila é um em que dois átomos de carbono de uma cadeia alquilenos (tipicamente, os terminais da cadeia alquilenos) são ligados ao mesmo átomo de carbono no restante da molécula. O termo "heterocicloalquila" refere-se a um grupo cicloalquila que contém de um a cinco heteroátomos selecionados de N, O e S, em que os átomos de nitrogênio e enxofre são opcionalmente oxidados, e o(s) átomo(s) de nitrogênio é(são) opcionalmente quaternizado(s). A heterocicloalquila pode ser um sistema de anel monocíclico, bicíclico ou policíclico. Exemplos não-limitantes de grupos heterocicloalquila incluem pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, butirolactama, valerolactama, imidazolidinona, hidantoína, dioxolano, ftalimida, piperidina, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina-S-óxido, tiomorfolina-S, S-óxido, piperazina, pirano, piridona, 3-

pirrolina, tiopirano, pirona, tetraidrofurano, tetridrotiofeno, quinuclidina e semelhantes. Um grupo heterocicloalquila pode ser ligado ao restante da molécula através de um anel de carbono ou um heteroátomo.

[00024] O termo "alquileno" sozinho ou como parte de outro substituinte significa um radical divalente derivado de um alcano, como exemplificado por $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Tipicamente, um grupo alquila (ou alquileno) terá de 1 a 24 átomos de carbono, com aqueles grupos que têm 10 ou menos átomos de carbono sendo preferidos na presente invenção. Uma "alquila inferior" ou "alquileno inferior" é um grupo alquila ou alquileno de cadeia mais curta, que normalmente possui quatro ou menos átomos de carbono. De forma similar, "alquenileno" e "alquinileno" referem-se às formas insaturadas de "alquileno" tendo ligações duplas ou triplas, respectivamente.

[00025] Como usado neste documento, uma linha ondulada, "", que intercepta uma ligação simples, dupla ou tripla em qualquer estrutura química apresentada neste documento, representa o ponto de ligação da ligação simples, dupla, ou tripla ao restante da molécula. Adicionalmente, uma ligação que se estende para o centro de um anel (por exemplo, um anel fenila) indica a ligação em qualquer um dos vértices de anel disponíveis. Um versado na técnica entenderá que vários substituintes mostrados como sendo ligados a um anel ocuparão vértices de anel que fornecem compostos estáveis e são, de outro modo, estericamente compatíveis.

[00026] Os termos "alcóxi", "alquilamino" e "alquiltio" (ou tioalcóxi) são usados no seu sentido convencional e referem-se àqueles grupos alquila ligados ao restante da molécula através de um átomo de oxigênio, um grupo amino ou um átomo de enxofre, respectivamente. Além disso, para grupos dialquilaminos, as porções alquila podem ser as mesmas ou diferentes e podem também ser combinadas para formar um anel de 3-7 membros com o átomo de nitrogênio ao qual cada um

está ligado. Consequentemente, um grupo representado como $-NR^aR^b$ destina-se a incluir piperidinila, pirrolidinila, morfolinila, azetidinila e semelhantes.

[00027] Os termos "halo" ou "halogênio", sozinhos ou como parte de outro substituinte, significam, salvo indicação em contrário, um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo. Além disso, termos como "haloalquila" incluem mono-haloalquila e poli-haloalquila. Por exemplo, o termo " C_{1-4} haloalquila" é utilizado para incluir trifluorometila, 2,2,2-trifluoroetila, 4-clorobutila, 3-bromopropila e semelhantes.

[00028] O termo "arila" significa, salvo indicação em contrário, um grupo hidrocarboneto poli-insaturado, tipicamente aromático, que pode ser um anel único ou vários anéis (até três anéis) que se fundem ou são ligados covalentemente. O termo "heteroarila" refere-se a grupos arila (ou anéis) que contêm de um a cinco heteroátomos selecionados de N, O e S, em que os átomos de nitrogênio e enxofre são opcionalmente oxidados, e o(s) átomo(s) de nitrogênio é(são) opcionalmente quaternizado(s). Um grupo heteroarila pode ser ligado ao restante da molécula através de um heteroátomo. Exemplos não limitantes de grupos arila incluem fenila, naftila e bifenila, enquanto exemplos não limitantes de grupos heteroarila incluem piridila, piridazinila, pirazinila, pirimidinila, triazinila, quinolinila, quinoxalinila, quinazolinila, cinolinol, ftalazinila, benzotriazinila, purinila, benzimidazolila, benzopirazolila, benzotriazolila, benzisoxazolila, isobenzofurila, isoindolila, indolizinila, benzotriazinila, tienopiridinila, tienopirimidinila, pirazolopirimidinila, imidazopiridinas, benzotiazolila, benzofuranila, benzotienila, indolila, quinolila, isoquinolila, isotiazolila, pirazolila, indazolila, pteridinila, imidazolila, triazolila, tetrazolila, oxazolila, isoxazolila, tiadiazolila, pirrolila, tiazolila, furila, tienila e semelhantes. Substituintes para cada um dos sistemas de anel arila e heteroarila acima são selecionados do grupo de substituintes aceitáveis descritos abaixo,

[00029] O termo "arilalquila" destina-se a incluir aqueles radicais em que um grupo arila é ligado a um grupo alquila (por exemplo, benzila, fenetila e semelhantes). De forma similar, o termo "heteroaril-alquila" destina-se a incluir aqueles radicais em que um grupo heteroarila é ligado a um grupo alquila (por exemplo, piridilmetila, tiazoliletila e semelhantes).

[00030] Os termos acima (por exemplo, "alquila", "arila" e "heteroarila"), em algumas modalidades, incluirão ambas as formas substituídas e não substituídas do radical indicado. Substituintes preferidos para cada tipo de radical são providos abaixo.

[00031] Substituintes para os radicais alquila (incluindo aqueles grupos geralmente referidos como alquilenos, alquenila, alquinila e cicloalquila) podem ser uma variedade de grupos selecionados de: -halogênio, $-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR'-C(O)NR''R'''$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NH-C(NH_2)=NH$, $-NR'C(NH_2)=NH$, $-NH-C(NH_2)=NR'$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NR'S(O)_2R''$, $-CN$ e $-NO_2$ em um número variando de zero a $(2m'+1)$, em que m' é o número total de átomos de carbono em tal radical. R' , R'' e R''' , cada um independentemente, referem-se a hidrogênio, C_{1-8} alquila não substituída, arila não substituída, arila substituída por 1-3 halogênios, C_{1-8} alquila não substituída, grupos C_{1-8} alcóxi ou C_{1-8} tioalcóxi ou grupos aril- C_{1-4} alquila não substituída. Quando R' e R'' são ligados ao mesmo átomo de nitrogênio, eles podem ser combinados com o átomo de nitrogênio para formar um anel de 3-, 4-, 5-, 6- ou 7- membros. Por exemplo, $-NR'R''$ destina-se a incluir 1-pirrolidinila e 4-morfolinila.

[00032] De forma similar, substituintes para os grupos arila e heteroarila são variados e são geralmente selecionados de: -halogênio, $-OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-R'$, $-CN$, $-NO_2$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-C(O)R'$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NR'-C(O)NR''R'''$,

-NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'S(O)₂R'', -N₃, perfluoro(C₁-C₄)alcóxi, e perfluoro(C₁-C₄)alquila, em um número variando de zero ao número total de valências abertas no sistema de anel aromático; e em que R', R'' e R''' são independentemente selecionados de hidrogênio, C₁₋₈ alquila, C₁₋₈ haloalquila, C₃₋₆ cicloalquila, C₂₋₈ alquenila, C₂₋₈ alquinila, arila e heteroarila não substituída, (arila não substituída)-C₁₋₄ alquila, e arilóxi-C₁₋₄ alquila não substituída. Outros substituintes adequados incluem cada um dos substituintes arila acima ligados a um átomo de anel por um alquilenos éter de 1-4 átomos de carbono.

[00033] Dois dos substituintes em átomos adjacentes do anel arila ou heteroarila podem opcionalmente ser substituídos com um substituinte da fórmula -T-C(O)-(CH₂)_q-U-, em que T e U são independentemente -NH-, -O-, -CH₂- ou uma ligação simples, e q é um número inteiro de 0 a 2. Alternativamente, dois dos substituintes em átomos adjacentes do anel arila ou heteroarila podem opcionalmente ser substituídos com um substituinte da fórmula -A-(CH₂)_r-B-, em que A e B são independentemente -CH₂-, -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR'- ou uma ligação simples, e r é um número inteiro de 1 a 3. Uma das ligações simples do novo anel assim formado pode opcionalmente ser substituída com uma ligação dupla. Alternativamente, dois dos substituintes em átomos adjacentes do anel arila ou heteroarila podem opcionalmente ser substituídos com um substituinte da fórmula -(CH₂)_s-X-(CH₂)_t-, em que s e t são independentemente números inteiros de 0 a 3, e X é -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, ou -S(O)₂NR'-. O substituinte R' em -NR'- e -S(O)₂NR'- é selecionado de hidrogênio ou C₁₋₆ alquila não substituída.

[00034] Como usado neste documento, o termo "heteroátomo" é destinado a incluir oxigênio (O), nitrogênio (N), enxofre (S) e silício (Si).

[00035] Quando uma variável (por exemplo, R¹ ou R^a) ocorre mais de uma vez em qualquer constituinte, sua definição sobre cada ocorrência é independente de sua definição em todas as outras ocorrências. Adicionalmente, combinações de substituintes e/ou variáveis são permissíveis somente se tais combinações resultarem em compostos estáveis.

[00036] O termo "sais farmacologicamente aceitáveis" destina-se a incluir sais dos compostos ativos que são preparados com bases ou ácidos relativamente não tóxicos, dependendo dos substituintes particulares encontrados nos compostos descritos neste documento. Quando os compostos providos aqui contiverem funcionalidades relativamente ácidas, sais de adição de bases podem ser obtidos através do contato da forma neutra de tais compostos com uma quantidade suficiente da base desejada, puro ou em um solvente inerte adequado. Exemplos de sais derivados de bases inorgânicas farmacologicamente aceitáveis incluem alumínio, amônio, cálcio, cobre, férrico, ferroso, lítio, magnésio, manganês, manganoso, potássio, sódio, zinco e semelhantes. Sais derivados de bases orgânicas farmacologicamente aceitáveis incluem sais de aminas primárias, secundárias e terciárias, incluindo aminas substituídas, aminas cíclicas, aminas de ocorrência natural e semelhantes, tais como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenziletlenodiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina e semelhantes. Quando os compostos providos aqui contiverem funcionalidades relativamente básicas, sais de adição de ácido podem ser obtidos por contato da forma neutra desse composto com uma quantidade suficiente do ácido desejado, seja puro ou em

um solvente inerte adequado. Exemplos de sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis incluem aqueles derivados de ácidos inorgânicos, tais como os ácidos clorídrico, bromídrico, nítrico, carbônico, mono-hidrogenocarbônico, fosfórico, mono-hidrogenofosfórico, di-hidrogenofosfórico, sulfúrico, mono-hidrogenossulfúrico, iodídrico ou fosforoso e semelhantes, bem como os sais derivados de ácidos orgânicos relativamente não tóxicos, tais como acético, propiônico, isobutírico, málico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, benzenossulfônico, p-tolilsulfônico, cítrico, tartárico, metanossulfônico e semelhantes. São também incluídos sais de aminoácidos, tais como arginato e semelhantes, e sais de ácidos orgânicos, tais como os ácidos glucurônico ou galactônico e semelhantes. (ver, por exemplo, Berge, S.M., *et al*, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, **1977**, 66, 1-19). Determinados compostos específicos providos neste documento contêm tanto funcionalidades básicas quanto ácidas que permitem que os compostos sejam convertidos em sais de adição de base ou de ácido.

[00037] As formas neutras dos compostos podem ser regeneradas pelo contato do sal com uma base ou ácido e isolamento do composto de origem de maneira convencional. A forma de origem do composto difere das várias formas de sal em certas propriedades físicas, tais como solubilidade em solventes polares, mas, de outra forma, os sais são equivalentes à forma de origem do composto para os propósitos da presente invenção.

[00038] Além das formas de sal, a presente invenção fornece compostos que estão em uma forma de pró-fármaco. As pró-fármacos dos compostos descritos neste documento são aqueles compostos que prontamente sofrem alterações químicas sob condições fisiológicas para prover os compostos providos neste documento. Além disso, as pró-fármacos podem ser convertidas nos compostos providos neste

documento através de métodos químicos ou bioquímicos em um ambiente *ex vivo*. Por exemplo, as pró-fármacos podem ser convertidas lentamente nos compostos providos neste documento quando colocadas em um reservatório de adesivo transdérmico com uma enzima ou reagente químico adequado.

[00039] Determinados compostos providos neste documento podem existir em formas não solvatadas, bem como em formas solvatadas, inclusive formas hidratadas. Em geral, as formas solvatadas são equivalentes às formas não solvatadas e são destinadas a serem abrangidas pelo do escopo da presente invenção. Determinados compostos providos neste documento podem existir em múltiplas formas cristalinas ou amorfas. Em geral, todas as formas físicas são equivalentes para os usos contemplados pela presente invenção e são destinadas a estar dentro do escopo da presente invenção.

[00040] Determinados compostos providos neste documento possuem átomos de carbono assimétricos (centros ópticos) ou ligações duplas; os racematos, diastereômeros, isômeros geométricos, regioisômeros e isômeros individuais (por exemplo, enantiômeros separados) são todos destinados a serem abrangidos pelo escopo da presente invenção. Em algumas modalidades, os compostos da invenção estão presentes em uma forma enantiomericamente enriquecida, em que a quantidade de enantiômero em excesso para um determinado enantiômero é calculada por métodos convencionais. A preparação de formas enantiomericamente enriquecidas também é bem conhecida na técnica e pode ser realizada utilizando, por exemplo, resolução quiral através de cromatografia ou através de formação de sal quiral. Quando uma representação estereoquímica particular é mostrada neste documento, destina-se a se referir àquela forma do composto na estereoquímica como é mostrado e substancialmente livre do outro isômero. "Substancialmente livre de" outro isômero indica pelo menos uma ra-

ção de 80/20 dos dois isômeros, mais preferencialmente, 90/10 ou 95/5 ou mais. Em algumas modalidades, um dos isômeros estará presente em uma quantidade de pelo menos 99%. Adicionalmente, diferentes confôrmeros são contemplados pela presente invenção, bem como rotâmeros distintos. Os confôrmeros são isômeros conformacionais que podem diferir por rotações sobre um ou mais ligações σ . Rotâmeros são confôrmeros que diferem por rotação sobre apenas uma única ligação σ . Além disso, os compostos providos neste documento também podem conter proporções não naturais de isótopos atômicos em um ou mais dos átomos que constituem tal composto. Por conseguinte, em algumas modalidades, os compostos da invenção estão presentes em forma isotopicamente enriquecida. Proporções não naturais de um isótopo podem ser definidas como variando da quantidade encontrada na natureza a uma quantidade equivalente a 100% do átomo em questão. Por exemplo, os compostos podem incorporar isótopos radioativos, tais como, por exemplo, trítio (^3H), iodo-125 (^{125}I) ou carbono-14 (^{14}C), ou isótopos não radioativos, tais como deutério (^2H) ou carbono-13 (^{13}C). Essas variações isotópicas podem prover utilidades adicionais às descritas em outra parte deste pedido. Por exemplo, variantes isotópicas dos compostos da invenção podem encontrar utilidade adicional, incluindo, mas sem limitação, como reagentes de diagnóstico e/ou de imagem, ou como agentes terapêuticos citotóxicos/radiotóxicos. Adicionalmente, as variantes isotópicas dos compostos da invenção podem ter características farmacocinéticas e farmacodinâmicas alteradas que podem contribuir para aumentar a segurança, tolerância ou eficácia durante o tratamento. Todas as variações isotópicas dos compostos providos neste documento, sejam radioativas ou não, são abrangidas pelo escopo da presente invenção. Determinados compostos providos neste documento são mostrados em uma forma tautomérica (por exemplo, uma forma de piridona), que é compreendi-

da por um versado na técnica como incluindo a forma mostrada bem como a outra forma tautomérica (por exemplo, uma hidroxil-piridina).

[00041] "CXCR2" se refere a Receptor de CXC Quimiocina 2, também conhecido como receptor CD128, IL8RB e IL8 tipo B, cujo gene é codificado no cromossomo humano 2q35 e é um receptor conhecido para CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL6, CXCL7 e CXCL8 (ver Murphy, P.M., *Annu. Rev. Immunol.* **12**:593 (1994) e Zlotnik & Yoshie, *Immunity*, **12**:127 (2000)).

[00042] Os termos "paciente" ou "indivíduo" são usados de forma intercambiável para se referir a um animal humano ou não humano (por exemplo, um mamífero).

[00043] Os termos "administração", "administrar" e semelhantes, como se aplicam, por exemplo, a um indivíduo, célula, tecido, órgão ou fluido biológico, referem-se ao contato de, por exemplo, um inibidor de CXCR2, uma composição farmacêutica que o compreende ou um agente de diagnóstico ao indivíduo, célula, tecido, órgão ou fluido biológico. No contexto de uma célula, a administração inclui contato (por exemplo, *in vitro* ou *ex vivo*) de um reagente com a célula, bem como o contato de um reagente com um fluido, em que o fluido está em contato com a célula.

[00044] Os termos "tratar", "tratando", "tratamento" e similares referem-se a um curso de ação (como administração de um inibidor de CXCR2 ou uma composição farmacêutica contendo-o) iniciado após uma doença, distúrbio ou condição, ou um sintoma desses, ter sido diagnosticado, observado e semelhantes, de modo a eliminar, reduzir, suprimir, mitigar ou melhorar, seja temporariamente ou permanentemente, pelo menos um das causas subjacentes de uma doença, distúrbio ou condição que aflige um indivíduo, ou pelo menos um dos sintomas associados a uma doença, distúrbio ou condição que aflige um indivíduo. Dessa forma, o tratamento inclui a inibição (por exemplo,

interrupção do desenvolvimento ou desenvolvimento adicional da doença, distúrbio ou condição ou sintomas clínicos associados a eles) de uma doença ativa.

[00045] O termo "em necessidade de tratamento", como usado neste documento, se refere a um julgamento feito por um médico ou outro cuidador de que um indivíduo precisa ou irá se beneficiar do tratamento. Este julgamento é feito com base em uma variedade de fatores que estão no domínio da especialidade do médico ou cuidador.

[00046] Os termos "prevenir", "prevenindo", "prevenção" e semelhantes referem-se a um curso de ação (como administração de um inibidor de CXCR2 ou uma composição farmacêutica contendo-o) iniciado de maneira (por exemplo, antes do início de uma doença, distúrbio, condição ou sintoma desses) a prevenir, suprimir, inibir ou reduzir, temporária ou permanentemente, o risco de um indivíduo desenvolver uma doença, distúrbio, condição ou similares (como determinado, por exemplo, pela ausência de sintomas clínicos) ou retardar o início desses destes, em geral, no contexto de um indivíduo predisposto a ter uma doença, distúrbio ou condição em particular. Em determinados casos, os termos também se referem a retardar a progressão da doença, distúrbio ou condição ou inibir a progressão destes para um estado prejudicial ou de outro modo indesejado.

[00047] O termo "em necessidade de prevenção", como usado neste documento, refere-se a um julgamento feito por um médico ou outro cuidador de que um indivíduo precisa ou irá se beneficiar de cuidados preventivos. Este julgamento é feito com base em uma variedade de fatores que estão no domínio da especialidade do médico ou cuidador.

[00048] A expressão "quantidade terapeuticamente eficaz" refere-se à administração de um agente a um indivíduo, isoladamente ou como parte de uma composição farmacêutica, seja em dose única ou como parte de uma série de doses, em uma quantidade capaz de apresentar

qualquer efeito positivo detectável em qualquer sintoma, aspecto ou característica de uma doença, distúrbio ou condição quando administrado ao indivíduo. A quantidade terapeuticamente eficaz pode ser determinada medindo efeitos fisiológicos relevantes, e pode ser ajustada em relação ao regime de dosagem e análise diagnóstica da condição do indivíduo, e semelhantes. Por exemplo, a medição do nível sérico de um inibidor de CXCR2 (ou, por exemplo, um metabólito deste) em um tempo determinado pós-administração pode ser indicativo de que uma quantidade terapeuticamente eficaz foi usada.

[00049] A frase "em uma quantidade suficiente para efetuar uma mudança" significa que há uma diferença detectável entre um nível de um indicador medido antes (por exemplo, um nível de linha de base) e após a administração de uma terapia particular. Os indicadores incluem qualquer parâmetro objetivo (por exemplo, concentração sérica) ou parâmetro subjetivo (por exemplo, sensação de bem-estar de um indivíduo).

[00050] O termo "pequenas moléculas" refere-se a um composto químico tendo um peso molecular que é inferior a cerca de 10 kDa, inferior a cerca de 2 kDa ou inferior a cerca de 1 kDa. As moléculas pequenas incluem, mas sem limitação, moléculas inorgânicas, moléculas orgânicas, moléculas orgânicas contendo um componente inorgânico, moléculas compreendendo um átomo radioativo e moléculas sintéticas. Terapeuticamente, uma molécula pequena pode ser mais permeável às células, menos suscetível à degradação e menos propensa a desencadear uma resposta imune do que as moléculas grandes.

[00051] Os termos "inibidores" e "antagonistas" ou "ativadores" e "agonistas" referem-se a moléculas inibidoras ou ativadoras, respectivamente, por exemplo, para a ativação de, por exemplo, um ligando, receptor, co-fator, gene, célula, tecido ou órgão. Inibidores são moléculas que diminuem, bloqueiam, previnem, retardam a ativação, inati-

vam, dessensibilizam ou sub-regulam, por exemplo, um gene, proteína, ligando, receptor ou célula. Ativadores são moléculas que aumentam, ativam, facilitam, melhoram a ativação, sensibilizam, regulam positivamente, por exemplo, um gene, proteína, ligando, receptor ou célula. Um inibidor pode também ser definido como uma molécula que reduz, bloqueia ou inativa uma atividade constitutiva. Um "agonista" é uma molécula que interage com um alvo para causar ou promover um aumento na ativação do alvo. Um "antagonista" é uma molécula que se opõe à(s) ação(ões) de um agonista. Um antagonista previne, reduz, inibe ou neutraliza a atividade de um agonista, e um antagonista pode também prevenir, inibir ou reduzir a atividade constitutiva de um alvo, por exemplo, um receptor alvo, mesmo onde não exista agonista identificado.

[00052] Os termos "modular", "modulação" e semelhantes se referem à capacidade de uma molécula (por exemplo, um ativador ou um inibidor) de aumentar ou diminuir a função ou atividade de CXCR2, direta ou indiretamente. Um modulador pode agir sozinho ou pode usar um co-fator, por exemplo, uma proteína, íon metálico ou molécula pequena. Exemplos de moduladores incluem compostos de molécula pequena e outras moléculas bio-orgânicas. Várias bibliotecas de compostos de molécula pequena (por exemplo, bibliotecas combinatórias) são comercialmente disponíveis e podem servir como ponto de partida para identificar um modulador. O versado na técnica é capaz de desenvolver um ou mais ensaios (por exemplo, ensaios bioquímicos ou baseados em células) nos quais tais bibliotecas de compostos podem ser analisadas para identificar um ou mais compostos tendo as propriedades desejadas; a partir daí, o químico médico versado é capaz de otimizar um ou mais desses compostos, por exemplo, sintetizando e avaliando análogos e derivados destes. Estudos de modelagem sintética e/ou molecular também podem ser utilizados na identificação de

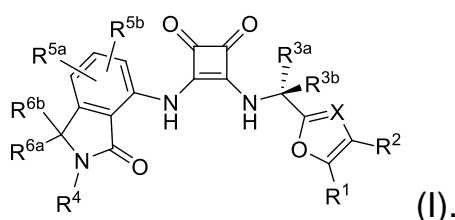
um Ativador.

[00053] A "atividade" de uma molécula pode descrever ou se referir à ligação da molécula a um ligando ou a um receptor; à atividade catalítica; à capacidade de estimular a expressão gênica ou sinalização, diferenciação ou maturação celular; à atividade antigênica; à modulação de atividades de outras moléculas; e semelhantes. O termo "atividade proliferativa" engloba uma atividade que promove, que é necessária para, ou que é especificamente associada, por exemplo, à divisão celular normal, bem como cânceres, tumores, displasia, transformação celular, metástase e angiogênese.

MODALIDADES DA INVENÇÃO

A. COMPOSTOS

[00054] São providos neste documento, em um aspecto, compostos tendo a fórmula (I),

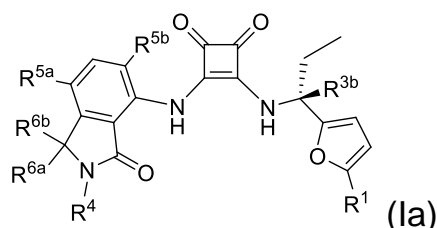


[00055] Na fórmula (I) acima, e neste documento, R¹ e R² são, cada um, membros independentemente selecionados do grupo que consiste em H, halogênio, CN, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alcóxi e C₁₋₄ haloalquila; R^{3a} é um membro selecionado do grupo que consiste em metila, etila, propila, isopropila, trifluorometila, CH₂CF₃ e CF₂CF₃; R^{3b} é um membro selecionado do grupo que consiste em H e D; R⁴ é um membro selecionado do grupo que consiste em H, C₁₋₈ alquila, -Y e C₁₋₄alquilenos-Y; em que Y é arila ou heteroarila, e cada R⁴ é opcionalmente substituído por de um a quatro substituintes selecionados do grupo que consiste em halogênio, -CN, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -C(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)₂R^c, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -OR^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, e -R^c, em que cada R^a e R^b é independentemente selecionado de hidrogênio, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ hidroxialquila e C₁₋₄ haloalquila, R^c

é selecionado de C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ hidroxialquila e C₁₋₄ haloalquila; R^{5a} e R^{5b} são, cada um, membros independentemente selecionados do grupo que consiste em H, halogênio, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alcóxi e CN; R^{6a} e R^{6b} são, cada um, membros independentemente selecionados do grupo que consiste em H, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ hidroxialquila e C₁₋₄ haloalquila; ou, opcionalmente, R^{6a} e R^{6b} são considerados em conjunto para formar oxo (=O); X é CH ou N; ou quaisquer sais, solvatos, hidratos, N-óxidos, tautômeros ou rotâmeros dos mesmos.

[00056] Modalidades selecionadas são aquelas em que (1) R¹ é selecionado de H, Cl e CH₃; ou (2) R² é H; ou (3) R^{3a} é etila ou isopropila; ou (4a) R^{3b} é H; ou (4b) R^{3b} é D; ou (5) X é CH; ou (6) cada um de R^{5a} e R^{5b} é independentemente selecionado de H, Cl e F; ou (7) cada um de R^{6a} e R^{6b} é independentemente selecionado de H e C₁₋₄ alquila; ou (8) R⁴ é C₁₋₈ alquila, opcionalmente substituída por -halogênio, -CN, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -C(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)₂R^c, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -OR^a, -S(O)₂NR^aR^b, e -NR^aS(O)₂R^b. Combinações de duas ou mais, três ou mais, quatro ou mais, ou cinco ou mais das modalidades (1) a (8) são também contempladas como modalidades adicionalmente selecionadas.

[00057] Em modalidades adicionalmente selecionadas, compostos são providos tendo a fórmula (Ia):



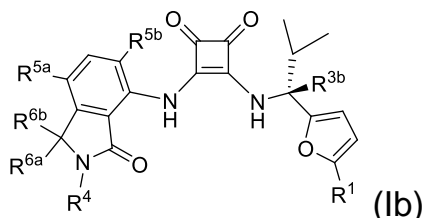
em que R¹ é selecionado do grupo que consiste em Cl e CH₃; R^{3b} é selecionado do grupo que consiste em H e D; R⁴ é um membro selecionado do grupo que consiste em H e C₁₋₈ alquila, em que o C₁₋₈ alquila é opcionalmente substituída por -CONR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)₂R^c, -NR^aR^b, ou -OR^a, em que cada R^a e R^b é indepen-

dentemente selecionado de hidrogênio, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ hidroxialquila e C₁₋₄ haloalquila, e R^c é selecionado de C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ hidroxialquila e C₁₋₄ haloalquila; R^{5a} e R^{5b} são, cada um, membros independentemente selecionados do grupo que consiste em H, F, Cl e CH₃; R^{6a} e R^{6b} são, cada um, membros independentemente selecionados do grupo que consiste em H, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ hidroxialquila e C₁₋₄ haloalquila; ou, opcionalmente, R^{6a} e R^{6b} são considerados em conjunto para formar oxo (=O); ou quaisquer sais, solvatos, hidratos, N-óxidos ou rotâmeros dos mesmos.

[00058] Dentro da fórmula (Ia), modalidades adicionalmente selecionadas são aquelas em que R^{3b} é H; R⁴ é H ou CH₃; R^{5a} é H, F ou Cl; R^{5b} é H, F, Cl; R^{6a} e R^{6b} são independentemente selecionados do grupo que consiste em H e CH₃, ou são considerados em conjunto para formar oxo (=O).

[00059] Dentro da fórmula (Ia), ainda outras modalidades selecionadas são aquelas em que R^{3b} é D; R⁴ é H ou CH₃; R^{5a} é H, F ou Cl; R^{5b} é H, F, Cl; R^{6a} e R^{6b} são independentemente selecionados do grupo que consiste em H e CH₃, ou são considerados em conjunto para formar oxo (=O).

[00060] Em outras modalidades selecionadas, compostos são providos tendo a fórmula (Ib):



em que R¹ é selecionado do grupo que consiste em Cl e CH₃; R^{3b} é selecionado do grupo que consiste em H e D; R⁴ é um membro selecionado do grupo que consiste em H e C₁₋₈ alquila, em que o C₁₋₈ alquila é opcionalmente substituída por -CONR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)₂R^c, -NR^aR^b, ou -OR^a, em que cada R^a e R^b é indepen-

dentemente selecionado de hidrogênio, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ hidroxialquila e C₁₋₄ haloalquila, e R^c é selecionado de C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ hidroxialquila e C₁₋₄ haloalquila; R^{5a} e R^{5b} são, cada um, membros independentemente selecionados do grupo que consiste em H, F, Cl e CH₃; R^{6a} e R^{6b} são, cada um, membros independentemente selecionados do grupo que consiste em H, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ hidroxialquila e C₁₋₄ haloalquila; ou, opcionalmente, R^{6a} e R^{6b} são considerados em conjunto para formar oxo (=O); ou quaisquer sais, solvatos, hidratos, N-óxidos ou rotâmeros dos mesmos.

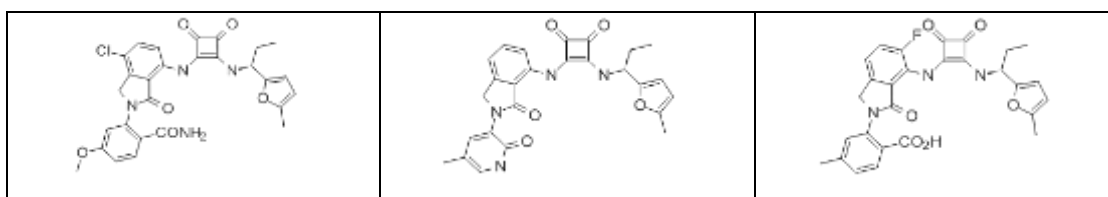
[00061] Dentro da fórmula (Ib), modalidades adicionalmente selecionadas são aquelas em que R^{3b} é H; R⁴ é H ou CH₃; R^{5a} é H, F ou Cl; R^{5b} é H, F, Cl; R^{6a} e R^{6b} são independentemente selecionados do grupo que consiste em H e CH₃, ou são considerados em conjunto para formar oxo (=O).

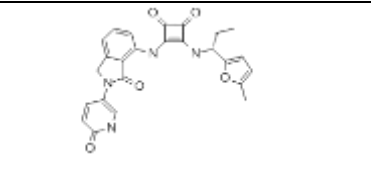
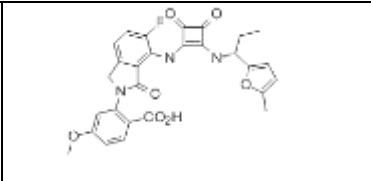
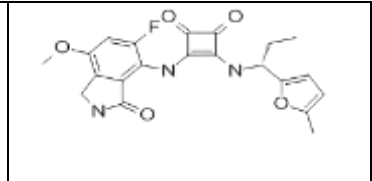
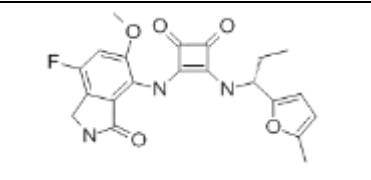
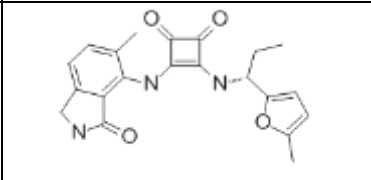
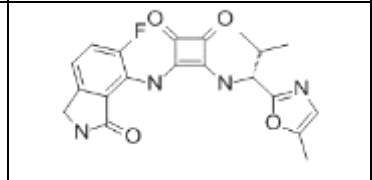
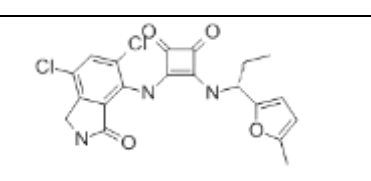
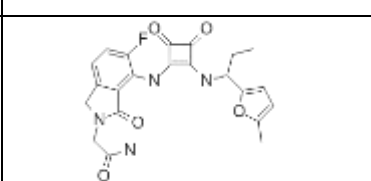
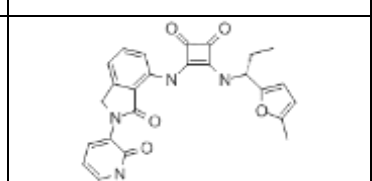
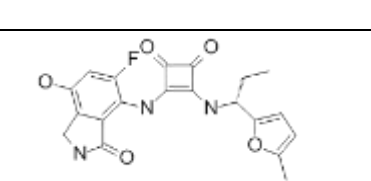
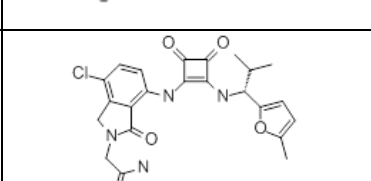
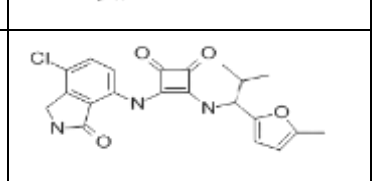
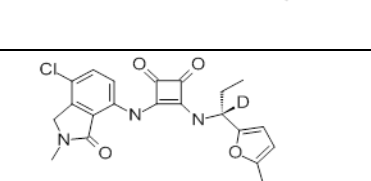
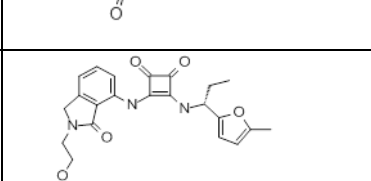
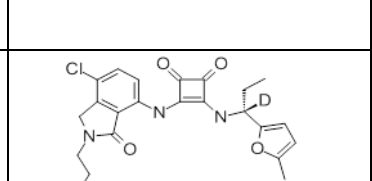
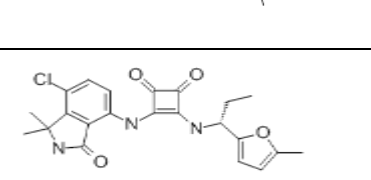
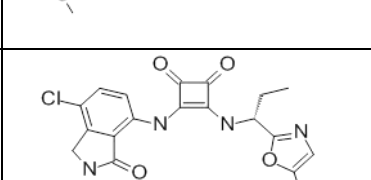
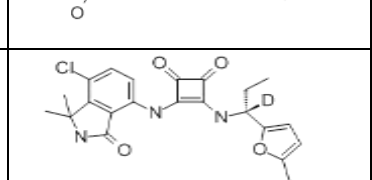
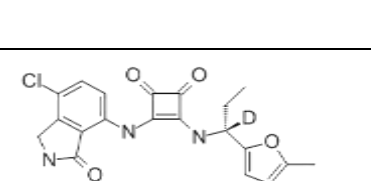
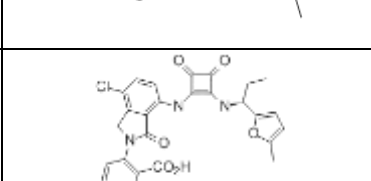
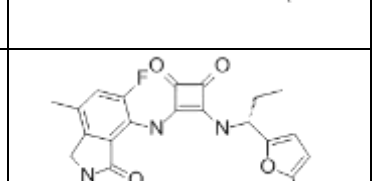
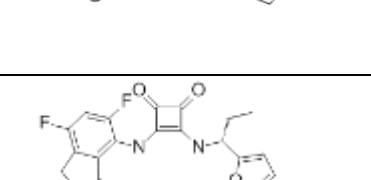
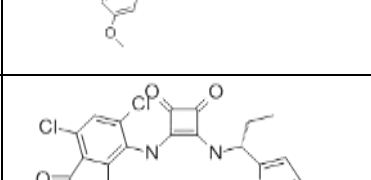
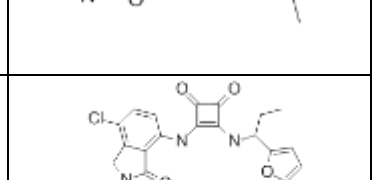
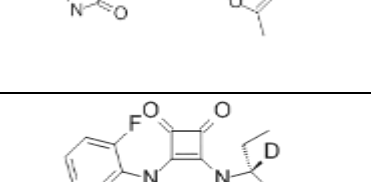
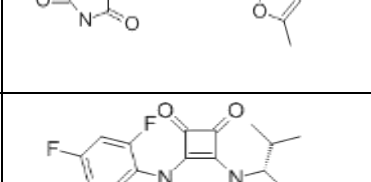
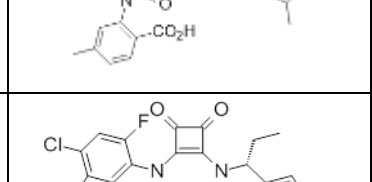
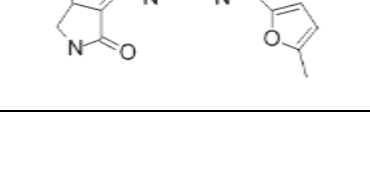
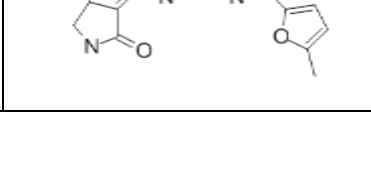
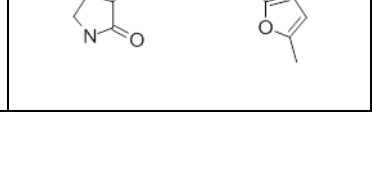
[00062] Dentro da fórmula (Ib), ainda outras modalidades selecionadas são aquelas em que R^{3b} é D; R⁴ é H ou CH₃; R^{5a} é H, F ou Cl; R^{5b} é H, F, Cl; R^{6a} e R^{6b} são independentemente selecionados do grupo que consiste em H e CH₃, ou são considerados em conjunto para formar oxo (=O).

[00063] Em outro grupo selecionado de modalidades, o composto é selecionado daqueles providos nos exemplos abaixo ou na Tabela 1.

[00064] Em cada uma das modalidades selecionadas, os compostos observados podem estar presentes em um sal farmacêuticamente aceitável ou forma de hidrato.

[00065] Em algumas modalidades, um composto ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo é provido selecionado do grupo que consiste em:



[00066] Ainda, para aqueles compostos mostrados acima sem este-
reoquímica, a presente invenção também se refere a formas quirais de

cada um dos compostos, bem como formas enantiomericamente enriquecidas dos compostos observados. Formas enantiomericamente enriquecidas podem ser preparadas usando cromatografia quiral de acordo com métodos bem conhecidos praticados na técnica ou, por exemplo, por resolução quiral com uma forma de sal quiral. Em algumas modalidades, o excesso enantiomérico de uma forma enantiomericamente enriquecida é pelo menos 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60% ou mais. Em ainda outras modalidades, uma forma enantiomericamente enriquecida é provida a qual é pelo menos 70%, 80%, 90%, 95%, ou mais.

Preparação de Compostos

[00067] Determinados compostos da invenção podem ser preparados seguindo a metodologia descrita na seção de Exemplos deste documento. Além disso, as sínteses de determinados compostos intermediários são úteis na preparação de compostos da invenção também são descritas.

B. Composições

[00068] Além dos compostos providos acima, composições para modular a atividade de CXCR2 em humanos e animais conterão tipicamente um veículo ou diluente farmacêutico.

[00069] O termo "composição", como usado neste documento, pretende abranger um produto que compreende os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, bem como qualquer produto que resulte, direta ou indiretamente, da combinação dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas. Por "farmaceuticamente aceitável", entende-se que o veículo, diluente ou excipiente deve ser compatível com os demais ingredientes da formulação e não prejudiciais ao seu receptor.

[00070] As composições farmacêuticas para administração dos compostos da presente invenção podem ser convenientemente apre-

sentadas em forma de dosagem unitária e podem ser preparadas por quaisquer métodos bem conhecidos na técnica de farmácia e administração de fármacos. Todos os métodos incluem a etapa de associar o ingrediente ativo com o veículo que constitui um ou mais ingredientes acessórios. Em geral, as composições farmacêuticas são preparadas associando uniforme e intimamente o ingrediente ativo com um veículo líquido ou um veículo sólido finamente dividido ou, então, se necessário, moldando o produto na formulação desejada. Na composição farmacêutica, o composto de objeto ativo é incluído em uma quantidade suficiente para produzir o efeito desejado sobre o processo ou condição de doenças.

[00071] As composições farmacêuticas contendo o ingrediente ativo podem ser em uma forma adequada para uso oral, por exemplo, como comprimidos, trociscos, losangos, suspensões aquosas ou oleosas, grânulos ou pós dispersíveis, emulsões e autoemulsões como descrito no Pedido de Patente dos EUA 2002-0012680, cápsulas duras ou macias, xaropes, elixires, soluções, emplastro bucal, gel oral, goma de mascar, comprimidos mastigáveis, pó efervescente e comprimidos efervescentes. As composições destinadas a uso oral podem ser preparadas de acordo com qualquer método conhecido na técnica para a fabricação de composições farmacêuticas e tais composições podem conter um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em agentes adoçantes, agentes aromatizantes, agentes corantes, antioxidantes e agentes conservantes a fim de prover preparações farmacêuticamente elegantes e palatáveis. Os comprimidos contêm o ingrediente ativo em mistura com excipientes não tóxicos farmacêuticamente aceitáveis que são adequados para a fabricação de comprimidos. Esses excipientes podem ser, por exemplo, diluentes inertes, tais como celulose, dióxido de silício, óxido de alumínio, carbonato de cálcio, carbonato de sódio, glicose, manitol, sorbitol, lactose, fosfato de cálcio

ou fosfato de sódio; agentes de granulação e desintegrantes, por exemplo, amido de milho ou ácido algínico; agentes aglutinantes, por exemplo PVP, celulose, PEG, amido, gelatina ou acácia, e agentes lubrificantes, por exemplo, estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco. Os comprimidos podem ser não revestidos ou revestidos, entericamente ou de outra forma, por técnicas conhecidas por retardar a desintegração e absorção no trato gastrintestinal e, assim, proporcionar uma ação sustentada por um período mais longo. Por exemplo, um material de retardamento, tal como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila, pode ser empregado. Eles também podem ser revestidos pelas técnicas descritas nas Patentes dos EUA N^{os}. 4.256.108; 4.166.452; e 4.265.874 para formar comprimidos terapêuticos osmóticos para liberação controlada.

[00072] As formulações para uso oral também podem ser apresentadas como cápsulas de gelatina dura em que o ingrediente ativo é misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caulim, ou como cápsulas de gelatina macias, em que o ingrediente ativo é misturado com água ou um meio de óleo, por exemplo, óleo de amendoim, parafina líquida ou óleo de oliva. Além disso, as emulsões podem ser preparadas com um ingrediente não miscível em água, tal como óleo, e estabilizadas com tensoativos, tais como monodiglicerídeos, ésteres de PEG e semelhantes.

[00073] As suspensões aquosas contêm os materiais ativos em mistura com excipientes adequados para a fabricação de suspensões aquosas. Tais excipientes são agentes de suspensão, por exemplo, carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, alginato de sódio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto e goma acácia; agentes dispersantes ou umectantes podem ser um fosfatídeo de ocorrência natural, por exemplo, lecitina, ou produtos de condensação de um óxido de alquilenos com ácidos graxos, por exemplo, estearato

de polioxietileno, ou produtos de condensação de óxido de etileno com álcoois alifáticos de cadeia longa, por exemplo, heptadecaetilenoxice-tanol, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e um hexitol, tal como mono-oleato de polioxietileno sorbitol, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos de hexitol, por exemplo, monooleato de polietileno sorbitano. As sus-pensões aquosas podem também conter um ou mais conservantes, por exemplo, etila, ou n-propila, p-hidroxibenzoato, um ou mais agen-tes corantes, um ou mais agentes aromatizantes, e um ou mais agen-tes adoçantes, tais como sacarose ou sacarina.

[00074] As suspensões oleosas podem ser formuladas por suspen-são do ingrediente ativo em um óleo vegetal, por exemplo, óleo de amendoim, óleo de oliva ou óleo de gergelim ou óleo de coco, ou em um óleo mineral, tal como parafina líquida. As suspensões oleosas po-dem conter um agente espessante, por exemplo, cera de abelha, para-fina sólida ou álcool cetílico. Agentes adoçantes, tais como aqueles estabelecidos acima, e agentes aromatizantes podem ser adicionados para prover uma preparação oral palatável. Essas composições po-dem ser conservadas pela adição de um antioxidante, tal como ácido ascórbico.

[00075] Os grânulos e pós dispersíveis adequados para a prepara-ção de uma suspensão aquosa pela adição de água proveem o ingre-diente ativo em mistura com um agente dispersante ou umectante, agente de suspensão e um ou mais conservantes. Agentes de disper-são ou umectantes e agentes de suspensão adequados são exemplifi-cados pelos já mencionados acima. Excipientes adicionais, por exem-plo, agentes adoçantes, aromatizantes e corantes, podem também es-tar presentes.

[00076] As composições farmacêuticas da invenção podem também

estar na forma de emulsões óleo-em-água. A fase oleosa pode ser um óleo vegetal, por exemplo, óleo de oliva ou óleo de amendoim, ou um óleo mineral, por exemplo, parafina líquida ou suas misturas. Agentes emulsificantes adequados podem ser: gomas de ocorrência natural, por exemplo, goma acácia ou goma tragacanto, fosfatídeos de ocorrência natural, por exemplo, soja, lecitina e ésteres ou ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos de hexitol, por exemplo, mono-oleato de sorbitano e produtos de condensação dos referidos ésteres parciais com óxido de etileno, por exemplo, mono-oleato de polioxietileno sorbitano. As emulsões também podem conter agentes adoçantes e aromatizantes.

[00077] Os xaropes e elixires podem ser formulados com agentes adoçantes, por exemplo, glicerol, propilenoglicol, sorbitol ou sacarose. Tais formulações também podem conter um demulcente, um conservante e agentes corantes. As soluções orais podem ser preparadas em combinação com, por exemplo, ciclodextrina, PEG e tensoativos.

[00078] As composições farmacêuticas podem estar na forma de uma suspensão aquosa ou oleosa estéril injetável. Esta suspensão pode ser formulada de acordo com a técnica conhecida utilizando os agentes dispersantes ou umectantes e agentes de suspensão adequados que foram mencionados acima. A preparação injetável estéril pode também ser uma solução ou suspensão estéril injetável em um diluente ou solvente não tóxico parenteralmente aceitável, por exemplo, como uma solução em 1,3-butano diol. Dentre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão água, solução de Ringer e solução isotônica de cloreto de sódio. Além disso, óleos estéreis e fixos são convencionalmente empregados como um solvente ou meio de suspensão. Para este efeito, qualquer óleo fixo brando pode ser empregado incluindo mono ou diglicerídeos sintéticos. Além disso, ácidos graxos, tais como ácido oleico, são usados na preparação de

injetáveis.

[00079] Os compostos providos neste documento podem também ser administrados na forma de supositórios para administração retal da fármaco. Estas composições podem ser preparadas misturando a fármaco com um excipiente não irritante adequado que é sólido a temperaturas normais, mas líquido à temperatura retal e, portanto, se fundirá no reto para liberar a fármaco. Tais materiais incluem manteiga de cacau e polietilenoglicóis. Além disso, os compostos podem ser administrados através de entrega ocular por meio de soluções ou pomadas. Ainda, a entrega transdérmica dos referidos compostos pode ser realizada por meio de adesivos iontoforéticos e semelhantes. Para uso tópico, cremes, pomadas, geleias, soluções ou suspensões etc. contendo os compostos providos neste documento são empregados. Como usado neste documento, a aplicação tópica também se destina a incluir o uso de enxaguatórios bucais e gargarejos.

[00080] Os compostos da presente invenção podem também ser acoplados a um veículo que é um polímero adequado como veículos de fármaco alvo. Tais polímeros podem incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, poli-hidróxi-propil-metacrilamida-fenol, poli-hidroxietil-aspartamida-fenol ou polietileno-óxido-polilisina substituído por resíduos de palmitoila. Além disso, os compostos da invenção podem ser acoplados a um veículo que é uma classe de polímeros biodegradáveis úteis para alcançar a liberação controlada de um fármaco, por exemplo, ácido polilático, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido polilático e poliglicólico, poliepsilon caprolactona, ácido poli-hidroxi butírico, poliortoésteres, poliacetais, polidi-hidropiranos, poliacrilacrilatos e copolímeros em bloco reticulados ou anfipáticos de hidrogéis. Polímeros e matrizes de polímeros semipermeáveis podem ser formados em artigos moldados, tais como válvulas, stents, tubos, próteses e semelhantes.

[00081] Uma composição farmacêutica compreendendo um composto da presente invenção é provido. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica ainda compreende um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Em algumas modalidades, o um ou mais agentes terapêuticos adicionais são selecionados do grupo que consiste em uma quimioterapia citotóxica, vacinas antitumor ou anticâncer, terapias anti-imunocitocinas, terapias de imunocitocinas, receptores de célula T de receptor de antígeno quimérico (CAR), terapia de transferência genética e inibidores de pontos de controle. Em algumas modalidades, o um ou mais agentes terapêuticos adicionais são selecionados do grupo que consiste em: fármacos que bloqueiam a atividade de CTLA-4 (CD152), PD-1 (CD279), PDL-1 (CD274), TIM-3, LAG-3 (CD223), VISTA, KIR, NKG2A, BTLA, PD-1H, TIGIT, CD96, 4-1BB (CD137), 4-1BBL (CD137L), GARP, CSF-1R, A2AR, CD73, CD47, triptofano 2,3-dioxigenase (TDO) ou indoleamina 2,3 dioxigenase (IDO), e agonistas de OX40, GITR, 4-1BB, ICOS, STING ou CD40.

C. Métodos de Uso

[00082] Apesar de não se desejar ser ligado por qualquer teoria em particular, considera-se que os compostos e as composições providos neste documento proveem um efeito terapêutico por inibição do receptor de CXCR2. Portanto, os compostos e as composições providos neste documento podem ser utilizados no tratamento ou prevenção de doenças ou distúrbios em um mamífero, em que a inibição do receptor de CXCR2 proporcionaria um efeito terapêutico.

[00083] Outro aspecto da invenção é o uso de um composto, conforme provido neste documento, e/ou o sal farmaceuticamente aceitável e/ou um pró-fármaco deste sozinho ou em combinação com outros medicamentos ou ingredientes ativos como para produzir um medicamento para o tratamento ou profilaxia de uma doença mediada por quimiocina, em que a quimiocina se liga a um receptor de CXCR2.

[00084] Nesse sentido, são providos neste documento métodos direcionados ao uso de um composto de fórmula I e/ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou um pró-fármaco deste sozinho ou em combinação com outros medicamentos ou ingredientes ativos como para a produção de um medicamento para o tratamento ou profilaxia da artrite reumatóide, síndrome pulmonar obstrutiva crônica, síndrome do desconforto respiratório do adulto ou aguda, asma, aterosclerose, lesão por isquemia/reperfusão renal ou miocárdica, lesão por isquemia/reperfusão de membro periférico, doença inflamatória intestinal, colite ulcerativa, doença de Crohn, síndrome de aspiração de mecônio, dermatite atópica, fibrose cística, psoríase, artrite psoriática, esclerose múltipla, angiogênese, reestenose, osteoartrite, osteoporose, choque séptico, choque endotóxico, sepse gram-negativa, síndrome do choque tóxico, acidente vascular cerebral, glomerulonefrite, trombose, reação enxerto vs. Hospedeiro, rejeições de aloenxerto, lesão por reperfusão de transplante, rejeição precoce de transplante, inflamação aguda, doença de Alzheimer, malária, vírus respiratórios, herpes-vírus, vírus da hepatite, HIV, vírus associados a sarcoma de Kaposi, meningite, gengivite, encefalite por herpes, vasculite do CNS, lesão cerebral traumática, lesão por isquemia/reperfusão cerebral, enxaqueca, tumores do CNS, hemorragia subaracnoide, trauma pós-cirúrgico, pneumonite intersticial, hipersensibilidade, artrite induzida por cristais, pancreatite aguda e crônica, lesão por isquemia/reperfusão hepática, hepatite alcoólica aguda, enterocolite necrosante, sinusite crônica, uveíte, polimiosite, vasculite, acne, úlceras gástricas e duodenais, lesão por isquemia/reperfusão intestinal, doença celíaca, esofagite, glossite, rinite, obstrução das vias aéreas, hiperresponsividade das vias aéreas, bronquiolite, bronquiolite obliterante, bronquiolite obliterante com pneumonia em organização, bronquiectasia, bronquite crônica, cor pulmonae, dispneia, enfisema, hipercapnia, hiperinflação, inflamações

induzidas por hiperóxia, hipoxemia, hipóxia, lesão pulmonar por isquemia/reperfusão, fibrose pulmonar, hipertensão pulmonar, hipertrofia ventricular direita, peritonite associada à diálise peritoneal ambulatorial contínua, erliquiose granulocítica, sarcoidose, doença das vias aéreas pequenas, incompatibilidade de ventilação-perfusão, sibilos, resfriados, gota, doença hepática alcoólica, lúpus, terapia de queimadura, periodontite, trabalho de parto prematuro, tosse, prurido, disfunção de múltiplos órgãos, trauma, entorses, contusões, liberação de células-tronco hematopoiéticas indesejadas, doença ocular angiogênica, inflamação ocular, retinopatia ou prematuridade, retinopatia diabética, degeneração macular com o tipo úmido preferido e neovascularização corneal, angiogênese tumoral, câncer e metástase.

[00085] Em particular, a invenção refere-se ainda ao uso de um composto de fórmula I e/ou um sal farmaceuticamente aceitável e/ou um pró-fármaco deste sozinho ou em combinação com outros medicamentos ou ingredientes ativos para produzir um medicamento para o tratamento ou profilaxia de doenças inflamatórias crônicas e agudas, tais como aterosclerose, lesões por isquemia/reperfusão, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma e artrite reumatoide, doenças mediadas por quimiocina (como, mas sem limitação, IL-8, GRO- α , GRO- β , GRO- γ , NAP-2, ENA-78 ou GCP-2) que incluem síndrome do desconforto respiratório do adulto, doença inflamatória intestinal, colite ulcerativa, doença de Crohn, dermatite atópica, fibrose cística, psoríase, dermatite, esclerose múltipla, angiogênese, reestenose, osteoartrite, choque séptico, choque endotóxico, sepse gram-negativa, síndrome do choque tóxico, acidente vascular cerebral, glomerulonefrite, trombose, reação de enxerto versus hospedeiro, rejeições do aloenxerto, doença de Alzheimer, malária, infecções virais, lesão cerebral traumática, fibrose pulmonar e câncer.

[00086] Em algumas modalidades, os compostos e composições da

invenção são administrados a um indivíduo tendo câncer. Em algumas cases, inibidores de CXCR2 são administrados para tratar o câncer, por exemplo, carcinomas, gliomas, mesoteliomas, melanomas, linfomas, leucemias (incluindo leucemias linfocíticas agudas), adenocarcinomas, câncer de mama, câncer de ovário, câncer do colo do útero, glioblastoma, leucemia, linfoma, câncer de próstata e linfoma de Burkitt, câncer de cabeça e pescoço, câncer de cólon, câncer colorretal, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de pulmão de células pequenas, câncer de esôfago, câncer de estômago, câncer pancreático, câncer hepatobiliar, câncer de bexiga, câncer do intestino delgado, câncer retal, câncer dos rins, câncer renal, câncer de bexiga, câncer de próstata, câncer de pênis, câncer uretral, câncer testicular, câncer do colo do útero, câncer vaginal, câncer uterino, câncer de ovário, câncer de tireoide, câncer de paratireóide, câncer adrenal, câncer endócrino pancreático, câncer carcinoide, câncer ósseo, câncer de pele, retinoblastomas, linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin (ver *Cancer: Principles And Practice* (DeVita, VT *et al.* eds 1997) para cânceres adicionais); bem como disfunção neuronal e cerebral, tal como doença de Alzheimer, esclerose múltipla e doenças desmielinizantes; distúrbios hipertensivos, tais como hipertensão arterial pulmonar; disfunção dos rins; disfunção renal; artrite reumatoide; rejeição de aloenxerto; aterosclerose (e níveis elevados de colesterol); asma; glomerulonefrite; dermatite de contato; doença inflamatória intestinal; colite; psoríase; lesão por reperfusão; bem como outros distúrbios e doenças descritos neste documento. Em algumas modalidades, o indivíduo não apresenta sarcoma de Kaposi, doença multicêntrica de Castleman ou linfoma de efusão primária associado a AIDS.

[00087] Em algumas modalidades, um método de tratamento de uma condição ou doença mediada por CXCR2 em um indivíduo em necessidade deste é provido, o referido método compreendendo ad-

ministrar uma quantidade eficaz de um composto da presente invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição farmacêutica da presente invenção ao referido indivíduo. Em algumas modalidades, a doença mediada por CXCR2 é um distúrbio inflamatório agudo ou crônico. Em algumas modalidades, o distúrbio inflamatório agudo ou crônico mediado por CXCR2 é selecionado do grupo que consiste em psoríase, artrite reumatoide, doença pulmonar fibrótica induzida por radiação, dermatite bolhosa autoimune (AIBD), doença pulmonar obstrutiva crônica e inflamação das vias aéreas induzida por ozônio.

[00088] Em algumas modalidades, um composto da presente invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é usado para tratar câncer sozinho ou em combinação com uma ou mais outras terapias anticâncer. Em algumas modalidades, um composto da presente invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é usado para tratar câncer em combinação com um ou mais de uma quimioterapia citotóxica, uma vacina anticâncer, vacinas antitumor, uma terapia anti-imunocitocina ou de imunocitocina, e receptores de célula T de receptor de antígeno quimérico (CAR), terapia de transferência genética. Em algumas modalidades, um composto da presente invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é usado para tratar câncer em combinação com um ou mais inibidores de ponto de controle. Em algumas modalidades, um composto da presente invenção é usado para tratar câncer em combinação com uma ou mais de uma terapia anticâncer selecionada do grupo que consiste em fármacos que bloqueiam a atividade de CTLA-4 (CD152), PD-1 (CD279), PDL-1 (CD274), TIM-3, LAG-3 (CD223), VISTA, KIR, NKG2A, BTLA, PD-1H, TIGIT, CD96, 4-1BB (CD137), 4-1BBL (CD137L), GARP, CSF-1R, A2AR, CD73, CD47, triptofano 2,3-dioxigenase (TDO) ou indoleamina 2,3 dioxigenase (IDO), e agonistas de OX40, GITR, 4-1BB,

ICOS, STING ou CD40.

[00089] Em algumas modalidades, os compostos da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável e/ou um pró-fármaco destes, ou composições da invenção são administradas para tratar melanoma, glioblastoma, tumor esofágico, carcinoma de nasofaringe, melanoma uveal, linfoma, linfoma linfocítico, linfoma primário do CNS, linfoma de células T, linfoma difuso de grandes células B, linfoma de grandes células B mediastinal primário, câncer de próstata, câncer de próstata resistente à castração, leucemia mielocítica crônica, fibrossarcoma de sarcoma de Kaposi, lipossarcoma, condrossarcoma, sarcoma osteogênico, angiossarcoma, linfangiossarcoma, sinovióma, meningioma, leiomiossarcoma, rabiomiossarcoma, sarcoma de tecido mole, sarcoma, sepse, tumor biliar, carcinoma de células basais, neoplasia do timo, câncer da glândula tireoide, câncer da glândula paratireoide, câncer uterino, câncer da glândula adrenal, infecção hepática, carcinoma de células de Merkel, tumor de nervo, linfoma centro-folicular, câncer de cólon, doença de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin, leucemia, leucemias crônicas ou agudas incluindo leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crônica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crônica, mieloma múltiplo, tumor de ovário, síndrome mielodisplásica, melanoma maligno cutâneo ou intraocular, carcinoma de células renais, câncer de pulmão de células pequenas, câncer de pulmão, mesotelioma, câncer de mama, câncer de pulmão de células não pequenas escamosas (SCLC), NSCLC não escamoso, câncer colorretal, câncer de ovário, câncer gástrico, carcinoma hepatocelular, carcinoma pancreático, câncer pancreático, adenocarcinoma ductal pancreático, carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço, câncer de cabeça ou pescoço, trato gastrointestinal, câncer de estômago, câncer ósseo, câncer de pele, câncer retal, câncer da região anal, câncer testicular, carcinoma das trompas de Falópio, carcinoma do endométrio, carci-

noma do colo do útero, carcinoma da vagina, carcinoma da vulva, câncer de esôfago, câncer do intestino delgado, câncer do sistema endócrino, câncer de uretra, câncer de pênis, câncer de bexiga, câncer de rim, câncer da uretra, carcinoma da pelve renal, neoplasia do sistema nervoso central (CNS), angiogênese tumoral, tumor do eixo vertebral, glioma do tronco cerebral, adenoma pituitário, câncer epidermoide, abestose, carcinoma, adenocarcinoma, carcinoma papilar, cistoadenocarcinoma, carcinoma broncogênico, carcinoma de células renais, carcinoma de células transicionais, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionário, tumor de wilm, adenoma pleomórfico, papiloma de células hepáticas, adenoma tubular renal, cistadenoma, papiloma, adenoma, leiomioma, rabdomioma, hemangioma, linfangioma, osteoma, condroma, lipoma e/ou fibroma.

[00090] Outros distúrbios envolvendo angiogese problemática ou indesejada incluem artrite reumatoide; psoríase; doenças angiogênicas oculares, por exemplo, retinopatia diabética, retinopatia da prematuridade, degeneração macular, rejeio de enxerto da córnea, glaucoma neovascular, fibroplasia retrolental, rubeose; Síndrome de Osler-Webber; angiogênese miocárdica; neovascularização de placa; telangiectasia; articulações hemofílicas; angiofibroma; doença de estimulação excessiva ou anormal de células endoteliais, incluindo adesões intestinais, doença de Crohn, doenças da pele, tais como psoríase, eczema e esclerodermia, diabetes, retinopatia diabética, retinopatia de prematuridade, degeneração macular relacionada à idade, aterosclerose, esclerodermia, granulação de ferida e cicatrizes hipertróficas, isto é, queloides, e doenças que têm angiogênese como uma consequência patológica, tais como doença da arranhadura do gato e úlceras (*Helicobacter pylori*), também podem ser tratadas com anticorpos da invenção. Inibidores angiogênicos podem ser usados para prevenir ou inibir adesões, especialmente adesões intraperitoneais ou pélvicas,

como aquelas que resultam após cirurgia aberta ou laparoscópica, e contrações vaginais. Outras condições que devem ser tratadas benéficamente usando os inibidores de angiogênese incluem prevenção da cicatrização após transplante, cirrose hepática, fibrose pulmonar após síndrome do desconforto respiratório agudo ou outra fibrose pulmonar do recém-nascido, implante de prótese temporária e adesões após cirurgia entre o cérebro e a dura. Endometriose, polipose, hipertrofia cardíaca, bem como obesidade, podem também ser tratadas por inibição de angiogênese. Esses distúrbios podem envolver aumentos de tamanho ou crescimento de outros tipos de tecidos normais, tais como miomas uterinos, hipertrofia prostática e amiloidose. Os compostos e composições providos neste documento podem ser utilizados profilaticamente ou terapeuticamente para quaisquer distúrbios ou doenças descritas neste documento.

[00091] Em algumas modalidades, os compostos da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável e/ou um pró-fármaco deste, ou composições da invenção são administrados para tratar cistite, diabetes insulino-dependente, rejeição de transplante de células de ilhotas; rejeição de transplante renal; rejeição de transplante de fígado; rejeição de transplante pulmonar, COPD ou gripe.

Métodos de Tratamento de Câncer

[00092] Mais especificamente, a presente invenção também fornece um método de tratamento de câncer. Um método preferido de tratamento de câncer inclui administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais dos compostos mencionados acima (ou sais destes) a um paciente com câncer por um tempo suficiente para tratar o câncer.

[00093] Para o tratamento, as composições fornecidas neste documento podem ser administradas por via oral, parenteral (por exemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, injeção intracisternal

ou infusão, injeção subcutânea ou implante), por spray de inalação, por via nasal, vaginal, retal, sublingual, ou rotas tópicas de administração e podem ser formuladas, sozinhas ou em combinação, em formulações de dosagem unitária adequadas contendo portadores, adjuvantes e veículos não tóxicos convencionais farmacologicamente aceitáveis para cada rota de administração.

[00094] Em algumas modalidades, os inibidores seletivos de CXCR2 providos neste documento podem ser administrados em combinação com outros agentes terapêuticos apropriados, incluindo, por exemplo, agentes quimioterápicos, radiação etc. É entendido que tal administração pode ser anterior, subsequente ou em uníssono com o segundo agente terapêutico, de tal forma que os efeitos terapêuticos do segundo agente são reforçados quando comparados com a administração do segundo agente na ausência do inibidor de CXCR2. A seleção dos agentes apropriados para utilização em terapia de combinação pode ser feita por um versado na técnica, de acordo com os princípios farmacêuticos convencionais. A combinação de agentes terapêuticos pode atuar sinergicamente para efetuar o tratamento ou prevenção dos vários distúrbios, tais como, por exemplo, câncer, feridas, disfunção renal, disfunção cerebral ou disfunção neuronal. Com essa abordagem, pode-se alcançar eficácia terapêutica com dosagens menores de cada agente, reduzindo assim o potencial de efeitos colaterais adversos.

[00095] Além de primatas, tais como seres humanos, uma variedade de outros mamíferos pode ser tratada de acordo com o método provido neste documento. Por exemplo, mamíferos incluindo, mas sem limitação, vacas, ovelhas, cabras, cavalos, cães, gatos, porquinhos-da-índia, ratos ou outras espécies de bovinos, ovinos, equinos, caninos, felinos, roedores ou murinos podem ser tratados. Entretanto, o método também pode ser praticado em outras espécies, tais como as aves

(por exemplo, galinhas).

[00096] Ensaios padrão *in vivo* demonstrando que as composições providas neste documento são úteis para o tratamento de câncer incluem aqueles descritos em Bertolini, F., *et al.*, *Endostatin, an antiangiogenic drug, induces tumor stabilization after chemotherapy or anti-CD20 therapy in a NOD/SCID mouse model of human high-grade non-Hodgkin lymphoma*. Blood, No. 1, Vol. 96, pp. 282-87 (1º de julho de 2000); Pengnian, L., *Antiangiogenic gene therapy targeting the endothelium-specific receptor tyrosine kinase Tie2*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 95, pp. 8829-34 (July 1998); e Pulaski, B. *Cooperativity of Staphylococcal aureus Enterotoxin B Superantigen, Major Histocompatibility Complex Class II, e CD80 for Immunotherapy of Advanced Spontaneous Metastases in a Clinically Relevant Postoperative Mouse Breast Cancer Model*. Cancer Research, Vol. 60, pp. 2710-15 (15 de maio de 2000).

[00097] No tratamento ou prevenção de condições que requerem modulação de receptor de quimiocina, um nível de dosagem adequado será geralmente cerca de 0,001 a 100 mg por kg de peso corporal do paciente por dia, que podem ser administrados em doses únicas ou múltiplas. Preferencialmente, o nível de dosagem será cerca de 0,01 a cerca de 25 mg/kg por dia; mais preferencialmente, cerca de 0,05 a cerca de 10 mg/kg por dia. Um nível de dosagem adequado podem ser cerca de 0,01 a 25 mg/kg por dia, cerca de 0,05 a 10 mg/kg por dia, ou cerca de 0,1 a 5 mg/kg por dia. Dentro deste intervalo de dosagem, podem ser 0,005 a 0,05, 0,05 a 0,5 ou 0,5 a 5,0 mg/kg por dia. Para administração oral, as composições são preferencialmente providas na forma de comprimidos contendo 1,0 a 1000 miligramas do ingrediente ativo, particularmente, 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0 e 1000,0 miligramas do ingrediente ativo para o ajuste sintomá-

tico da dosagem ao paciente a ser tratado. Os compostos podem ser administrados em um regime de 1 a 4 vezes por dia, preferencialmente, uma ou duas vezes por dia.

[00098] Será compreendido, no entanto, que o nível de dosagem específico e a frequência de dosagem para qualquer paciente particular podem variar e dependerão de uma variedade de fatores, incluindo a atividade do composto específico empregado, da estabilidade metabólica e comprimento de ação daquele composto, da idade, do peso corporal, das características hereditárias, da saúde geral, do sexo e da dieta do indivíduo, bem como do modo e tempo de administração, da taxa de excreção, da combinação de fármacos e da gravidade da condição particular do indivíduo em tratamento.

[00099] Os compostos e composições providos neste documento podem ser combinados com outros compostos e composições tendo utilidades relacionadas para prevenir e tratar câncer e doenças ou condições associadas à sinalização de CXCR2. Tais outros fármacos podem ser administrados, por uma rota e em uma quantidade comumente utilizada, concomitantemente ou sequencialmente, com um composto ou composição provida neste documento. Quando um composto ou composição provida neste documento é utilizada simultaneamente com um ou mais outros fármacos, uma composição farmacêutica contendo tais outros fármacos além do composto ou composição provida neste documento é preferível. Nesse sentido, as composições farmacêuticas providas neste documento incluem aquelas que também contêm um ou mais outros ingredientes ativos ou agentes terapêuticos, além de um composto ou composição provida neste documento. Exemplos de outros agentes terapêuticos que podem ser combinados com um composto ou composição provida neste documento, sejam eles administrados separadamente ou nas mesmas composições farmacêuticas, incluem, mas sem limitação: cisplatina, paclitaxel, meto-

trexato, ciclofosfamida, ifosfamida, clorambucil, carmustina, carboplatina, vincristina, vinblastina, tiotepa, lomustina, semustina, 5-fluorouracila e citarabina. A razão em peso do composto provido aqui para o segundo ingrediente ativo pode variar e dependerá da dose efetiva de cada ingrediente. Geralmente, uma dose eficaz de cada será usada. Dessa forma, por exemplo, quando um composto provido neste documento é combinado com um segundo agente anticâncer, a razão em peso do composto provido aqui para o segundo agente variará entre 1000:1 e 1:1000, de preferência, cerca de 200:1 a cerca de 1:200. Combinações de um composto provido aqui e outros ingredientes ativos também estarão dentro do intervalo acima mencionado, mas em cada caso, uma dose efetiva de cada ingrediente ativo deve ser usada. Em algumas modalidades, os compostos da invenção, ou um sal e/ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável deste, são administrados separadamente ou nas mesmas composições farmacêuticas com: um agente de alquilação, um agente de nitrosureia, um antibiótico anticancerígeno, um alcaloide de origem vegetal, um inibidor de topoisomerase, um fármaco hormonal, um antagonista hormonal, um inibidor de aromatase, um inibidor de P-glicoproteína, um derivado do complexo de platina, um fármaco imunoterápico ou outros fármacos anticâncer, ou qualquer combinação destes.

Métodos de Tratamento de Inflamação

[000100] Ainda, os compostos e composições providos neste documento são mais úteis para o tratamento da inflamação e podem ser combinados com outros compostos e composições com utilidades terapêuticas que podem requerer tratamento antes, depois ou simultaneamente ao tratamento de câncer ou inflamação com os presentes compostos. Consequentemente, as composições e métodos de combinação são também um componente da presente invenção para prevenir e tratar estados a condição ou doença de interesse, tais como

distúrbios inflamatórios ou autoimunes, condições e doenças, incluindo doença inflamatória do intestino, artrite reumatoide, osteoartrite, artrite psoriática, artrite poliarticular, esclerose múltipla, doenças alérgicas, psoríase, dermatite atópica e asma, e as patologias citadas acima.

[000101] Por exemplo, no tratamento ou prevenção de inflamação ou autoimunidade ou, por exemplo, artrite associada à perda óssea, os presentes compostos e composições podem ser utilizados em conjunto com um agente anti-inflamatório ou analgésico, como um agonista de opiáceos, um inibidor de lipoxigenase, tal como um inibidor de 5-lipoxigenase, um inibidor de ciclooxigenase, tal como um inibidor de ciclooxigenase 2, um inibidor da interleucina, tal como um inibidor de interleucina 1, um antagonista de NMDA, um inibidor de óxido nítrico ou um inibidor da síntese de óxido nítrico, um agente anti-inflamatório não esteroide, ou um agente anti-inflamatório supressor de citocina, por exemplo, com um composto, tal como acetaminofeno, aspirina, codeína, fentanila, ibuprofeno, indometacina, cetorolaco, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, um analgésico esteroide, sufentanila, sunlindac, tenidap e semelhantes. De forma similar, os presentes compostos e composições podem ser administrados com um analgésico listado acima; um potenciador, tal como cafeína, um antagonista de H₂ (por exemplo, ranitidina), simeticona, hidróxido de alumínio ou magnésio; um descongestionante, tal como fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propil-hexedrina, ou levo desóxi efedrina; um antitussivo, tal como codeína, hidrocodona, caramifeno, carbetapentano ou dextrometorfano; um diurético; e um anti-histamínico sedativo ou não sedativo.

[000102] Como destacado, os compostos e composições apresentados neste documento podem ser utilizados em combinação com outros fármacos que são utilizados no tratamento, prevenção, supressão ou melhoria das doenças ou condições para as quais os compostos e

composições providos neste documento são úteis. Esses outros fármacos podem ser administrados, por uma rota e em uma quantidade comumente utilizada, concomitantemente ou sequencialmente com o composto ou composição provido neste documento. Quando um composto ou composição provido neste documento é utilizado contemporaneamente com um ou mais outros fármacos, uma composição farmacêutica contendo esses outros fármacos, além do composto ou composição provido neste documento, é preferível. Nesse sentido, as composições farmacêuticas providas neste documento incluem aquelas que também contêm um ou mais outros ingredientes ativos ou agentes terapêuticos, além de um composto ou composição provido neste documento. Exemplos de outros agentes terapêuticos que podem ser combinados com um composto ou composição provido neste documento, sejam eles administrados separadamente ou nas mesmas composições farmacêuticas, incluem, mas sem limitação: (a) antagonistas VLA-4, (b) corticosteroides, tais como beclometasona, metilprednisolona, betametasona, prednisona, prenisolona, dexametasona, fluticasona, hidrocortisona, budesonida, triamcinolona, salmeterol, salmeterol, salbutamol, formeterol; (c) imunossuppressores, tais como ciclosporina (ciclosporina A, Sandimmune®, Neoral®), tacrolimus (FK-506, Prograf®), rapamicina (sirolimus, Rapamune®) e outros imunossuppressores do tipo FK-506, e micofenolato, por exemplo, micofenolato mofetila (CellCept®); (d) anti-histaminas (antagonistas de H1-histamina), tais como bromofeniramina, clorfeniramina, dexclofeniramina, triprolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralina, tripeleminamina, hidroxizina, metdilazina, prometazina, trimeprazina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina pirilamina, astemizol, terfenadina, loratadina, cetirizina, fexofenadina, descarboetoxiloratadina, e semelhantes; (e) antiasmáticos não esteroidais (por exemplo, terbutalina, metaproterenol, fenoterol, isoetarina, albuterol, bitolterol e pirbute-

rol), teofilina, cromolina sódica, atropina, brometo de ipratrópio, antagonistas de leucotrieno (por exemplo, zafirlukast, montelukast, pranlukast, iralukast, pobilukast e SKB-106,203), inibidores de biossíntese de leucotrieno (zileuton, BAY-1005); (f) agente anti-inflamatórios não esteroidais (NSAIDs), tais como derivados de ácido propiônico (por exemplo, alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclórico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, cetoprofeno, mioprofeno, naproxeno, oxaprozina, piroprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofênico e tioxaprofeno), derivados de ácido acético (por exemplo, indometacina, acetmetacina, alclofenac, clidanac, diclofenac, fenclofenac, ácido fenclozico, fentiazac, furofenac, ibufenac, isoxepac, oxpinac, sulindac, tiopinac, tolmetina, zidometacina e zomepirac), derivados de ácido fenâmico (por exemplo, ácido flufenâmico, ácido meclofenâmico, ácido mefenâmico, ácido niflúmico e ácido tolfenâmico), derivados de ácido bifenilcarboxílico (por exemplo, diflunisal e flufenisal), oxicams (por exemplo, isoxicam, piroxicam, sudoxicam e tenoxicam), salicilatos (por exemplo, ácido acetil salicílico e sulfasalazina) e as pirazolonas (por exemplo, apazona, bezpiperilon, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona e fenilbutazona); (g) inibidores de ciclooxigenase-2 (COX-2), tais como celecoxib (Celebrex®) e rofecoxib (Vioxx®); (h) inibidores de fosfodiesterase tipo IV (PDE IV); (i) compostos de ouro, tais como auranofina e aurotioglicose, (j) etanercept (Enbrel®), (k) terapias de anticorpo, tais como ortoclona (OKT3), daclizumab (Zenapax®), basiliximab (Simulect®) e infliximab (Remicade®), (l) outros antagonistas dos receptores de quimiocina, especialmente CCR5, CXCR2, CXCR3, CCR2, CCR3, CCR4, CCR7, CX₃CR1 e CXCR6; (m) lubrificantes ou emolientes, tais como petrolato e lanolina, (n) agentes ceratolíticos (por exemplo, tazaroteno), (o) derivados de vitamina D₃, *por exemplo*, calcipotrieno ou calcipotriol (Dovonex®), (p) PUVA, (q) antralina (Drithrocreme®), (r) etretinato (Tegison®) e iso-

tretinoína e (s) agentes terapêuticos de esclerose múltipla, tais como interferon β -1 β (Betaseron®), interferon (β -1 α) (Avonex®), azatioprina (Imurek®, Imuran®), glatirâmero acetato (Capoxone®), um glicocorticoide (por exemplo, prednisolona) e ciclofosfamida (t) DMARDS, tais como metotrexato, (u) outros compostos, tais como ácido 5-amino-salicílico e pró-fármacos deste; hidroxicloroquina; D-penicilamina; antimetabólitos, tais como azatioprina, 6-mercaptopurina e metotrexato; inibidores de síntese de DNA, tais como hidroxiurea e disruptores de microtúbulos, tais como colchicina. A razão em peso dos compostos providos neste documento para o segundo ingrediente ativo pode variar e dependerá da dose efetiva de cada ingrediente. Geralmente, uma dose efetiva de cada será usada. Dessa forma, por exemplo, quando um composto provido neste documento é combinado com um NSAID, a razão em peso do composto provido neste documento para o NSAID geralmente variará de cerca de 1000:1 a cerca de 1:1000, preferencialmente, de cerca de 200:1 a cerca de 1:200. Combinações de um composto provido neste documento e outros ingredientes ativos geralmente também estarão dentro do intervalo mencionado acima, mas, em cada caso, uma dose efetiva de cada ingrediente ativo deve ser usada.

Método de Diagnóstico de Doenças e Distúrbios Associados a CXCR2

[000103] Ainda, os compostos e composições deste documento são úteis para o diagnóstico de doenças e distúrbios associados a CXCR2. Em particular, os compostos providos neste documento podem ser preparados de uma forma marcada (por exemplo, radiomarcada) e usados para o diagnóstico de câncer, por exemplo. Os compostos marcados neste documento que se ligam a CXCR2 (por exemplo, antagonistas ou agonistas) podem ser usados para determinar os níveis de CXCR2 em um indivíduo mamífero. Em algumas modalidades, os moduladores ou antagonistas de CXCR2 são administrados a um indi-

víduo com câncer. Em alguns casos, os compostos marcados são administrados para detectar cânceres em desenvolvimento, por exemplo, carcinomas, gliomas, mesoteliomas, melanomas, linfomas, leucemias, adenocarcinomas, câncer de mama, câncer de ovário, câncer do colo do útero, glioblastoma, leucemia, linfoma, câncer de próstata, linfoma de Burkitt, câncer de cabeça e pescoço, câncer de cólon, câncer color-retal, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de pulmão de pequenas células, câncer de esôfago, câncer de estômago, câncer pancreático, câncer hepatobiliar, câncer de intestino, câncer de intestino delgado, câncer retal, câncer do rim, câncer de bexiga, câncer da próstata, câncer peniano, câncer uretral, câncer testicular, câncer do colo do útero, câncer vaginal, câncer uterino, câncer do ovário, câncer da tireoide, câncer da paratireoide, câncer adrenal, câncer endócrino pancreático, câncer carcinoide, câncer ósseo, câncer de pele, retinoblastomas, linfoma de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin (ver *Cancer: Principles and Practice* (DeVita, VT *et al.* eds 1997).) para cânceres adicionais); bem como disfunção cerebral e neuronal, tal como doença de Alzheimer e esclerose múltipla; disfunção renal; artrite reumatoide; rejeição de aloenxerto cardíaco; aterosclerose (e níveis elevados de colesterol); asma; glomerulonefrite; dermatite de contato; doença inflamatória intestinal; colite; psoríase; lesão de reperfusão; bem como outros transtornos e doenças descritos neste documento. Em algumas modalidades, o indivíduo não apresenta sarcoma de Kaposi, doença multicêntrica de Castleman ou linfoma de efusão primária associado a AIDS.

[000104] Uma variedade de métodos de detecção e imagem pode ser usada para a detecção de cânceres. Em algumas modalidades, estão disponíveis métodos diretos para avaliar a biodistribuição de CXCR2 no organismo, tais como ressonância magnética ("MRI"), tomografia por emissão de pósitrons ("PET"), e tomografia computadori-

zada por emissão de fóton único ("SPECT"). Cada um desses métodos pode detectar a distribuição de um composto adequadamente rotulado (geralmente ligado a CXCR2) dentro do corpo se aquele composto contiver um átomo com as propriedades nucleares apropriadas. MRI detecta núcleos paramagnéticos; PET e SPECT detectam a emissão de partículas a partir do decaimento de radionúcleos.

[000105] Para métodos envolvendo PET, é necessário incorporar um radionuclídeo emissor de pósitrons apropriado. Existem relativamente poucos isótopos emissores de pósitrons que são adequados para rotular um agente terapêutico. O isótopo de carbono, ^{11}C , foi usado para PET, mas tem uma meia-vida curta de 20,5 minutos. Assim, as facilidades para síntese e uso são tipicamente próximas a um ciclotron, onde o material de partida do precursor ^{11}C é gerado. Outro isótopo útil, ^{18}F , tem uma meia-vida de 110 minutos. Isto permite tempo suficiente para incorporação em um traçador radiomarcado, para purificação e para administração em um indivíduo humano ou animal. Outros isótopos têm meias-vidas ainda mais curtas. ^{13}N tem uma meia-vida de 10 minutos e ^{15}O tem uma meia-vida ainda mais curta de 2 minutos. As emissões de ambos são mais enérgicas, no entanto, do que as de ^{11}C e estudos de PET foram realizados com estes isótopos (ver, *Clinical Positron Emission Tomography*, Mosby Year Book, 1992, K.F. Hubner, *et al.*, Capítulo 2).

[000106] A imagem SPECT emprega traçadores isotópicos que são emissores de γ . Embora o intervalo de isótopos úteis seja maior do que para PET, a imagem com SPECT fornece uma resolução tridimensional mais baixa. No entanto, em alguns casos, SPECT é usado para obter informações clinicamente significativas sobre as taxas de ligação, localização e depuração de compostos. Um isótopo útil para imagens SPECT é o ^{123}I , um emissor com uma meia-vida de 13,3 horas. Compostos rotulados com ^{123}I podem ser enviados até cerca de

1000 milhas do local de fabricação, ou o próprio isótopo pode ser transportado para síntese no local. Oitenta e cinco por cento das emissões de isótopo são fótons de 159 KeV, que são prontamente medidos pela instrumentação de SPECT atualmente em uso. Outros isótopos de halogênio podem servir para imagens PET ou SPECT, ou para marcação convencional de traçadores. Estes incluem ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br e ^{82}Br tendo meias-vidas utilizáveis e características de emissão.

[000107] Tendo em vista o acima, a presente invenção fornece métodos para imagiologia de um tumor, órgão ou tecido, o referido método compreendendo:

(a) administrar a um indivíduo em necessidade de tal imagiologia, uma forma radiomarcada ou detetável de um composto de Fórmula I; e

(b) detectar o referido composto para determinar onde o referido composto está concentrado no referido indivíduo.

[000108] Além disso, a presente invenção fornece métodos para detectar níveis elevados de CXCR2 em uma amostra, o referido método compreendendo:

(a) contatar uma amostra suspeita de ter níveis elevados de CXCR2 com uma forma radiomarcada ou detectável de um composto de Fórmula I;

(b) determinar um nível de composto que está ligado a CXCR2 presente na referida amostra para determinar o nível de CXCR2 presente na referida amostra; e

(c) comparar o nível determinado na etapa (b) com uma amostra controle para determinar se níveis elevados de CXCR2 estão presentes na referida amostra.

[000109] Como com os métodos de tratamento descritos neste documento, a administração dos compostos rotulados pode ser feita por qualquer uma das rotas normalmente usadas para introduzir um com-

posto em contato final com o tecido a ser avaliado e é bem conhecida daqueles versados na técnica. Embora mais de uma rota possa ser usada para administrar uma determinada composição, uma rota em particular pode, em geral, fornecer um diagnóstico mais imediato e mais eficaz do que outra rota.

Terapias de Combinação

[000110] Inibidores de CXCR2 podem ser fornecidos sozinhos ou em conjunto com um ou mais outros medicamentos. Possíveis parceiros de combinação podem incluir, por exemplo, fatores antiangiogênicos adicionais e/ou agentes quimioterápicos (por exemplo, agentes citotóxicos) ou radiação, uma vacina contra o câncer, um agente imunomodulador, um inibidor de ponto de controle, um agente antivascular, um inibidor de transdução de sinal, um agente antiproliferativo ou um indutor de apoptose.

[000111] Exemplos de outros agentes terapêuticos que podem ser combinados com um composto ou composição da invenção, sejam eles administrados separadamente ou na mesma composição farmacêutica, incluem, mas sem limitação: moduladores de CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CCR11, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, CXCR6, CXCR7, CX3CR1, ChemR23, C5aR, C5a e C5, ou qualquer combinação destes. Em algumas modalidades, o modulador é um antagonista.

[000112] Exemplos de outros agentes terapêuticos que podem ser combinados com um composto ou composição da presente invenção, sejam eles administrados separadamente ou nas mesmas composições farmacêuticas, incluem, mas sem limitação: um anticorpo terapêutico, um anticorpo biespecífico e proteína terapêutica "semelhante e anticorpo" (tal como DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, derivados Fab), um conjugado de anticorpo-fármaco (ADC), um vírus, um vírus oncolítico, modificadores ou editores de gene, tais

como CRISPR (incluindo CRISPR Cas9), nucleases de dedo de zinco ou nucleases sintéticas (TALENs), um agente imonoterápico e células T de CAR (receptor de antígeno quimérico), citocinas, vacinas, adjuvantes de vacina, GM-CSF, M-CSF, G-CSF, interferon- α , beta ou γ , IL-1, IL-2, IL-3, IL-12, Poly (I:C), CPG, ciclofosfamida, análogos de ciclofosfamida, anti-TGF e imatinib (Gleevac), um paclitaxel inibidor de mitose, Sunitinib (Sutent), agentes antiangiogênicos, um inibidor de aromatase, letrozol, um antagonista de receptor de adenosina (A2AR), um modulador de receptor de adenosina, um modulador de receptor de adenosina A3, um inibidor de angiogênese, antraciclinas, oxaliplatina, doxorrubicina, antagonistas de TLR4, antagonistas de IL-18, um inibidor de tirosina quinase Btk, um inibidor de receptor de tirosina quinase Erbb2; um inibidor de receptor de tirosina quinase Erbb4, um inibidor de mTOR, um inibidor de timidilato sintase, um inibidor de receptor de tirosina quinase EGFR, um antagonista do fator de crescimento epidérmico, um inibidor de tirosina quinase Fyn, um inibidor de tirosina quinase Kit, um inibidor de tirosina quinase Lyn, um modulador de receptor celular NK, um antagonista de receptor PDGF, um inibidor de PARP, um inibidor de Poli ADP ribose polimerase, um inibidor de Poli ADP ribose polimerase 1, um inibidor de Poli ADP ribose polimerase 2, um inibidor de Poli ADP ribose polimerase 3, um modulador de galactosiltransferase, um inibidor de di-hidropirimidina desidrogenase, um inibidor de orotato fosforibosiltransferase, um modulador de telomerase, um inibidor de Mucina 1, um inibidor de Mucina, um agonista de Secretina, um modulador de ligando indutor de apoptose relacionada a TNF, um estimulador de gene IL17, um ligando de Interleucina 17E, um agonista de receptor de Neuroquinina, um inibidor de Ciclina G1, um inibidor de ponto de controle, um inibidor de PD-1, um inibidor de PD-L1, um inibidor de CTLA4, um inibidor de Topoisomerase I, um inibidor de proteína quinase Alk-5, um inibidor de ligando de fator de

crescimento de tecido conjuntivo, um antagonista de receptor Notch-2, um antagonista de receptor Notch-3, um estimulador de Hialuronidase, um inibidor de proteína quinase MEK-1, um inibidor de Fosfoinositida-3 quinase, um inibidor de proteína quinase MEK-2, um modulador de receptor GM-CSF; um modulador de ligando TNF alfa, um modulador de Mesotelina, um estimulador de Asparaginase, um estimulador de gene CSF2, um estimulador de Caspase-3; um estimulador de Caspase-9, um inibidor de gene PKN3, um inibidor de proteína Hedgehog; antagonista de receptor suavizado, um inibidor de gene AKT1, um inibidor de DHFR, um estimulador de timidina quinase, um modulador de CD29, um modulador de Fibronectina, um ligando de Interleucina-2, um inibidor de serina protease, um estimulador de gene D40LG; um estimulador de gene TNFSF9, um inibidor de oxoglutarato desidrogenase 2, um antagonista de receptor TGF-beta tipo II, um inibidor de receptor de tirosina quinase Erbb3, um antagonista de receptor de colecistoquinina CCK2, um modulador de proteína de tumor de Wilms, um modulador de Ras GTPase, um inibidor de Histona desacetilase, um inibidor de proteína quinase Raf B, um modulador de inibidor A de quinase 4 dependente de ciclina, um modulador de receptor beta de estrogênio, um inibidor de 4-1BB, um inibidor de 4-1BBL, um inibidor de PD-L2, um inibidor de B7-H3, um inibidor de B7-H4, um inibidor de BTLA, um inibidor de HVEM, um inibidor de TIM3, um inibidor de TIGIT, um inibidor de NKG2A, um inibidor de GAL9, um inibidor de LAG3, um inibidor de PD-1H, um inibidor de PD96, um inibidor de VISTA, um inibidor de KIR, um inibidor de 2B4, um inibidor de CD160, um modulador de CD66e, um antagonista de receptor de Angiotensina II, um inibidor de ligando de fator de crescimento de tecido conjuntivo, um inibidor de tirosina quinase Jak1, um inibidor de tirosina quinase Jak2, um inibidor de tirosina quinase duplo Jak1/Jak2, um estimulador de enzima 2 de conversão de angiotensina, um antagonista de recep-

tor de hormônio do crescimento, um inibidor de Galectina-3, um modulador de quinase de ponto de controle 2, um inibidor de transportador-2 de glicose sódica, um antagonista de Endotelina ET-A, um antagonista de receptor de Mineralocorticoida, um antagonista de Endotelina ET-B, um antagonista de receptor de produto de glicosilação avançado, um ligando de hormônio adrenocorticotrófico, um agonista de receptor Farnesoide X, um antagonista de receptor de ácido da bile acoplado à proteína G, um inibidor de Aldose redutase, um inibidor de Xantina oxidase, um agonista PPAR gama, um antagonista de receptor Prostanóide, um antagonista de receptor FGF, um antagonista de receptor PDGF, um beta antagonista TGF, um modulador de proteína P3, um inibidor de MAP quinase p38, um antagonista de receptor VEGF-1, um beta inibidor de tirosina fosfatase de proteína, um estimulador de receptor de tirosina quinase Tek, um inibidor de PDE 5, um antagonista de receptor Mineralocorticoide, um inibidor de ACE, um inibidor de I-kapa B kinase, um estimador de gene NFE2L2, um inibidor kapa B de fator nuclear, um inibidor de gene STAT3, um inibidor de NADPH oxidase 1, um inibidor de NADPH oxidase 4, um inibidor de PDE 4, um inibidor de Renin, um inibidor de gene FURIN, um inibidor de proteína quinase MEKK-5, um inibidor de amina oxidase de cobre membranar, um antagonista de Integrina alpha-V/beta-3, um sensibilizador de insulina, um modulador de caliceína 1, um inibidor de ciclooxigenase, um modulador de complemento C3, um agente de ligação de Tubulina, um modulador de receptor 1 de macrófago manose, um estimulador de fenilalanina hidroxilase, um agonista de OX40, um agonista de GITR, um agonista de CD40, Denileucina diftitox, Bexaroteno, Vorinostat, Romidepsina, Pralatrexato, prednisona, prednisolona, CCX354, CCX9588, CCX140, CCX872, CCX598, CCX6239, CCX9664, CCX2553, CCX 2991, CCX282, CCX025, CCX507, CCX430, CCX765, CCX224, CCX662, CCX650, CCX832, CCX168, CCX168-M1, bavitu-

ximab, IMM-101, CAP1-6D, Rexin-G, genisteína, CVac, MM-D37K, PCI-27483, TG-01, mocetinostat, LOAd-703, CPI-613, upamostat, CRS-207, NovaCaps, trametinib, Atu-027, sonidegib, GRASPA, trabedersen, nastorazepida, Vaccell, oregovomab, istiratumab, refametinib, regorafenib, lapatinib, selumetinib, rucaparib, pelareorep, tarextumab, hialuronidase PEGuilada, varlitinib, aglatimageno besadenovec, GBS-01, GI-4000, WF-10, galunisertib, afatinib, RX-0201, FG-3019, pertuzumab, DCVax-Direct, selinexor, glufosfamida, virulizina, clivatuzumab tetraxetano de ítrio (90Y), brivudina, nimotuzumab, algenpantucel-L, tegafur + gimeracil + oteracil potássio + folinato de cálcio, olaparib, ibrutinib, pirarubicin, Rh-Apo2L, tertomotida, tegafur + gimeracil + oteracil potássio, tegafur + gimeracil + oteracil potássio, masitinib, Rexin-G, mitomicina, erlotinib, adriamicina, dexametasona, vincristina, ciclofosfamida, fluorouracil, topotecano, taxol, interferons, derivados de platina, taxano, paclitaxel, alcaloides de vinca, vinblastina, antraciclinas, doxorubicina, epipodofilotoxinas, etoposídeo, cisplatina, rapamicina, metotrexato, actinomicina D, dolastatina 10, colchicina, emetina, trimetrexato, metoprina, ciclosporina, daunorrubicina, teniposídeo, anfotericina, agentes de alquilação, clorambucil, 5-fluorouracil, camptotecina, cisplatina, metronidazol, Gleevec, Avastina, Vectibix, abarelix, aldesleukin, alemtuzumab, alitretinoína, allopurinol, altretamina, amifostina, anastrozol, trióxido arsênico, asparaginase, azacitidina, AZD9291, BCG Live, bevacuzimab, fluorouracil, bexaroteno, bleomicina, bortezomib, bussulfano, calusterona, capecitabina, camptotecina, carboplatina, carmustina, celecoxib, cetuximab, clorambucil, cladribina, clofarabina, ciclofosfamida, citarabina, dactinomicina, darbepoetina alfa, daunorrubicina, denileucina, dexrazoxano, docetaxel, doxorubicina (neutro), cloridrato de doxorubicina, propionato de dromostanolona, epirubicina, epoetina alfa, estramustina, etoposídeo fosfato, etoposídeo, exemestano, filgrastima, floxuridina fludarabina, fulvestrant, gefitinib,

gemcitabina, gemtuzumab, acetato de goserelina, acetato de histreli-
na, hidroxiurea, ibritumomab, idarrubicina, ifosfamida, mesilato de ima-
tinib, interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, irinotecano, lenalidomida,
letrozol, leucovorina, acetato de leuprolida, levamisol, lomustina, ace-
tato de megestrol, melfalano, mercaptopurina, 6-MP, mesna, metotre-
xato, metoxsaleno, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, nandrolona,
nelarabina, nofetumomab, oprelvecina, oxaliplatina, nab-paclitaxel, pa-
lifermina, pamidronato, pegademase, pegaspargase, pegfilgrastima,
pemetrexed dissódio, pentostatina, pipobromano, plicamicina, porfíme-
ro sódico, procarbazona, quinacrina, rasburicase, rituximab, rociletinib,
sargramostima, sorafenib, estreptozocina, maleato de sunitinib, talco,
tamoxifeno, temozolomida, teniposídeo, VM-26, testolactona, tioguani-
na, 6-TG, tiotepa, topotecano, toremifeno, tositumomab, trastuzumab,
tretinoína, ATRA, mostarda de uracila, valrubicina, vinblastina, vincris-
tina, vinorelbina, zoledronato, ácido zoledrônico, pembrolizumab, nivo-
lumab, IBI-308, mDX-400, BGB-108, MEDI-0680, SHR-1210, PF-
06801591, PDR-001, GB-226, STI-1110, durvalumab, atezolizumab,
avelumab, BMS-936559, ALN-PDL, TSR-042, KD-033, CA-170, STI-
1014, FOLFIRINOX, KY-1003, olmesartano medoxomil, candesartano,
PBI-4050, baricitinib, GSK-2586881, losartana, dapagliflozina propa-
nodiol, pegvisomant, GR-MD-02, canagliflozina, irbesartana, FG-3019,
atrasentana, finerenona, esparsentana, bosentan, defibrotídeo, fima-
sartan, azeliragon, piridoxamina, corticotropina, INT-767, epalrestat,
topiroxostat, SER-150-DN, pirfenidona, VEGFR-1 mAb, AKB-9778, PF-
489791, SHP-627, CS-3150, imidapril, perindopril, captopril, enalapril,
lisinopril, Zofenopril, Lisinopril, Quinapril, Benazepril, Trandolapril, Cila-
zapril, Fosinopril, Ramipril, bardoxolona metil, irbesartana + propager-
mânio, GKT-831, MT-3995, TAK-648, TAK-272, GS-4997, DW-1029M,
ASP-8232, VPI-2690B, DM-199, rehin, PHN-033, GLY-230, e saprop-
terina, sulodexida, lirilumab, IPH-4102, IPH-2101, IMP-321, BMS-

986016, MGD-013, LAG-525, durvalumab, monalizumab, MCLA-134, MBG-453, CA-170, AUPM-170, AUPM-327, resminostat, ipilimumab, BGB-A317, tremelimumab, REGN-2810, AZD-5069, masitinib, binimetinib, trametinib, ruxolitinib, dabrafenib, linacotida, ipilimumab, apatinib, nintedanib, cabozantinib, pazopanib, belinostat, panitumumab, guadecitabina, vismodegib, vemurafenib, dasatinib, tremelimumab, bevacizumab, oxaliplatina, aflibercept, vandetanib, everolimus, talidomida, veliparib, encorafenib, napabucasina, alpelisib, axitinib, cediranib, necitumumab, ramucirumab, irofulveno, trifluridina + tipiracil, donafenib, pacritinib, pexastimogeno devacirepvec, tivantinib, GNR-011, talaporfina, piclidenosona, decitabina, ganitumab, panobinostat, rintatolimod, polmacoxib, levofolinato, famitinib, votumumab, tivozanib, entinostat, plitidepsina, lefitolimod, OSE-2101, vitespeno, TroVax, bromocriptina, midostaurina, fosbretabulina, fruquintinib, ganetespib, brivanib, anlotinib, L19-TNF-alfa, racotumomab, Novaferon, raltitrexed, enzastaurina, GM-CT-01, arcitumomab, ou qualquer combinação destes.

Kits e Embalagens

[000113] Os termos "kit" e "kit farmacêutico" referem-se a um kit ou embalagem comercial contendo, em um ou mais recipientes adequados, uma ou mais composições farmacêuticas e instruções para seu uso. Em uma modalidade, kits contendo um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e instruções para sua administração são fornecidos. Em uma modalidade, kits com um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em combinação com um ou mais (por exemplo, um, dois, três, um ou dois, ou um a três) agentes terapêuticos adicionais e instruções para sua administração são fornecidos.

[000114] Em uma modalidade, os compostos desta invenção são formulados em unidades de administração que são embaladas em uma única embalagem. A embalagem individual engloba, mas sem

limitação, a uma garrafa, uma garrafa resistente a crianças, uma ampola e um tubo. Em uma modalidade, os compostos desta invenção e agentes terapêuticos adicionais opcionais são formulados em unidades de administração e cada unidade de administração é embalada individualmente em uma única embalagem. Essas unidades embaladas individualmente podem conter a composição farmacêutica em qualquer forma incluindo, mas sem limitação, forma líquida, forma sólida, forma de pó, forma de granulado, um pó ou comprimido efervescente, cápsulas duras ou macias, emulsões, suspensões, xarope, supositórios, comprimidos, trociscos, losangos, solução, adesivo bucal, película fina, gel oral, comprimido mastigável, goma de mascar e seringas de uso único. Estas unidades embaladas individualmente podem ser combinadas em uma embalagem feita de papel, papelão, cartolina, folha de metal e folha de plástico, por exemplo, um blister. Uma ou mais unidades de administração podem ser administradas uma vez ou várias vezes ao dia. Uma ou mais unidades de administração podem ser administradas três vezes por dia. Uma ou mais unidades de administração podem ser administradas duas vezes por dia. Uma ou mais unidades de administração podem ser administradas em um primeiro dia e uma ou mais unidades de administração podem ser administradas nos dias seguintes.

Procedimento Sintético Geral

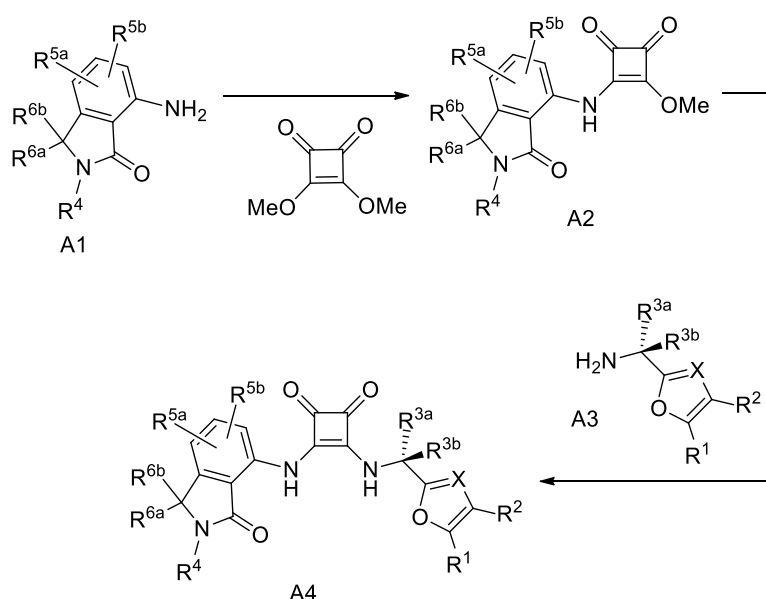
[000115] As modalidades também são direcionadas a processos e intermediários úteis para a preparação dos compostos em questão ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

[000116] As entidades químicas exemplificativas úteis nos métodos das modalidades serão agora descritas por referência a esquemas sintéticos ilustrativos para a sua preparação geral neste documento e os exemplos específicos que seguem. Os técnicos reconhecerão que, para obter os vários compostos deste documento, os materiais de par-

tida podem ser adequadamente selecionados de modo que os substituintes desejados sejam transportados através do esquema de reação com ou sem proteção conforme apropriado para produzir o produto desejado. Alternativamente, pode ser necessário ou desejável empregar, no lugar do substituinte desejado, um grupo adequado que possa ser transportado através do esquema de reação e substituído conforme apropriado pelo substituinte desejado. Além disso, um versado na técnica reconhecerá que as transformações mostradas nos esquemas abaixo podem ser executadas em qualquer ordem que seja compatível com a funcionalidade dos grupos pendentes particulares.

[000117] As sínteses representativas de compostos da presente invenção são descritas nos esquemas abaixo e nos exemplos particulares que seguem. Os esquemas 1 e 2 são providos como modalidade adicional da invenção e ilustram os métodos gerais que foram usados para preparar os compostos da presente invenção, incluindo os compostos de Fórmula (I), (Ia) e (Ib) e que podem ser usados para preparar compostos adicionais tendo a Fórmula (I), (Ia) e (Ib). A metodologia é compatível com uma ampla variedade de funcionalidades.

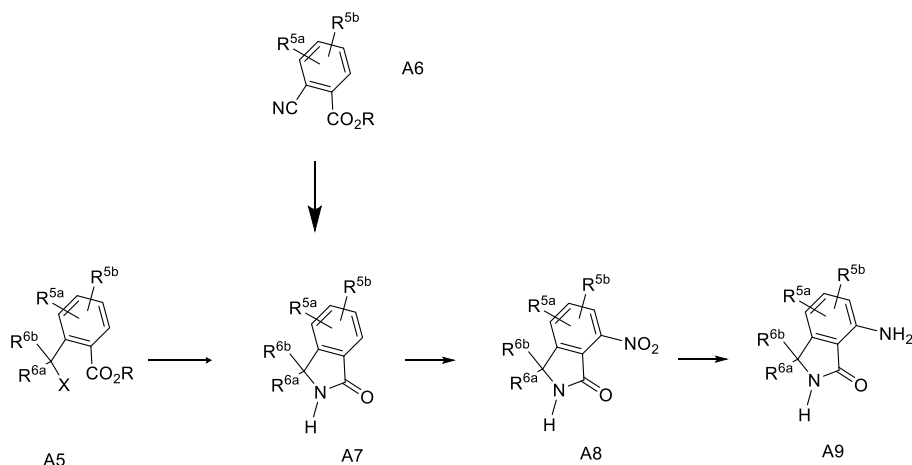
Esquema 1



[000118] O grupo amino de A1 pode ser reagido com 3,4-dimeto-

xiciclobut-3-eno-1,2-diona para prover A2. A2 pode, em seguida, ser reagido com o grupo amino de A3 para prover A4.

Esquema 2



[000119] A7 pode ser obtido por redução do grupo ciano em A6, por exemplo, por hidrogenação, seguido por ciclização. Alternativamente, A5 (em que X representa um grupo de partida, tal como um halogênio ou um tosilato e em que R é um grupo alquila) pode ser reagido com NH₃ para formar o produto ciclizado A7. A7 pode ser obtido com HNO₃ para introduzir o grupo nitro na presença de um ácido, tal como ácido sulfúrico para dar A8. Redução subsequente do grupo nitro em A8, por exemplo, por hidrogenação pode prover A9.

EXEMPLOS

[000120] Os seguintes exemplos são providos para ilustrar, mas não para limitar a invenção reivindicada.

[000121] Os reagentes e solventes usados abaixo podem ser obtidos de fontes comerciais, tais como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA). Espectros de ¹H-RMN foram registrados em um espectrômetro de RMN de 400 MHz Varian Mercury. Picos significativos são providos em relação a TMS e são tabulados na ordem: multiplicidade (s, singleto; d, duplete; t, tripleto; q, quarteto; m, multiplete) e número de prótons. Resultados de espectrometria de massa são reportados como a razão de massa sobre carga, seguido por abundân-

cia relativa de cada íon (em parêntese). Nos exemplos, um único valor de m/e é reportado para o íon $M+H$ (ou, como observado, $M-H$) contendo os isótopos atômicos mais comuns. Padrões de isótopo correspondem à fórmula esperada em todos os casos. Análise de espectrometria de massa por ionização por eletropulverização (ESI) foi conduzida em um espectrômetro de massa por eletropulverização Hewlett-Packard MSD usando a HPLC HP1100 para entrega de amostra. Normalmente, o analito foi dissolvido em metanol a 0,1 mg/mL e 1 microlitro foi infundido com o solvente de entrega no espectrômetro de massa, que escaneou de 100 a 1500 m/z . Todos os compostos puderam ser analisados no modo ESI positivo, usando acetonitrila/água com 1% de ácido fórmico como o solvente de entrega. Os compostos providos abaixo puderam também ser analisados no modo ESI negativo, usando 2 mM de NH_4OAc em acetonitrila/água como sistema de entrega.

[000122] As seguintes abreviações são usadas nos exemplos e ao longo da descrição da invenção: rt, temperatura ambiente; HPLC, cromatografia líquida de alta pressão; TFA, ácido trifluoroacético; LC-MSD, detector seletivo de massa/cromatografia líquida; LC-EM, espectrômetro de massa/cromatografia líquida; Pd_2dba_3 , tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio; THF, tetra-hidrofurano; DMF, dimetilformamida ou *N,N*-dimetilformamida; DCM, diclorometano; DMSO, dimetil sulfóxido; TLC, cromatografia de camada fina; KHMDs, hexametildissilazano de potássio; ES, eletropulverização; sat., saturado.

[000123] Compostos dentro do escopo da presente invenção podem ser sintetizados como descrito abaixo, usando uma variedade de reações conhecidas dos versados na técnica. Um versado na técnica também reconhecerá que métodos alternativos podem ser empregados para sintetizar os compostos alvo da presente invenção, e que as abordagens descritas dentro do corpo deste documento não são exa-

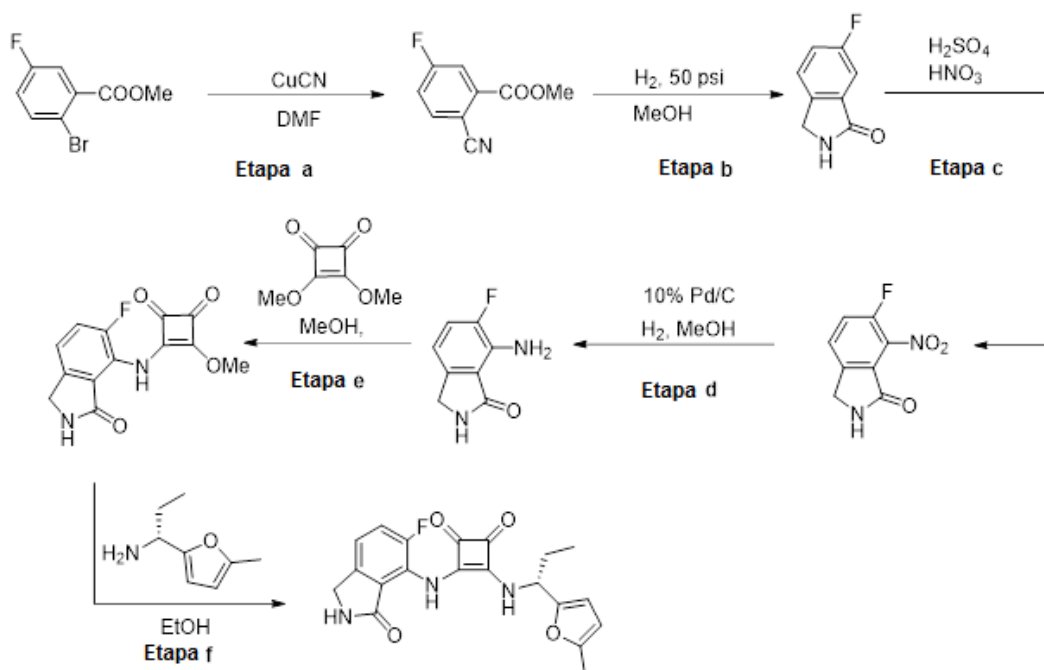
ustivas, mas efetivamente proveem rotas amplamente aplicáveis e práticas a compostos de interesse.

[000124] Determinadas moléculas reivindicadas nesta patente podem existir em diferentes formas enantioméricas e diastereoméricas e todas as variante desses compostos são reivindicadas.

[000125] A descrição detalhada dos procedimentos experimentais usados para sintetizar compostos-chave neste texto leva a moléculas que são descritas pelos dados físicos que as identificam, bem como pelas representações estruturais associadas a elas.

[000126] Aqueles versados na técnica também reconhecerão que, durante os procedimentos de trabalho padrão em química orgânica, ácidos e bases são frequentemente usados. Sais dos compostos de origem são, às vezes, produzidos, se tiverem a acidez ou basicidade intrínseca necessária, durante os procedimentos experimentais descritos nesta patente.

Exemplo 1: Síntese de 3-[(5-fluoro-3-oxo-isoindolin-4-il)amino]-4-[[[(1*R*)-1-(5-metil-2-furil)propil]amino]ciclobut-3-eno-1,2-diona



[000127] **Etapa a:** Um frasco de fundo redondo de 500 ml foi carre-

gado com metila 2-bromo-5-fluorobenzoato (48 g, 206 mmoles), cianeto de cobre (37 g, 412 mmoles) e DMF (200 ml). A mistura foi aquecida a 110°C durante a noite e, em seguida, resfriada para temperatura ambiente. Éter (1,5 L) e Celite (100 g) foram adicionados e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. O sólido foi filtrado e o filtrado foi lavado com salmoura (3 x 200 ml) e, em seguida, seco sobre MgSO₄. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para dar o produto desejado como um sólido incolor (31 g, 84%). EM: (ES) *m/z* calculado para C₉H₇FNO₂[M + H]⁺ 180, encontrado 180.

[000128] **Etapa b:** A uma solução de metila 2-ciano-5-fluorobenzoato (10 g, 56 mmoles) em metanol (200 ml), foi adicionado Pd-C a 10% (1,0 g) à temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio (50 psi) durante a noite. A mistura de reação foi filtrada através de Celite e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para dar o produto desejado como um sólido incolor (8,0 g, 90%). EM: (ES) *m/z* calculado para C₈H₇FNO[M + H]⁺ 152, encontrado 152.

[000129] **Etapa c:** A uma suspensão a 0°C de 6-fluoroisoindolina-1-ona (8,0 g, 5,3 mmoles) em H₂SO₄ concentrado, foi adicionada em gotas uma mistura pré-resfriada de H₂SO₄ concentrado (26 ml) e ácido nítrico (6 ml) mantendo, ao mesmo tempo, a mistura de reação abaixo de 5°C. Após a adição, a mistura de reação foi lentamente aquecida para temperatura ambiente durante a noite. Gelo (50 g) foi adicionado à mistura e o sólido foi coletado e seco, em seguida, lavado com MTBE (50 ml) e acetato de etila (50 ml) para dar o produto desejado como um sólido amarelo claro (5,1 g, 50%). EM: (ES) *m/z* calculado para C₈H₆FN₂O₃[M + H]⁺ 197, encontrado 197.

[000130] **Etapa d:** Uma solução de 6-fluoro-7-nitroisoindolina-1-ona (11,3 g, 57 mmoles) e Pd/C a 10% (50% de umidade, 6,2 g, 2,9 mmoles, 0,05 equiv) em THF (300 ml) foi agitada sob uma atmosfera de

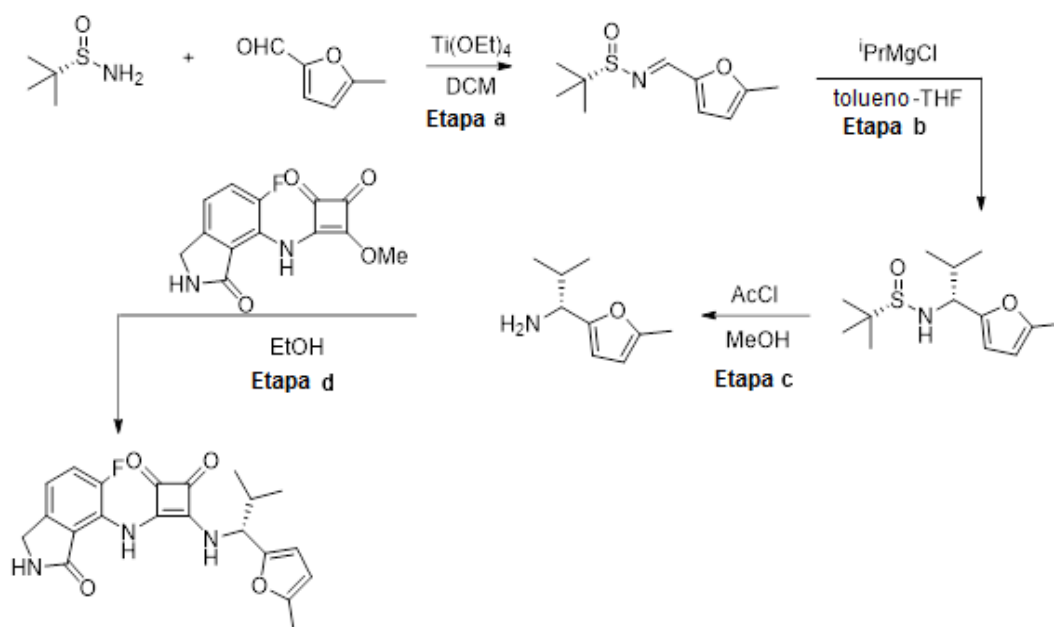
hidrogênio (balão) durante a noite. O sólido foi filtrado através de Celite e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para dar um sólido incolor, que foi purificado por cromatografia de sílica gel (100% acetato de etila) para dar o produto desejado como um sólido branco (6,4g, 67%). EM: (ES) m/z calculado para $C_8H_9FN_2O[M + H]^+$ 168, encontrado 168.

[000131] **Etapla e:** Uma mistura de 7-amino-6-difluoro-isoindolin-1-ona (4,4 g, 26 mmoles) e 3,4-dimetoxyciclobut-3-eno-1,2-diona (7,4 g, 52 mmoles) em metanol anidro (30 ml) foi agitada a 60°C durante a noite e, em seguida, a 80°C por 5 h. A mistura de reação foi evaporada e o resíduo foi agitado em acetato de etila (200 ml) a 50°C por 30 min, em seguida, resfriado para temperatura ambiente. A mistura foi filtrada e seca para dar um sólido de cor amarelo claro (5,0 g, 70%). EM: (ES) m/z calculado para $C_{13}H_{10}FN_2O_4 [M + H]^+$ 277, encontrado 277.

[000132] **Etapla f:** Um frasco de 20 ml foi carregado com 3-[(5-fluoro-3-oxo-isoindolin-4-il)amino]-4-metóxi-ciclobut-3-eno-1,2-diona (29,8 mg, 0,108 mmol), seguido por (1*R*)-1-(5-metil-2-furil)propan-1-amina (25,2 mg, 0,181 mmol) em etanol (1 ml). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Após soprar suavemente nitrogênio sobre a mistura de reação para remover a maior parte do solvente, diclorometano e 1N-ácido clorídrico foram adicionados à mistura de reação. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída duas vezes mais com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro. Após remoção do solvente sob pressão reduzida, o material bruto foi purificado usando cromatografia de coluna de sílica gel usando uma mistura de diclorometano e acetato de etila como o eluente. 3-[(5-Fluoro-3-oxo-isoindolin-4-il)amino]-4-[[1*R*)-1-(5-metil-2-furil)propil]amino]ciclobut-3-eno-1,2-diona (27,8 mg, 0,0725 mmol) foi obtido em 67% de rendimento. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,49

(s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,26 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 11,2, 8,3$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 8,3, 3,8$ Hz, 1H), 6,26 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 6,05 (dd, $J = 3,0, 1,3$ Hz, 1H), 5,08 (dd, $J = 8,1, 8,1$ Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,91 (ddq, $J = 28, 8,1, 7,3$ Hz, 2H), 0,91 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). EM: (ES) m/z calculado para $C_{20}H_{18}FN_3O_4$ $[M + H]^+$ 384,1, encontrado 384,3.

Exemplo 2: Síntese de 3-[(5-fluoro-3-oxo-isoindolin-4-il)amino]-4-[(1*R*)-2-metil-1-(5-metil-2-furil)propil]amino]ciclobut-3-eno-1,2-diona



[000133] **Etapa a:** A um frasco de fundo redondo de 500 ml, foi adicionado (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (12,1 g, 100 mmoles) seguido por diclorometano (100 ml) à temperatura ambiente. 5-Metilfuran-2-carboxaldeído (10,9 ml, 110 mmoles) em diclorometano (13 ml) e etóxido de titânio (51 ml, 219 mmoles) em diclorometano (87 ml) foram adicionados. A mistura de reação foi agitada durante a noite. A reação foi diluída com diclorometano (150 ml) e resfriada bruscamente com decahidrato de sulfato de sódio (51 g). A mistura de reação foi filtrada através de celite e enxaguada com diclorometano. Evaporação do solvente deu (S)-2-metil-N-[(5-metil-2-furil)metileno]propano-2-sulfinamida bruto (20,89 g, 97,9 mmoles) que foi usado diretamente na reação seguinte.

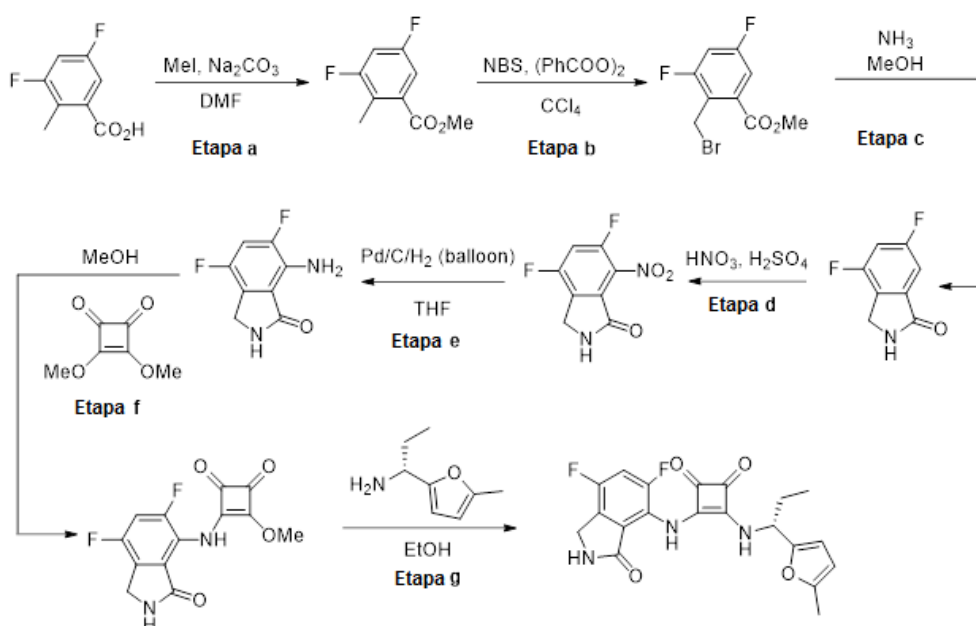
[000134] **Etapla b:** (S)-2-metil-N-[(5-metil-2-furil)metileno]propano-2-sulfinamida (1,76 g, 8,19 mmoles) foi dissolvido em tolueno (40 ml) e a reação foi resfriada para -70°C usando um banho de álcool isopropílico/gelo seco. Isopropil cloreto de magnésio (8,2 ml, solução 2M em THF, 16,4 mmoles) foi adicionado por 10 minutos. A reação foi gradualmente aquecida para temperatura ambiente e agitada durante a noite. A reação foi resfriada bruscamente pela adição de cloreto de amônio aquoso saturado. Materiais orgânicos foram extraídos usando dietila éter três vezes seguido por uma lavagem com salmoura. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e, após remoção do solvente sob pressão reduzida, a mistura bruta foi purificada usando uma coluna de sílica gel usando metila *terc*-butila éter/diclorometano como eluente. (S)-2-Metil-N-[(1*R*)-2-metil-1-(5-metil-2-furil)propil]propano-2-sulfinamida foi obtido após remoção de solvente sob pressão reduzida (530 mg 2,06 mmoles, 90% de a partir de RMN).

[000135] **Etapla c:** Cloreto de acetila (0,366 ml, 5,15 mmoles) foi adicionado em gotas a metanol (5 ml) a 0°C para preparar uma solução de cloreto de hidrogênio anidro em metanol. Esta solução foi adicionada a (S)-2-metil-N-[(1*R*)-2-metil-1-(5-metil-2-furil)propil]propano-2-sulfinamida (530 mg, 2,06 mmoles) a 0°C. A reação foi lentamente aquecida para temperatura ambiente por 2 horas. Solução saturada de bicarbonato de sódio foi adicionada para neutralizar a mistura de reação e o produto foi extraído com diclorometano quatro vezes. A camada orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio anidro. Remoção do solvente sob pressão reduzida rendeu o material bruto (310 mg, 2,03 mmoles) que foi usado diretamente na reação seguinte.

[000136] **Etapla d:** A 3-[(5-fluoro-3-oxo-isoindolin-4-il)amino]-4-metóxi-ciclobut-3-eno-1,2-diona (42,3 mg, 0,146 mmol), foi adicionado (1*R*)-2-metil-1-(5-metil-2-furil)propan-1-amina (30,5 mg, 0,199 mmol) em etanol (1 ml) à temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada

durante a noite a 45°C seguido por agitação a 65°C por 5 horas. Um fluxo de nitrogênio foi suavemente soprado sobre a mistura de reação para remover a maior parte do solvente. Diclorometano e 1N-ácido clorídrico foram adicionados e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída duas vezes mais com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o material bruto foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel usando uma mistura de diclorometano e acetato de etila como o eluente. 3-[(5-Fluoro-3-oxo-isoinдолin-4-il)amino]-4-[[[(1*R*)-2-metil-1-(5-metil-2-furil)propil]amino]ciclobut-3-eno-1,2-diona (52,4 mg, 0,132 mmol) foi obtido em 90% de rendimento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,55 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 11,1, 8,3$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 8,3, 3,8$ Hz, 1H), 6,22 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 6,05 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 4,97 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,18 (dt, $J = 13,7, 6,8$ Hz, 1H), 0,96 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,88 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H). EM: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 398,2, encontrado 398,4.

Exemplo 3: Síntese de 3-[(5,7-difluoro-3-oxo-isoinдолin-4-il)amino]-4-[[[(1*R*)-1-(5-metil-2-furil)propil]amino]ciclobut-3-eno-1,2-diona



[000137] **Etapa a:** Ácido 3,5-Difluoro-2-metil-benzoico (5,2 g, 30,2 mmoles) foi dissolvido em DMF anidro (30 ml). Na_2CO_3 anidro (3,5 g, 33,2 mmoles, 1,1 equiv) foi adicionado e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. Iodeto de metila (2,1 ml, 33,2 mmoles, 1,1 equiv) foi adicionado e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 4 h, em seguida, a reação foi diluída com água (200 ml) e o produto foi extraído usando Et_2O (3 x 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (4 x 30 ml), secas sobre MgSO_4 , filtradas e evaporadas para dar um óleo amarelo (5,4 g, 96%).

[000138] **Etapa b:** O produto da Etapa a (5,4 g, 29,0 mmoles) foi dissolvido em tetracloreto de carbono (60 ml) e N-bromossuccinimida (7,7 g, 43,5 mmoles, 1,5 equiv) foi adicionado seguido por peróxido de benzoila (1,4 g, 5,8 mmoles, 0,20 equiv). A mistura de reação foi agitada em refluxo durante a noite, em seguida, resfriada para temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel, 100% hexanos para 9:1 hexanos: acetato de etila) para dar o produto como um óleo amarelo (7,4 g, 96%).

[000139] **Etapa c:** NH_3 em metanol (7 M, 45 ml, 6,4 mmoles) foi resfriado para 0°C e o produto da Etapa b (6 g, 22,6 mmoles) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 0°C por 10 minutos e, em seguida, à temperatura ambiente durante a noite. O excesso de solvente foi evaporado e o resíduo foi diluído com água (50 ml). O sólido resultante foi filtrado e lavado com água (2 x 20 ml), em seguida, hexanos (20 ml) para dar o produto (3,4 g, 89%). EM: (ES) m/z calculado para $\text{C}_8\text{H}_6\text{F}_2\text{NO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 170,04, encontrado 170,3.

[000140] **Etapa d:** O 4,6-difluoroisindolin-1-ona da Etapa c (3,4 g, 20,1 mmoles) foi dissolvido em H_2SO_4 concentrado (40 ml) e resfriado para 0°C . HNO_3 a 70% (1,5 ml, 24,1 mmoles, 1,2 equiv) foi adicionado em gotas e a mistura de reação foi agitada a 0°C por 10 minutos, em

seguida, deixada aquecer para temperatura ambiente por um período de 1 hora e agitada durante a noite. Gelo foi adicionado e a mistura foi, em seguida, diluída com água fria (100 ml). O sólido amarelo resultante foi filtrado, lavado com água (2 x 50 ml), em seguida, hexanos (50 ml) e seco sob vácuo (3,4 g, 79%). EM: (ES) m/z calculado para $C_8H_5F_2N_2O_3$ $[M + H]^+$ 215,03, encontrado 215,2.

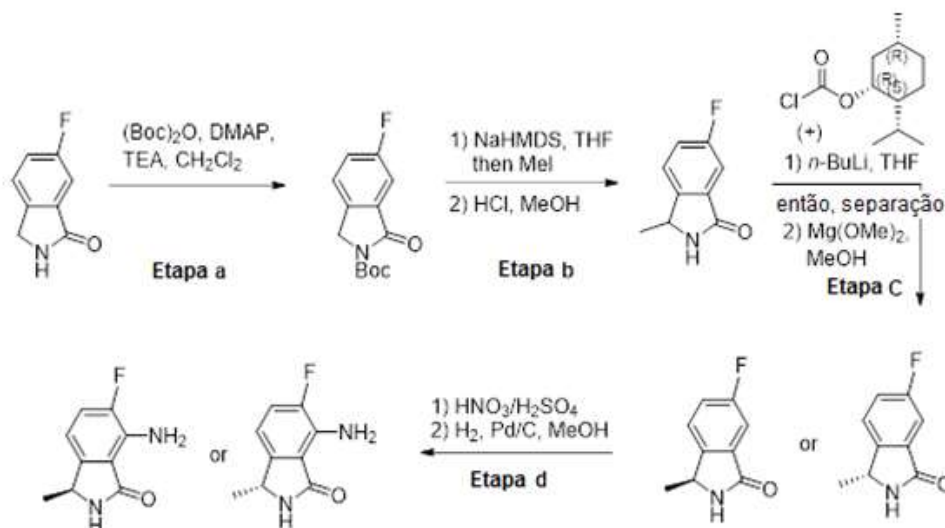
[000141] **Etapa e:** O 4,6-difluoro-7-nitro-isoindolin-1-ona da Etapa d (3,4 g, 15,9 mmoles) foi diluído com THF (50 ml) e Pd/C a 10%, 50% de umidade, (1,7 g, 0,8 mmol, 5% mmol) foi adicionado sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi vigorosamente agitada sob H_2 (balão) por 1 dia à temperatura ambiente, em seguida, filtrada através de Celite e evaporada para dar o produto sólido (2,7 g, 92%). EM: (ES) m/z calculado para $C_8H_7F_2N_2O$ $[M + H]^+$ 185,05, encontrado 185,3.

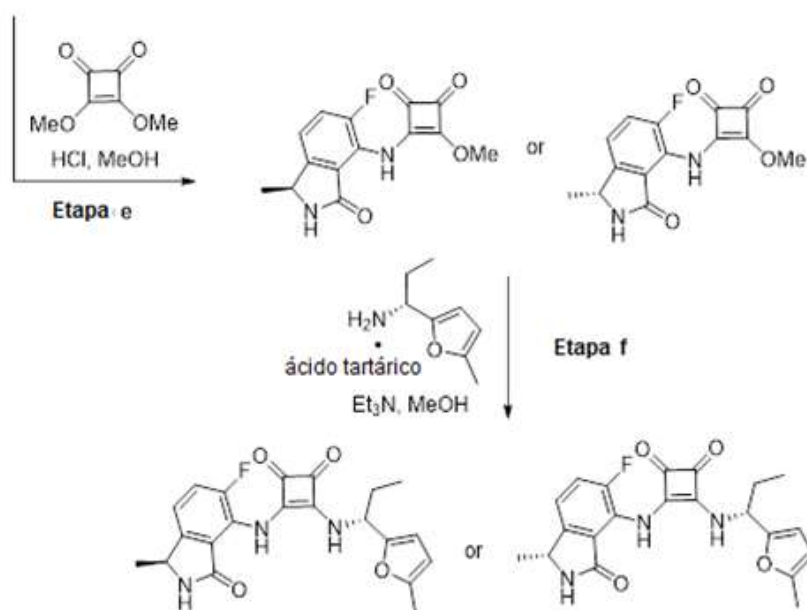
[000142] **Etapa f:** Uma mistura de 7-amino-4,6-difluoro-isoindolin-1-ona da Etapa e (2,3 g, 12,5 mmoles) e 3,4-dimetoxiciclobut-3-eno-1,2-diona (3,5 g, 25,0 mmoles, 2,0 equiv) em MeOH anidro (15 ml) foi agitada a 60°C durante a noite. A mistura de reação foi evaporada e o resíduo foi diluído com MTBE:EtOAc (1:1, 200 ml) e agitada a 50°C por 30 min, em seguida, resfriada para temperatura ambiente. O produto sólido foi filtrado, lavado com MTBE, em seguida, dissolvido em MeOH:DCM (1:1, 200 ml) e filtrado através de Celite. O filtrado foi evaporado para dar um sólido cinza (2,0 g, 54%). EM: (ES) m/z calculado para $C_{13}H_9F_2N_2O_4$ $[M + H]^+$ 295,05, encontrado 295,3.

[000143] **Etapa g:** Um frasco de 20 ml foi carregado com 3-[(5,7-difluoro-3-oxo-isoindolin-4-il)amino]-4-metóxi-ciclobut-3-eno-1,2-diona (44,3 mg, 0,144 mmol), seguido por (1*R*)-1-(5-metil-2-furil)propan-1-amina (25 mg, 0,18 mmol) em etanol (1 ml). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite, em seguida, a 80°C por 2 horas. Após soprar suavemente nitrogênio sobre a mistura de

reação para remover a maior parte do solvente, diclorometano e 1N-ácido clorídrico foram adicionados à mistura de reação. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída duas vezes mais com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro. Após remoção do solvente sob pressão reduzida, o material bruto foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel usando uma mistura de diclorometano e acetato de etila como o eluente. O produto obtido foi ressuspensão em acetato de etila e filtrado. O sólido foi filtrado e seco sob vácuo para dar 3-[(5,7-Difluoro-3-oxo-isoindolin-4-il)amino]-4-[[[(1*R*)-1-(5-metil-2-furil)propil]amino]ciclobut-3-eno-1,2-diona (22,6 mg, 0,0563 mmol) em 39% de rendimento. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,44 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,19 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 10,8, 8,6$ Hz, 1H), 6,26 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,05 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 5,07 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,90 (ddq, $J = 27, 7,6, 7,3$ Hz, 2H), 0,91 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). EM: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 402,1, encontrado 402,4.

Exemplo 4: Síntese de 3-(((*S*)-5-fluoro-1-metil-3-oxoisoindolin-4-il)amino)-4-(((*R*)-1-(5-metilfuran-2-il)propilil)amino)ciclobut-3-eno-1,2-diona e 3-(((*R*)-5-fluoro-1-metil-3-oxoisoindolin-4-il)amino)-4-(((*R*)-1-(5-metilfuran-2-il)propilil)amino)ciclobut-3-eno-1,2-diona





[000144] **Etapa a:** A uma solução agitada de 6-fluoroisoindolin-1-ona (10 g, 66,2 mmoles) em diclorometano anidro (100 ml), foram adicionados trietilamina (16,72, 165,5 mmoles, 21,8 ml), (Boc)₂O (17,3 g, 79,4 mmoles) e DMAP catalítico (100 mg) à temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. Após conclusão, a mistura de reação foi diluída com CH₂Cl₂, lavada com H₂O e, em seguida, NaHCO₃ aquoso saturado. A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada *in vacuo*. O composto bruto foi purificado por cromatografia de sílica gel (0-30% de acetato de etila em hexanos) para dar o produto. EM: (ES) *m/z* calculado para C₁₃H₁₄FNO₃ [M + H]⁺ 252,3, encontrado 252,3.

[000145] **Etapa b: 1)** A uma solução agitada de *tert*-butil-6-fluoro-1-oxoisoindolina-2-carboxilato (5,0 g, 19,9 mmoles) em THF anidro (40 ml) a -78 °C sob atmosfera de N₂, foi adicionado LiHMDS (21,89 ml, 21,89 mmoles) em gotas. Após a solução ser agitada por 30 min, uma solução de iodeto de metila (2,82 g, 19,92 mmoles) em THF (5 ml) foi adicionada à mistura. A mistura de reação foi agitada a -78°C por 1 h e, em seguida, a mistura foi deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada por 2 h. Após conclusão, a mistura de reação foi resfri-

ada bruscamente com NH_4Cl aquoso saturado, diluída com EtOAc (100 ml), e a camada orgânica foi lavada com H_2O e, em seguida, solução de salmoura. A camada orgânica foi, em seguida, seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi usado diretamente na etapa seguinte sem nenhuma purificação adicional. **2)** A uma solução agitada de *tert*-butil-5-fluoro-1-metil-3-oxoisindolina-2-carboxilato (6,2 g, 66,2 mmoles) em MeOH (60 ml), foi adicionado 4N HCl em dioxano (79,6 mmoles, 20 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 h. Após conclusão da reação, o solvente foi removido e a mistura de reação foi diluída com EtOAc (3x50 ml), a camada orgânica foi lavada com H_2O e, em seguida, NaHCO_3 aquoso saturado. A camada orgânica foi, em seguida, seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O composto bruto foi purificado por sílica gel, cromatografia (10-80% acetato de etila em hexanos) para dar o produto. EM: (ES) *m/z* calculado para $\text{C}_9\text{H}_8\text{FNO}$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺ 166,2, encontrado 166,2.

[000146] **Etapas c: 1)** A uma solução agitada de 6-fluoro-3-metilisoindolin-1-ona (2,5 g, 15,1 mmoles) em THF anidro (25 ml) a -78°C sob atmosfera de N_2 , foi adicionado *n*-BuLi (6,64 ml, 16,61 mmoles, 2,5 M em hexano) em gotas e a mistura de reação foi agitada a -78°C por 30 min, uma solução de (1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclo-hexila cloroformiato (3,96 g, 18,18 mmoles) em THF (5 ml) foi adicionada à mistura. A mistura de reação foi agitada a -78°C por 30 min, em seguida, a mistura de reação foi deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada por 3 h. Após conclusão da reação, a mistura de reação foi resfriada bruscamente com solução de NH_4Cl saturada, extraída com EtOAc (2x75 ml), a camada orgânica combinada foi lavada com H_2O e solução de salmoura, seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada *in vacuo*. O composto bruto foi purificado por cromatografia de sílica gel para dar (1*S*)-(1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclo-hexila 5-fluoro-1-metil-3-oxoisindolina-2-carboxilato e (1*R*)-(1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-

metilciclo-hexila 5-fluoro-1-metil-3-oxoisindolina-2-carboxilato separadamente. **2)** A uma solução agitada de um diastereômero obtido acima (1,2 g, 3,45 mmoles) em MeOH (10 ml), foi adicionado $\text{Mg}(\text{OMe})_2$ (10-12% wt) em MeOH (17,2 mmoles, 10 ml) à temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 h. Após conclusão da reação, o solvente foi removido e a mistura de reação foi resfriada bruscamente com solução saturada de NH_4Cl , extraída com EtOAc (2x75 ml), a camada orgânica combinada foi lavada com H_2O e solução de salmoura, seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada *in vacuo*. O composto bruto foi purificado por sílica gel, cromatografia (20-60%) acetato de etila/hexano para dar o produto desejado. EM: (ES) *m/z* calculado para $\text{C}_9\text{H}_8\text{FNO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 166,2, encontrado 166,2. O outro diastereômero foi tratado de forma similar para dar o outro produto desejado.

[000147] **Etapas d: 1)** Um dos compostos obtidos da Etapa c (0,45 g, 2,72 mmoles) foi dissolvido em H_2SO_4 concentrado (5 ml) e resfriado para 0°C. HNO_3 a 70% (0,34 g, 24,1 mmoles, 2,0 equiv) foi adicionado em gotas e a mistura de reação foi agitada a 0°C por 10 minutos, em seguida, deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada durante a noite. Gelo foi adicionado e a mistura foi, em seguida, diluída com água fria (10 ml), a mistura de reação foi extraída com EtOAc (2x25 ml), lavada com H_2O e solução de salmoura, seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O produto bruto foi usado diretamente na etapa seguinte sem nenhuma purificação adicional. EM: (ES) *m/z* calculado para $\text{C}_9\text{H}_7\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 211,0, encontrado 211,2. O outro enantiômero foi tratado de forma similar para dar o outro produto desejado. **2)** Um dos compostos obtidos acima (0,35 g, 1,32 mmol) e Pd/C a 10% (50% de umidade, 100 mg) em MeOH (25 ml) foi agitado sob uma atmosfera de hidrogênio (agradador par) por 1 h a 40 psi. A mistura foi filtrada através de Celite e lavada com MeOH (40 ml), o filtrado foi concentrado

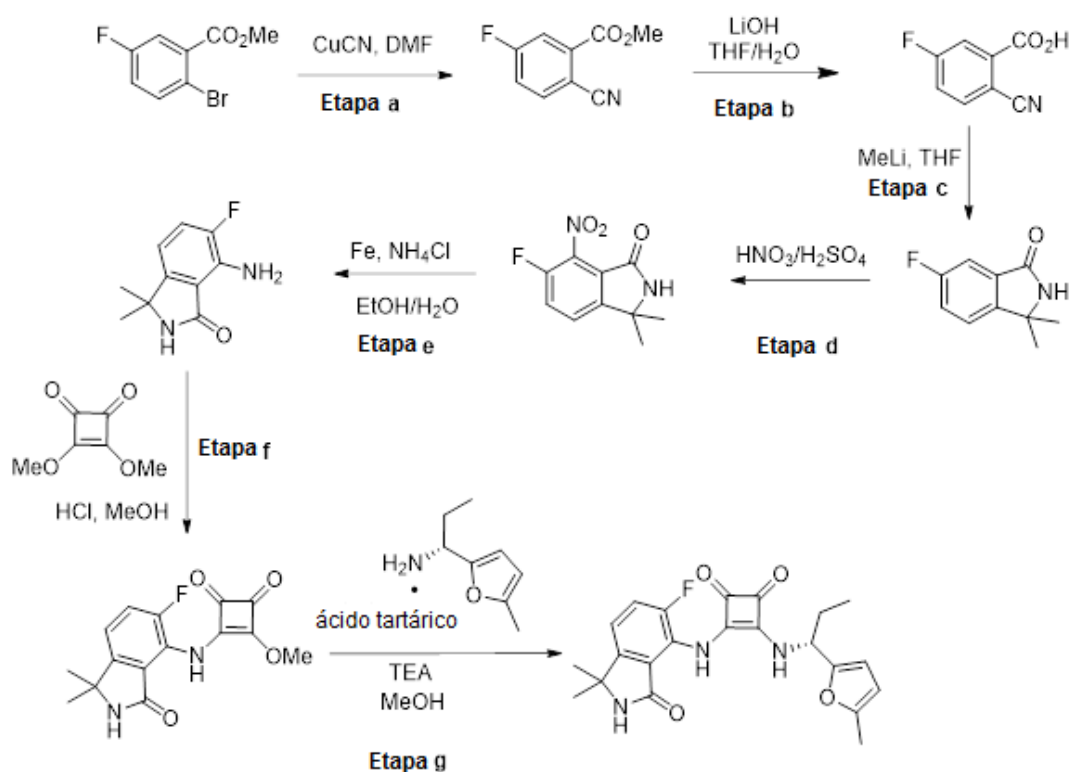
sob pressão reduzida para dar um sólido incolor, que foi purificado por cromatografia de sílica gel (20-100% acetato de etila/hexanos) para dar o produto desejado. EM: (ES) m/z calculado para $C_9H_9FN_2O[M+H]^+$ 181,1, encontrado 181,2. O outro enantiômero foi tratado de forma similar para dar o outro produto desejado.

[000148] **Etapla e:** Uma mistura de um dos compostos obtidos na Etapa d (170 mg, 0,939 mmol) e 3,4-dimetoxiciclobut-3-eno-1,2-diona (200 mg, 1,40 mmol) em metanol anidro (4 ml) foi agitada a 60°C por 3 h. A mistura de reação foi evaporada e o resíduo foi agitado em acetato de etila (10 ml) a 50°C por 30 min, em seguida, resfriado para temperatura ambiente. A mistura foi filtrada e seca para dar o produto desejado. EM: (ES) m/z calculado para $C_{14}H_{11}FN_2O_4 [M+H]^+$ 291,1, encontrado 291,2. O outro enantiômero foi tratado de forma similar para dar o outro produto desejado.

[000149] **Etapla f:** Um frasco de 20 ml foi carregado com um dos compostos obtidos acima (29,0 mg, 0,100 mmol), seguido por sal de tartarato de (1*R*)-1-(5-metil-2-furil)propan-1-amina (28,9 mg, 0,100 mmol) em metanol (0,5 ml) e trietilamina (40,5 mg, 0,400 mmol). A mistura de reação foi agitada a 60°C por 3 horas. Após soprar suavemente nitrogênio sobre a mistura de reação para remover o solvente, o material bruto foi purificado usando HPLC de fase reversa usando uma mistura de água e acetonitrila como o eluente para dar o produto desejado. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,49 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 11,1, 8,3$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 8,2, 3,8$ Hz, 1H), 6,27 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 6,06 (m, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,59 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,92 (m, 2H), 1,36 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). EM: (ES) m/z calculado para $C_{21}H_{20}FN_3O_4 [M + Na]^+$ 420,1, encontrado 420,4. O outro diastereômero foi obtido de forma similar. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,48 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 11,1, 8,2$ Hz, 1H), 7,37 (dd,

$J = 8,3, 3,8 \text{ Hz, 1H}$, $6,27 \text{ (d, } J = 3,1 \text{ Hz, 1H)}$, $6,09 - 6,04 \text{ (m, 1H)}$, $5,13 - 5,05 \text{ (m, 1H)}$, $4,65 - 4,54 \text{ (m, 1H)}$, $2,27 \text{ (s, 3H)}$, $1,92 \text{ (m, 2H)}$, $1,36 \text{ (d, } J = 6,7 \text{ Hz, 3H)}$, $0,92 \text{ (t, } J = 7,3 \text{ Hz, 3H)}$. EM: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 420,1, encontrado 420,3.

Exemplo 5: Síntese de (*R*)-3-((5-fluoro-1,1-dimetil-3-oxoisindolin-4-il)amino)-4-((1-(5-metilfuran-2-il)propilil)amino)ciclobut-3-eno-1,2-diona



[000150] **Etapa a:** Uma mistura de metila 2-bromo-5-fluorobenzoato (5,00 g, 21,5 mmoles) e cianeto de cobre (2,12 g, 23,6 mmoles) em DMF foi aquecida a 90°C por 1 dia, em seguida, resfriada para temperatura ambiente, diluída com acetato de etila (300 ml) e filtrada. O filtrado foi lavado com salmoura (5x50 ml) e, em seguida, com NaHCO_3 saturado (50 ml). A camada orgânica foi seca sobre MgSO_4 , filtrada, concentrada *in vacuo*. Esse produto foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. EM: (ES) m/z calculado para $\text{C}_9\text{H}_6\text{FNO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 180,0, encontrado 180,0.

[000151] **Etapa b:** A uma solução agitada de metila 2-ciano-5-fluorobenzoato (3,85 g, 21,5 mmoles) em tetra-hidrofurano (30 ml) e

água (3 ml) a 0°C, foi adicionado monohidrato de hidróxido de lítio (1,11 g, 26,5 mmoles). A reação foi aquecida para rt e agitada por 1 h. Em seguida, o solvente foi evaporado e o resíduo foi diluído com água (100 ml) e 2 M HCl (20 ml). O sólido foi coletado por filtração e seco sob vácuo para dar o produto desejado. EM: (ES) m/z calculado para $C_8H_4FNO_2$ $[M+H]^+$ 166,0, encontrado 166,0.

[000152] **Etapla c:** A uma solução agitada de ácido 2-ciano-5-fluorobenzoico (1,70 g, 10,3 mmoles) em anidro tetra-hidrofurano (105 ml) a -78°C, foi adicionada 1,6 M de solução de metila lítio em éter (25,74 ml, 41,2 mmoles) em gotas. A mistura foi agitada a -78 °C por 1 h e foi, em seguida, lentamente aquecida para rt, resfriada bruscamente com cloreto de amônio saturado, e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi purificada por cromatografia de sílica gel (0-100% acetato de etila/hexano) para dar 6-fluoro-3,3-dimetilisoindolin-1-ona. EM: (ES) m/z calculado para $C_{10}H_{10}FNO$ $[M+H]^+$ 180,0, encontrado 180,0.

[000153] **Etapla d:** Um frasco de reação contendo 6-fluoro-3,3-dimetilisoindolin-1-ona (620 mg, 3,46 mmoles) em H_2SO_4 concentrado (1 ml) foi resfriado em um banho de gelo. Uma mistura de H_2SO_4 concentrado (1 ml) com HNO_3 a 70% (0,25 ml, 3,8 mmoles) foi adicionada em gotas e a mistura de reação foi agitada a 0°C por 2 h, em seguida, cuidadosamente resfriada bruscamente com gelo e diluída para 10 ml com água fria. O sólido foi filtrado, lavado com água e seco sob vácuo para dar o produto desejado 6-fluoro-3,3-dimetil-7-nitroisoindolin-1-ona. EM: (ES) m/z calculado para $C_{10}H_9FN_2O_3$ $[M+H]^+$ 225,0, encontrado 225,0.

[000154] **Etapla e:** A uma solução de 6-fluoro-3,3-dimetil-7-nitroisoindolin-1-ona (0,56 g, 2,50 mmoles) em etanol (10 ml) e água (1 ml) à temperatura ambiente, foi adicionado pó de ferro (0,58 g, 10,38 mmoles) e cloreto de amônio (1,90 g, 34,6 mmoles). A mistura de reação foi

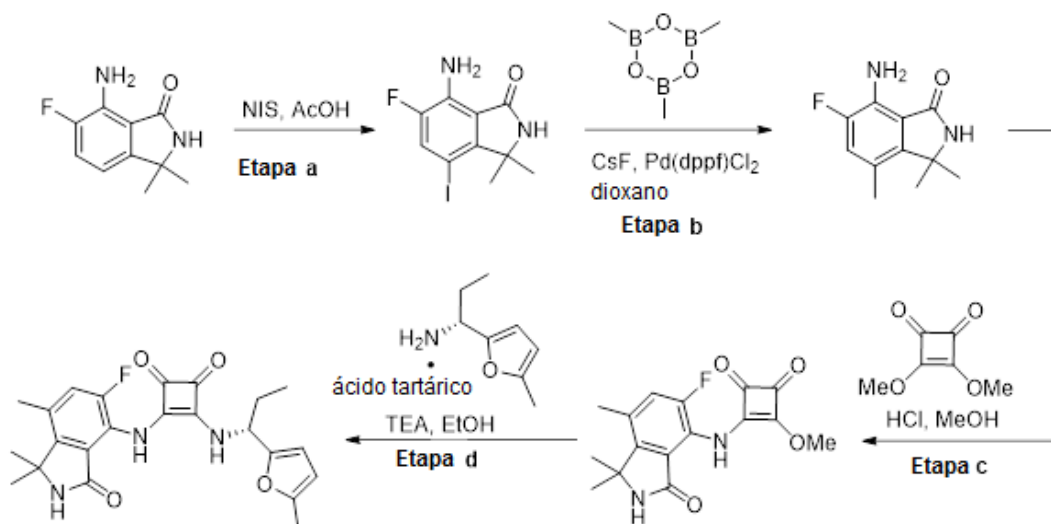
aquecida para 90 °C e agitada por 1 hora. Em seguida, foi resfriada para temperatura ambiente, filtrada através de Celite e enxaguada com metanol (20 ml). O filtrado foi concentrado para secar e o resíduo foi diluído com acetato de etila, lavado com água e salmoura. As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na₂SO₄), filtradas, concentradas *in vacuo* e purificadas por cromatografia de sílica gel (0–100% acetato de etila em hexanos) para obter o produto 7-amino-6-fluoro-3,3-dimetilisindolin-1-ona. EM: (ES) *m/z* calculado para C₁₀H₁₁FN₂O [M+H]⁺ 195,1, encontrado 195,1.

[000155] **Etapla f:** Uma mistura de 7-amino-6-fluoro-3,3-dimetilisindolin-1-ona (25 mg, 0,129 mmol), 3,4-dimetoxiciclobut-3-eno-1,2-diona (22,0 mg, 0,155 mmol, 1,2 equiv), e solução de HCl em dioxano (4 M, 32,3 ml) em MeOH anidro (0,65 ml) foi agitada a 60°C por 18 horas. Os solventes foram removidos para dar o produto que foi diretamente usado na etapa seguinte.

[000156] **Etapla g:** Um frasco de 20 ml foi carregado com 3-((5-fluoro-1,1-dimetil-3-oxoisindolin-4-il)amino)-4-metoxiciclobut-3-eno-1,2-diona obtido acima, seguido por sal de tartarato de (1*R*)-1-(5-metil-2-furil)propan-1-amina (115,7 mg, 0,400 mmol) em metanol (0,5 ml) e trietilamina (101 mg, 1,00 mmol). A mistura de reação foi agitada a 60°C por 18 horas. Após soprar suavemente nitrogênio sobre a mistura de reação para remover o solvente, o material bruto foi purificado usando HPLC de fase reversa usando uma mistura de água e acetoni-trila como o eluente. (1*R*)-3-((5-fluoro-1,1-dimetil-3-oxoisindolin-4-il)amino)-4-((1-(5-metilfuran-2-il)propilil)amino)ciclobut-3-eno-1,2-diona foi obtido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,48 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 11,0, 8,2 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 8,3, 3,9 Hz, 1H), 6,27 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 6,09 – 6,03 (m, 1H), 5,08 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,92 (m, 2H), 1,43 (s, 6H), 0,92 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). EM: (ES) *m/z* calculado para C₂₂H₂₂FN₃O₄ [M + Na]⁺ 434,1, encontrado

434,4.

Exemplo 6: Síntese de (*R*)-3-((5-fluoro-1,1,7-trimetil-3-oxoisindolin-4-il)amino)-4-((1-(5-metilfuran-2-il)propilil)amino)ciclobut-3-eno-1,2-diona



[000157] **Etapa a:** A uma solução de 7-amino-6-fluoro-3,3-dimetilisindolin-1-ona (150 mg, 0,77 mmol) em AcOH (2 ml) em um banho de água, foi adicionado NIS (244 mg, 1,08 mmol) em porções à temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada em um banho de água por 30 minutos, resfriada bruscamente com água (1 ml) e extraída com acetato de etila (10 ml). A camada orgânica foi lavada com salmoura (10 ml) e, em seguida, seca sobre MgSO₄. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para dar um sólido marrom, que foi purificado por cromatografia de sílica gel (0-60% acetato de etila em hexanos) para dar 7-amino-6-fluoro-4-iodo-3,3-dimetilisindolin-1-ona. EM: (ES) *m/z* calculado para C₁₀H₁₀FIN₂O [M+H]⁺ 321,0, encontrado 321,0.

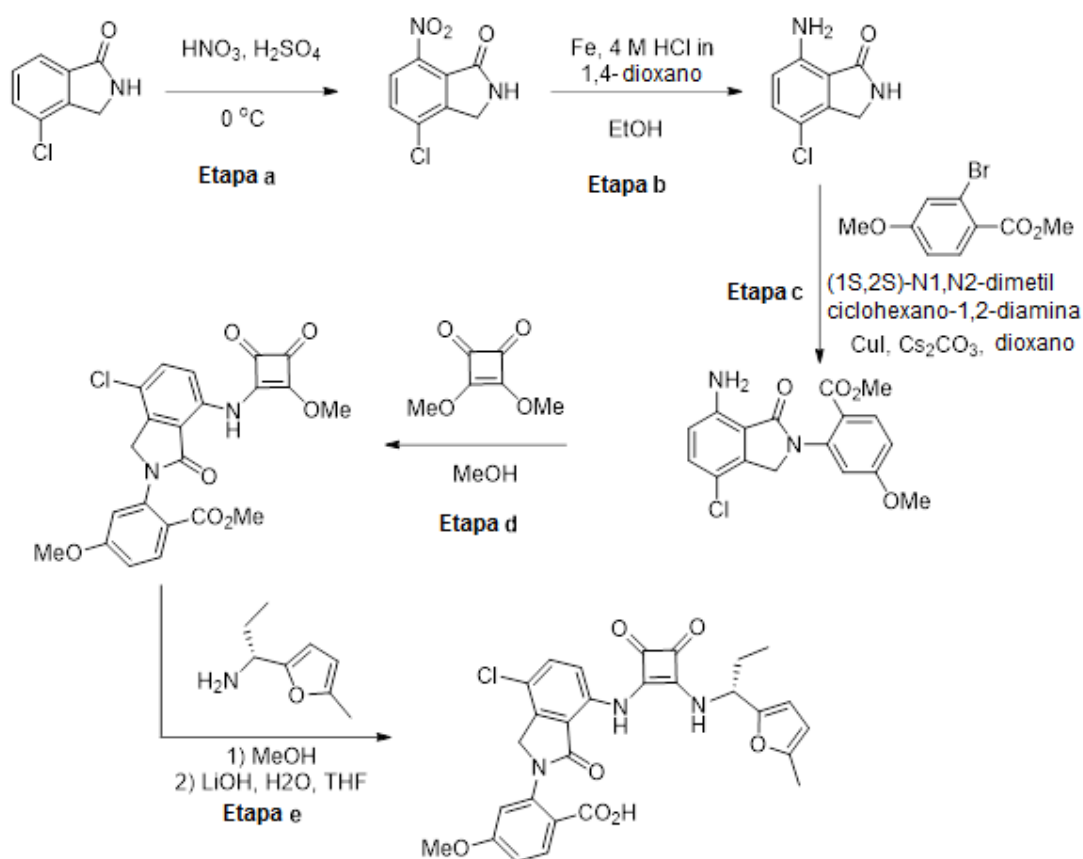
[000158] **Etapa b:** A uma solução de 7-amino-6-fluoro-4-iodo-3,3-dimetilisindolin-1-ona (370 mg, 1,16 mmol) em dioxano (12 ml), foi adicionado CsF (705 mg, 4,64 mmoles), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (435 mg, 3,47 mmoles) e [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) (95 mg, 0,116 mmol). A mistura resultante foi agitada a 80°C durante a noite. A reação foi dividida entre água (20 ml) e acetato de etila (30 ml). A camada orgânica foi lavada com salmoura

(20 ml) e, em seguida, seca sobre MgSO_4 , filtrada e concentrada para dar o produto bruto, que foi purificado por cromatografia de sílica gel (0-80% acetato de etila em hexanos) para dar 7-amino-6-fluoro-3,3,4-trimetilisoindolin-1-ona. EM: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 209,1, encontrado 209,1.

[000159] **Etapa c:** Uma mistura de 7-amino-6-fluoro-3,3,4-trimetilisoindolin-1-ona (40 mg, 0,192 mmol), 3,4-dimetoxiciclobut-3-eno-1,2-diona (32,8 mg, 0,231 mmol, 1,2 equiv), e solução de HCl em dioxano (4 M, 48 μL) em MeOH anidro (1,0 ml) foi agitada a 60°C por 18 horas. Os solventes foram removidos para dar o produto que foi diretamente usado na etapa seguinte.

[000160] **Etapa d:** Um frasco de 20 ml foi carregado com 3-((5-fluoro-1,1,7-trimetil-3-oxoisoindolin-4-il)amino)-4-metoxiciclobut-3-eno-1,2-diona obtido acima, seguido por sal de tartarato de (1*R*)-1-(5-metil-2-furil)propan-1-amina (222,7 mg, 0,77 mmol) em metanol (1,0 ml) e trietilamina (233 mg, 2,3 mmoles). A mistura de reação foi agitada a 60°C por 18 horas. Após soprar suavemente nitrogênio sobre a mistura de reação para remover o solvente, o material bruto foi purificado usando HPLC de fase reversa usando uma mistura de água e acetoni-trila como o eluente. (*R*)-3-((5-fluoro-1,1,7-trimetil-3-oxoisoindolin-4-il)amino)-4-((1-(5-metilfuran-2-il)propilil)amino)ciclobut-3-eno-1,2-diona foi obtido. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,41 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 6,26 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 6,12 – 6,02 (m, 1H), 5,08 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,90 (m, 2H), 1,49 (s, 6H), 0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). EM: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 448,2, encontrado 448,4.

Exemplo 7: Síntese de ácido (*R*)-2-(4-cloro-7-((2-((1-(5-metilfuran-2-il)propilil)amino)-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il)amino)-1-oxoisindolin-2-il)-4-metoxibenzoico



[000161] **Etapa a:** Um frasco de fundo redondo de 1 litro contendo 4-cloroisindolin-1-ona (25,0 g, 0,149 mol) em H_2SO_4 concentrado (50 ml) foi resfriado em um banho de gelo. Uma mistura de H_2SO_4 concentrado (50 ml) com HNO_3 a 70% (10 ml, 0,16 mol, 1,05 equiv.) foi adicionada em gotas e a mistura de reação foi agitada a 0°C por 2 h, em seguida, cuidadosamente resfriada bruscamente com gelo e diluída para 1 litro com água fria. O sólido foi filtrado, lavado com água e seco sob alto vácuo para gerar 4-cloro-7-nitro-isindolin-1-ona. EM: (ES) m/z calculado para $\text{C}_8\text{H}_5\text{ClN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 212,0, encontrado 212,0.

[000162] **Etapa b:** A uma mistura agitada de 4-cloro-7-nitro-isindolin-1-ona (23 g, 108 mmoles) em etanol à temperatura ambiente, foi adicionado pó de ferro (18,2 g, 324 mmoles), seguido por 4 M HCl em

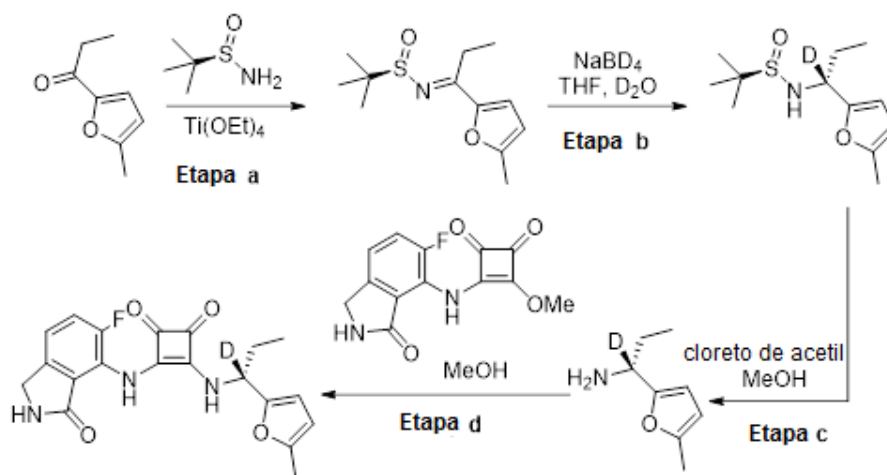
dioxano (162 ml, 648 mmoles). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 h, em seguida, concentrada *in vacuo*. O resíduo foi diluído com acetato de etila e neutralizado com solução saturada de bicarbonato de sódio e extraído com acetato de etila (2 × 500 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas *in vacuo* para gerar 7-amino-4-cloro-isoindolin-1-ona. EM: (ES) *m/z* calculado para C₈H₇ClN₂O [M+H]⁺ 183,2, encontrado 183,2.

[000163] **Etapla c:** A um frasco de reação contendo 7-amino-4-cloro-isoindolin-1-ona (250 mg, 1,37 mmol) em dioxano (10 ml), foi adicionado metila 2-bromo-5-metóxi-benzoato (502 mg, 2,05 mmoles), carbonato de cézio (893 mg, 2,74 mmoles), iodeto de cobre (104 mg, 0,55 mmol) e (1S,2S)-N1,N2-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (156 mg, 1,1 mmol). A mistura foi purgada com nitrogênio, em seguida, aquecida para 110°C. A reação foi agitada a 110°C por 1h e a reação foi monitorada por LC-EM. Após conclusão, a reação foi deixada resfriar e foi, em seguida, filtrada através de Celite e enxaguada com acetato de etila. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica gel (0-50% acetato de etila/hexano) para dar metila 2-(7-amino-4-cloro-1-oxo-isoindolin-2-ila)-5-metóxi-benzoato. EM: (ES) *m/z* calculado para C₁₇H₁₅ClN₂O₄[M+H]⁺ 347,1, encontrado 347,1.

[000164] **Etapla d:** Uma mistura de metila 2-(7-amino-4-cloro-1-oxo-isoindolin-2-ila)-5-metóxi-benzoato (160 mg, 0,46 mmol) e 3,4-dimetoxiciclobutano-1,2-diona (131 mg, 0,92 mmol) em metanol anidro (5 ml) foi agitada a 60°C durante a noite. A mistura de reação foi evaporada e o resíduo foi agitado em acetato de etila (5 ml) a 50°C por 30 min, em seguida, deixada resfriar para temperatura ambiente. A mistura foi filtrada e seca para dar o produto metila 2-[4-cloro-7-[(2-metóxi-3,4-dioxo-ciclobutil)amino]-1-oxo-isoindolin-2-il]-5-metóxi-benzoato. EM: (ES) *m/z* calculado para C₂₂H₁₇ClN₂O₇ [M+H]⁺ 457,1, encontrado 457,1.

[000165] **Etapa e:** Um metil 2-(4-cloro-7-((2-metóxi-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il)amino)-1-oxoisindolin-2-il)-4-metoxibenzoato (60 mg, 0,12 mmol), foi adicionado (R)-1-(5-metilfuran-2-il)propan-1-amina (22 mg, 0,15 mmol) em metanol (5 ml) à temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada durante a noite a 60°C e, em seguida, concentrada. O resíduo foi diluído com diclorometano e lavado com água. A camada orgânica foi concentrada. Ao resíduo, foi adicionado THF (5 ml), água (1 ml), e LiOH (grande excesso). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 h e 60°C por 2 h. HCl aquoso (1N) e diclorometano foram adicionados e a camada orgânica combinada foi concentrada. THF foi adicionado e a mistura foi filtrada para se desfazer do sólido. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa usando uma mistura de água e acetonitrila como o eluente. Ácido (R)-2-(4-cloro-7-((2-((1-(5-metilfuran-2-il)propilil)amino)-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il)amino)-1-oxoisindolin-2-il)-4-metoxibenzoico foi obtido. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,12 – 8,03 (m, 2H), 7,59 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,15 – 7,02 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,20 – 4,80 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,03 – 1,85 (m, 2H), 0,99 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). EM: (ES) *m/z* calculado para C₂₈H₂₄ClN₃O₇ [M + H]⁺ 550,1, encontrado 550,3.

Exemplo 8: Síntese de (R)-3-((5-fluoro-3-oxoisindolin-4-il)amino)-4-((1-(5-metilfuran-2-il)propil-1-d)amino)ciclobut-3-eno-1,2-diona



[000166] **Etapa a:** A um frasco de 40 ml, foi adicionado (R)-2-

metilpropano-2-sulfinamida (1,83 g, 15,1 mmoles), 1-(5-metilfuran-2-il)propan-1-ona (2,0 ml, 15,1 mmoles) e etóxido de titânio (7,8 ml). A mistura de reação foi agitada a 60°C durante a noite. A reação foi diluída com diclorometano (100 ml) e resfriada bruscamente com decahidrato de sulfato de sódio (10,2 g). A mistura de reação foi filtrada através de celite e enxaguada com diclorometano. A evaporação do solvente deu o produto bruto que foi purificado por cromatografia de sílica gel usando uma mistura de acetato de etila e hexano como o eluente.

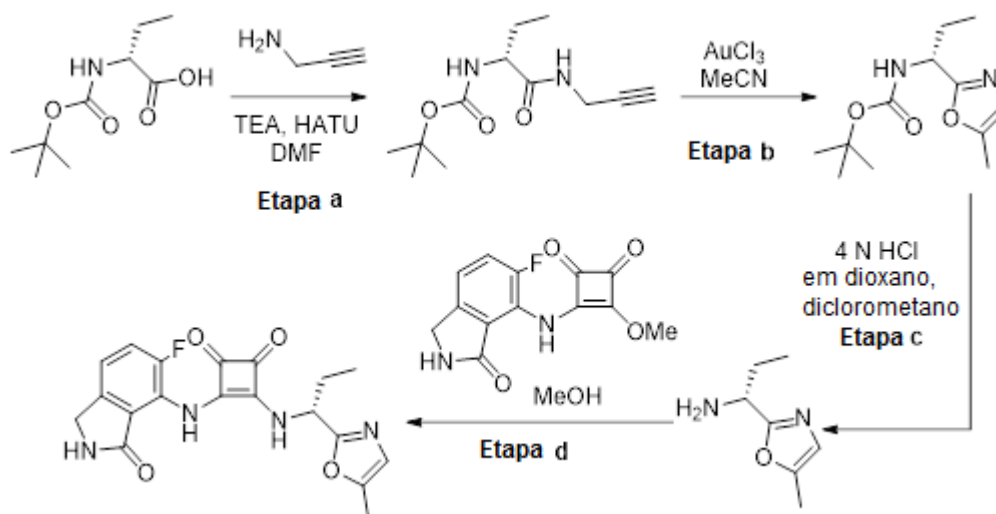
[000167] **Etapla b:** A uma mistura do produto da etapa anterior (1122 mg, 4,65 mmoles), THF (17,5 ml) e D₂O (0,36 ml) a -55°C, foi adicionado borodeuterídeo de sódio (575 mg, 13,7 mmoles). A mistura de reação foi agitada à mesma temperatura por 3 h. Após soprar suavemente nitrogênio sobre a mistura de reação para remover o solvente, diclorometano foi adicionado. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel usando uma mistura de diclorometano e metila terc-butila éter como o eluente.

[000168] **Etapla c:** O produto da etapa anterior (422 mg, 1,73 mmol) foi dissolvido em MeOH (5 ml) a 0°C, e cloreto de acetila (400 µL) foi adicionado. A reação foi agitada por 1 h. Após soprar suavemente nitrogênio sobre a mistura de reação para remover o solvente, uma mistura de metila terc-butila éter e água foi adicionado. A camada aquosa foi coletada e basificada com solução de carbonato de sódio (2 M). A mistura foi extraída com CHCl₃ (3x). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas para dar o produto.

[000169] **Etapla d:** A 3-((5-fluoro-3-oxoisindolin-4-il)amino)-4-metoxiciclobut-3-eno-1,2-diona (41,4 mg, 0,150 mmol), foi adicionado (*R*)-1-(5-metilfuran-2-il)propan-1-d-1-amina (31,9 mg, 0,228 mmol) em metanol (1 ml) à temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada du-

rante a noite a 45°C. Após soprar suavemente nitrogênio sobre a mistura de reação para remover o solvente, uma mistura de HCl aquoso (1N) e diclorometano foi adicionada. A mistura foi filtrada e o resíduo foi purificado por TLC preparativa usando acetato de etila como o eluente. (*R*)-3-((5-fluoro-3-oxoisindolin-4-il)amino)-4-((1-(5-metilfuran-2-il)propil-1-d)amino)ciclobut-3-eno-1,2-diona foi obtido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,47 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,46 (dd, *J* = 11,2, 8,2 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 8,2, 3,7 Hz, 1H), 6,25 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 6,06 – 6,03 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,00 – 1,80 (m, 2H), 0,90 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). EM: (ES) *m/z* calculado para C₂₀DH₁₇FN₃O₄ [M + H]⁺ 385,1, encontrado 385,4.

Exemplo 9: Síntese de (*R*)-3-((5-fluoro-3-oxoisindolin-4-il)amino)-4-((1-(5-metiloxazol-2-il)propilil)amino)ciclobut-3-eno-1,2-diona



[000170] **Etapa a:** A um frasco de 40 ml, foi adicionado ácido (*R*)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)butanoico (1,00 g, 4,92 mmoles), 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo [4,5-b]piridínio (HATU, 1,96 g, 5,16 mmoles), DMF (6 ml) e trietilamina (1,51 ml). A mistura de reação foi agitada por 2 min e prop-2-in-1-amina (378 µL, 5,90 mmoles) foi adicionado. A mistura de reação foi ainda agitada à temperatura ambiente por 2 h. A mistura de reação foi diluída com água e dietila éter e extraída com dietila éter (6x). As ca-

madras orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel usando uma mistura de acetato de etila e diclorometano como o eluente.

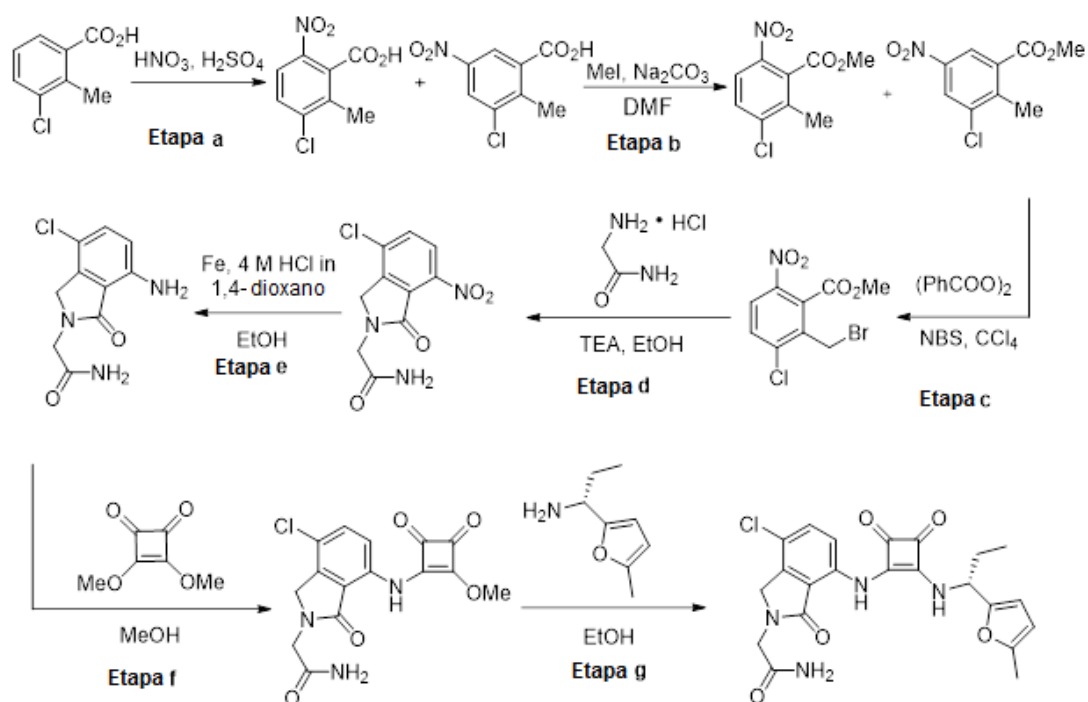
[000171] **Etapas b:** A um frasco de 40 ml, foram adicionados cloreto áurico (128 mg, 0,424 mmol), acetonitrila (10 ml), e o produto da etapa anterior (501 mg, 2,09 mmoles). A mistura de reação foi agitada a 50°C durante a noite. Após soprar suavemente nitrogênio sobre a mistura de reação para remover o solvente, uma mistura de cloreto de amônio saturado solução e metila terc-butila éter foi adicionado. A mistura foi extraída com metila terc-butila éter (3x). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel usando uma mistura de acetato de etila e hexano como o eluente.

[000172] **Etapas c:** A uma solução agitada do produto da etapa anterior (301 mg, 1,25 mmol) em diclorometano (1 ml), foi adicionado 4N HCl em dioxano (1 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Após soprar suavemente nitrogênio sobre a mistura de reação para remover o solvente, uma mistura de água e hexano foi adicionada. A camada aquosa foi coletada e basificada com solução saturada de bicarbonato de sódio. A mistura foi extraída com diclorometano (3x) e clorofórmio/isopropanol (2/1, v/v) (2x). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas para dar o produto.

[000173] **Etapas d:** Um 3-((5-fluoro-3-oxoisindolin-4-il)amino)-4-metoxiciclobut-3-eno-1,2-diona (42,4 mg, 0,154 mmol), foi adicionado (*R*)-1-(5-metiloxazol-2-il)propan-1-amina (25,9 mg, 0,185 mmol) em metanol (0,5 ml) à temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada durante a noite a 50°C. Após soprar suavemente nitrogênio sobre a mistura de reação para remover o solvente, uma mistura de HCl aquoso (1N) e diclorometano foi adicionada. A mistura foi filtrada e o resíduo foi puri-

ficado por TLC preparativa usando uma mistura de diclorometano e acetonitrila (1/1, v/v) como o eluente. (*R*)-3-((5-fluoro-3-oxoisindolin-4-il)amino)-4-((1-(5-metiloxazol-2-il)propilil)amino)ciclobut-3-eno-1,2-diona foi obtido. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,63 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,48 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 11,2, 8,2$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 8,3, 3,8$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 5,33 – 5,20 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 2,32 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H), 2,09 – 1,87 (m, 2H), 0,93 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). EM: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 385,1, encontrado 385,4.

Exemplo 10: Síntese de (*R*)-2-(4-cloro-7-((2-((1-(5-metilfuran-2-il)propilil)amino)-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il)amino)-1-oxoisindolin-2-il)acetamida



[000174] **Etapa a:** Um frasco Erlenmeyer de 4 litros contendo ácido 3-cloro-2-metil-benzoico (100,0 g, 0,586 mole) em H_2SO_4 concentrado (500 ml) foi resfriado em um banho de gelo. HNO_3 a 70% (45,2 ml, 0,703 mole, 1,2 equiv.) foi adicionado em gotas e a mistura de reação foi agitada a 0°C por 2 h, em seguida, cuidadosamente resfriada bruscamente com gelo e diluída para 4 L com água fria. Um sólido branco

foi filtrado, lavado com água e seco sob alto vácuo para gerar uma mistura de ácido 3-cloro-2-metil-6-nitro-benzoico e ácido 3-cloro-2-metil-5-nitro-benzoico em razão 3:1. EM: (ES) m/z calculado para $C_8H_5ClNO_4$ [M-H]⁻ 214,0, encontrado 214,0.

[000175] **Etapla b:** A mistura de ácidos isoméricos da etapa anterior (50 g, 232,0 mmoles) foi dissolvida em DMF anidro (200 ml), Na_2CO_3 anidro (27,0 g, 255,2 mmoles, 1,1 equiv.) foi adicionado e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. Iodeto de metila (15,9 ml, 255,2 mmoles, 1,1 equiv.) foi adicionado e agitação prosseguiu à temperatura ambiente por 3 h. A mistura de reação foi diluída com água (1,2 L) e o produto foi extraído usando Et_2O (3 x 250 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (4 x 100 ml), secas sobre $MgSO_4$, filtradas e evaporadas para dar o produto.

[000176] **Etapla c:** A mistura de ésteres isoméricos da etapa anterior (49,7 g, 216,5 mmoles) foi dissolvida em CCl_4 (400 ml) e N-bromossuccinimida (57,8 g, 324,7 mmoles, 1,5 equiv.) foi adicionado seguido por peróxido de benzoila (10,4 g, 43,2 mmoles, 0,20 equiv). A mistura de reação foi agitada sob refluxo durante a noite, em seguida, foi resfriada para temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (100:0 a 9:1 Hex:EtOAc) para dar o produto como um isômero simples. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,01 (s, 3H).

[000177] **Etapla d:** Uma mistura do produto da etapa anterior (316 mg, 1,02 mmol), cloridrato de 2-aminoacetamida (171 mg, 1,55 mmol) e trietilamina (427 μ L, 3,06 mmoles) em etanol (2 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Após soprar suavemente nitrogênio sobre a mistura de reação para remover o solvente, uma mistura de HCl aquoso (1N) e água foi adicionada. A mistura foi filtrada e o resíduo foi enxaguado com HCl aquoso (1N) e água para gerar o produ-

to desejado.

[000178] **Etapa e:** A uma mistura agitada do produto da etapa anterior (249 mg, 0,925 mmol) em etanol (1 ml) à temperatura ambiente, foi adicionado pó de ferro (158 mg, 2,68 mmoles), seguido por 4 M HCl em dioxano (0,46 ml, 1,84 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio foi adicionada e a mistura foi diluída com metanol. A mistura foi filtrada através de celite e enxaguada com metanol. O filtrado foi concentrado para remover metanol e subsequentemente extraído com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram concentradas para gerar o produto desejado.

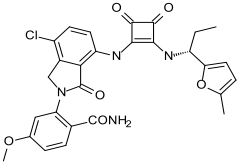
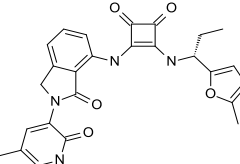
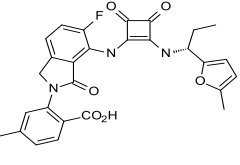
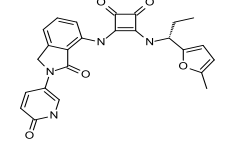
[000179] **Etapa f:** Uma mistura do produto da etapa anterior (131 mg, 0,55 mmol) e 3,4-dimetoxiciclobutano-1,2-diona (118 mg, 0,83 mmol) em metanol anidro (2 ml) foi agitada a 60°C durante a noite. Após soprar suavemente nitrogênio sobre a mistura de reação para remover o solvente, acetato de etila foi adicionado. A mistura foi filtrada, enxaguada com acetato de etila e seca para dar o produto.

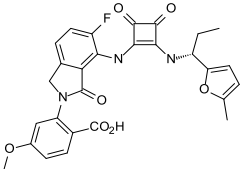
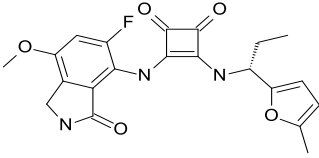
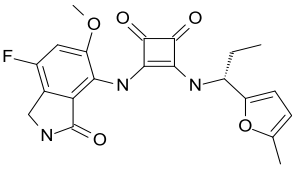
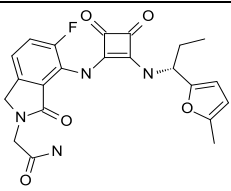
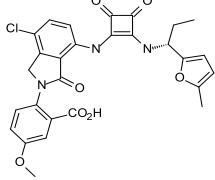
[000180] **Etapa g:** A 2-(4-cloro-7-((2-metóxi-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il)amino)-1-oxoisindolin-2-il)acetamida (39,9 mg, 0,114 mmol), foi adicionado (*R*)-1-(5-metilfuran-2-il)propan-1-amina (23,0 mg, 0,165 mmol) em etanol (1 ml) à temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada durante a noite a 65°C. Após soprar suavemente nitrogênio sobre a mistura de reação para remover o solvente, uma mistura de HCl aquoso (1N) e diclorometano foi adicionada. A mistura foi filtrada e o resíduo foi enxaguado com água, diclorometano e metila terc-butila éter. (*R*)-2-(4-cloro-7-((2-((1-(5-metilfuran-2-il)propilil)amino)-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il)amino)-1-oxoisindolin-2-il)acetamida foi obtido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,74 (s, 1H), 9,12 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,67 – 7,52 (m, 3H), 7,27 – 7,18 (m, 1H), 6,25 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 6,06 – 6,02 (m, 1H), 5,18 – 5,08 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 2,25 (s,

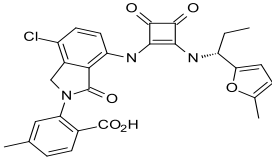
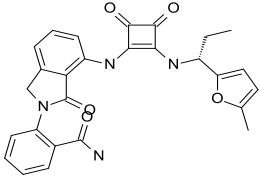
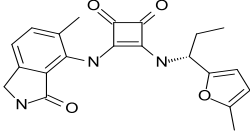
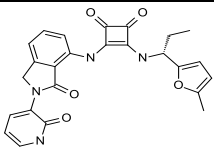
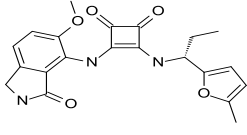
3H), 2,01 – 1,80 (m, 2H), 0,90 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). EM: (ES) m/z calculado para $C_{22}H_{21}ClN_4O_5$ $[M + Na]^+$ 479,1, encontrado 479,0.

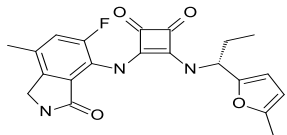
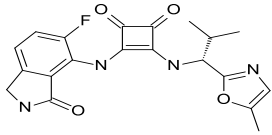
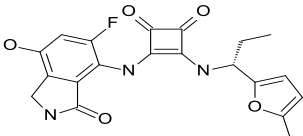
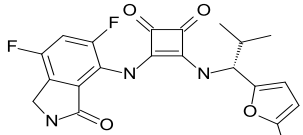
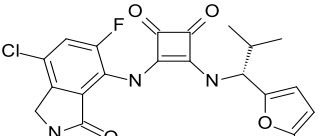
[000181] Os seguintes compostos foram produzidos usando métodos sintéticos similares como descrito aqui com os reagentes adequados e foram caracterizados por EM (espectrometria de massa) e RMN como ilustrado na Tabela 1.

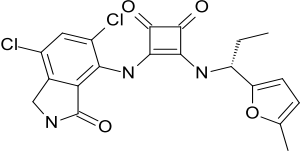
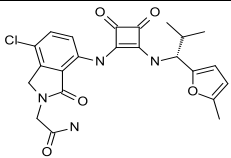
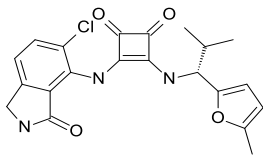
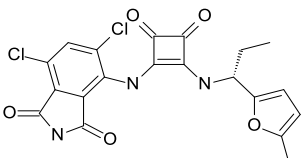
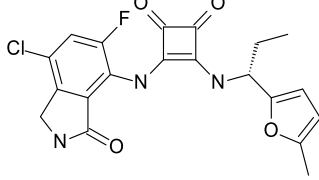
Tabela 1. Caracterização de compostos

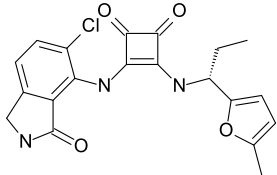
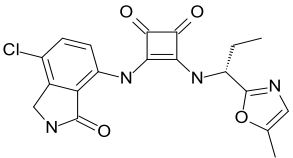
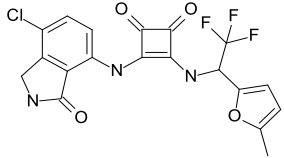
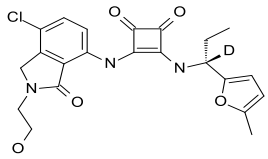
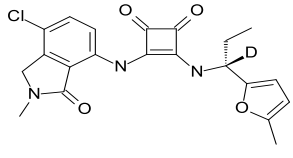
Estrutura	RMN	EM
	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,06 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 8,6, 2,5$ Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,95 – 5,91 (m, 1H), 5,28 – 5,20 (m, 1H), 4,93 – 4,90 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,08 – 1,88 (m, 2H), 0,99 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).	EM: (ES) m/z calculado para $C_{28}H_{25}ClN_4O_6$ $[M + H]^+$ 549,2, encontrado 549,3.
	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,89 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 9,14 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,69 – 7,53 (m, 3H), 7,32 – 7,16 (m, 2H), 6,26 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 6,06 – 6,03 (m, 1H), 5,20 – 5,12 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,02 – 1,83 (m, 2H), 0,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).	EM: (ES) m/z calculado para $C_{26}H_{24}N_4O_5$ $[M + Na]^+$ 495,2, encontrado 495,4.
	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,94 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,50 – 7,31 (m, 4H), 6,19 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 5,96 – 5,93 (m, 1H), 5,22 – 5,12 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,06 – 1,86 (m, 2H), 0,99 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).	EM: (ES) m/z calculado para $C_{28}H_{24}FN_3O_6$ $[M - H]^-$ 516,2, encontrado 516,3.
	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,81 (s, 1H), 9,14 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 9,1$ Hz, 3H), 7,72 – 7,55 (m, 2H), 7,25 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 6,45 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 6,27 (d, $J =$	EM: (ES) m/z calculado para $C_{25}H_{22}N_4O_5$ $[M + H]^+$ 459,2, encontrado 459,4.

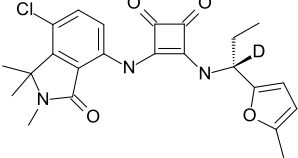
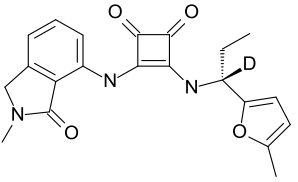
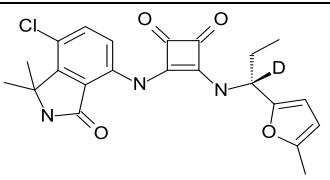
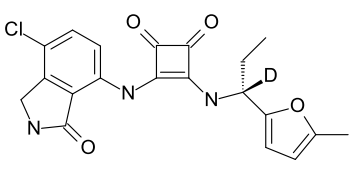
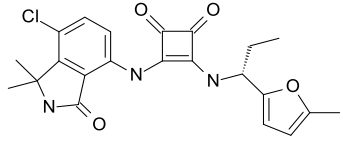
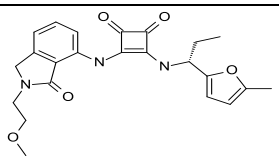
	3,1 Hz, 1H), 6,07 – 6,04 (m, 1H), 5,20 – 5,12 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 2,27 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,06 – 1,80 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	
	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,10 – 7,99 (m, 1H), 7,55 – 7,37 (m, 2H), 7,14 – 6,99 (m, 2H), 6,19 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,96 – 5,93 (m, 1H), 5,21 – 5,11 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,83 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,07 – 1,88 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7,4 Hz, 3H).	EM: (ES) m/z calculado para C28H24FN3O7 [M + Na] ⁺ 556,2, encontrado 556,5.
	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,27 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,11 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,07 – 6,04 (m, 1H), 5,12 – 5,03 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,99 – 1,82 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	EM: (ES) m/z calculado para C21H20FN3O5 [M + Na] ⁺ 436,2, encontrado 436,4.
	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,17 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,98 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,07 – 6,04 (m, 1H), 5,11 – 5,03 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,99 – 1,82 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	EM: (ES) m/z calculado para C21H20FN3O5 [M + Na] ⁺ 436,2, encontrado 436,0.
	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,14 – 8,08 (m, 1H), 7,27 – 7,23 (, 1H), 6,25 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,00 – 5,96 (m, 1H), 5,20 – 5,05 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,15 – 1,90 (m, 2H), 1,02 (t, J = 7,4 Hz, 3H).	EM: (ES) m/z calculado para C22H21FN4O5 [M + H] ⁺ 441,2, encontrado 441,4.
	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,76 (s, 1H), 9,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,70 – 7,63 (m, 2H), 7,52 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,7, 3,1 Hz, 1H), 6,23	EM: (ES) m/z calculado para C28H24ClN3O7 [M + H] ⁺ 550,1, encontrado 550,3.

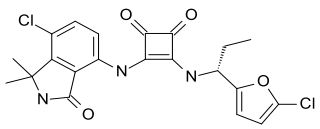
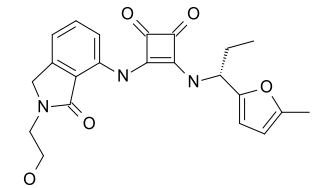
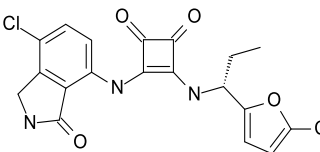
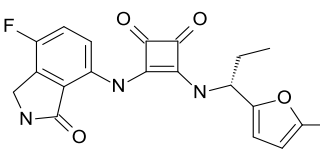
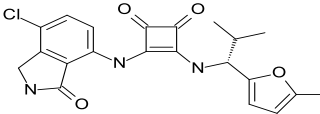
	(d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,04 – 6,00 (m, 1H), 5,17 – 5,08 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,06 – 1,78 (m, 2H), 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	
	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,12 – 8,05 (m, 1H), 7,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,39 – 7,33 (m, 2H), 6,22 – 6,18 (m, 1H), 5,95 – 5,91 (m, 1H), 5,20 – 4,80 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,12 – 1,82 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7,4 Hz, 3H).	EM: (ES) m/z calculado para C ₂₈ H ₂₄ ClN ₃ O ₆ [M + H] ⁺ 534,1, encontrado 534,3.
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,78 (s, 1H), 9,14 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,78 – 7,20 (m, 9H), 6,23 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,05 – 6,00 (m, 1H), 5,20 – 5,10 (m, 1H), 4,95 – 4,83 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,03 – 1,77 (m, 2H), 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	EM: (ES) m/z calculado para C ₂₇ H ₂₄ N ₄ O ₅ [M + Na] ⁺ 507,2, encontrado 507,5.
	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,48 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 5,98 – 5,95 (m, 1H), 5,20 – 5,10 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,28 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,08 – 1,88 (m, 2H), 1,01 (t, J = 7,4 Hz, 3H).	EM: (ES) m/z calculado para C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₄ [M - H] ⁻ 378,1, encontrado 378,3.
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,08 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 9,11 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 7,1, 2,0 Hz, 1H), 7,64 – 7,53 (m, 2H), 7,44 – 7,38 (m, 1H), 7,24 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,04 – 6,01 (m, 1H), 5,20 – 5,10 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,00 – 1,77 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3H).	EM: (ES) m/z calculado para C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O ₅ [M + Na] ⁺ 481,2, encontrado 481,4.
	¹ H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,10 – 6,90 (m, 2H), 6,15 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 5,89 – 5,85 (m, 1H), 5,25 –	EM: (ES) m/z calculado para C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₅ [M -

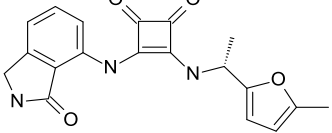
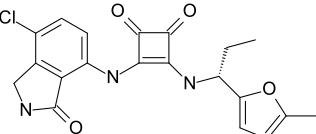
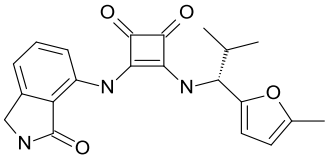
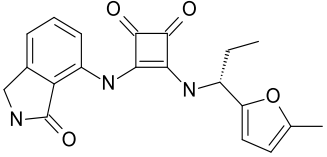
	5,15 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,85 – 1,60 (m, 2H), 0,97 – 0,85 (m, 3H).	H]- 394,1, encontrado 394,3.
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,38 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,06 – 6,02 (m, 1H), 5,12 – 5,00 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 2,25 (s, 6H), 1,98 – 1,80 (m, 2H), 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	EM: (ES) m/z calculado para C ₂₁ H ₂₀ FN ₃ O ₄ [M + H] ⁺ 398,1, encontrado 398,4.
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,70 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,52 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 11,2, 8,2 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,3, 3,9 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,23 – 5,15 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 2,32 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 2,29 – 2,21 (m, 1H), 0,95 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 6,7 Hz, 3H).	EM: (ES) m/z calculado para C ₂₀ H ₁₉ FN ₄ O ₄ [M + H] ⁺ 399,1, encontrado 399,4.
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,62 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,94 – 7,84 (m, 1H), 6,88 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,07 – 6,04 (m, 1H), 5,13 – 5,01 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 2,27 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,99 – 1,81 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	EM: (ES) m/z calculado para C ₂₀ H ₁₈ FN ₃ O ₅ [M + H] ⁺ 400,1, encontrado 400,4.
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,49 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,24 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 10,9, 8,6 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,05 – 6,02 (m, 1H), 5,00 – 4,91 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,21 – 2,11 (m, 1H), 0,95 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 6,7 Hz, 3H).	EM: (ES) m/z calculado para C ₂₁ H ₁₉ F ₂ N ₃ O ₄ [M + H] ⁺ 416,1, encontrado 416,4.
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,59 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,30 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,04 (d,	EM: (ES) m/z calculado para C ₂₁ H ₁₉ ClFN ₃ O ₄ [M + H] ⁺ 432,1,

	J = 3,0 Hz, 1H), 5,01 – 4,93 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 2,26 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 2,23 – 2,13 (m, 1H), 0,95 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 6,7 Hz, 3H).	encontrado 432,4.
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,50 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,08 – 8,00 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 6,27 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,08 – 6,05 (m, 1H), 5,13 – 5,02 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,00 – 1,80 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	EM: (ES) m/z calculado para C ₂₀ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₄ [M + H] ⁺ 434,1, encontrado 434,3.
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,83 (s, 1H), 9,15 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,66 – 7,55 (m, 3H), 7,29 – 7,20 (m, 1H), 6,23 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,07 – 6,03 (m, 1H), 5,08 – 5,00 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,25 – 2,13 (m, 1H), 0,97 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,7 Hz, 3H).	EM: (ES) m/z calculado para C ₂₃ H ₂₃ ClN ₄ O ₅ [M + Na] ⁺ 493,1, encontrado 493,4.
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,49 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,08 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,06 – 6,02 (m, 1H), 5,00 – 4,92 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,24 – 2,09 (m, 1H), 0,96 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 6,7 Hz, 3H).	EM: (ES) m/z calculado para C ₂₁ H ₂₀ ClN ₃ O ₄ [M + H] ⁺ 414,1, encontrado 414,4.
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,55 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,16 – 8,00 (m, 2H), 6,30 – 6,22 (m, 1H), 6,07 – 6,02 (m, 1H), 5,14 – 5,02 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,04 – 1,75 (m, 2H), 0,91 (t, J = 6,5 Hz, 3H).	EM: (ES) m/z calculado para C ₂₀ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ O ₅ [M + Na] ⁺ 470,0, encontrado 470,2.
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,53 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,06 – 6,02 (m, 1H), 5,12 – 5,00 (m, 1H),	EM: (ES) m/z calculado para C ₂₀ H ₁₇ ClFN ₃ O ₄ [M + H] ⁺ 418,1, encontrado 418,4.

	4,32 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,99 – 1,80 (m, 2H), 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,43 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,08 – 7,98 (m, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,06 – 6,03 (m, 1H), 5,12 – 5,00 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,99 – 1,80 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	EM: (ES) m/z calculado para C ₂₀ H ₁₈ ClN ₃ O ₄ [M + Na] ⁺ 422,1, encontrado 422,0.
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,85 (s, 1H), 9,35 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,63 – 7,55 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,35 – 5,25 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,07 – 1,85 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	EM: (ES) m/z calculado para C ₁₉ H ₁₇ ClN ₄ O ₄ [M + H] ⁺ 401,1, encontrado 401,0.
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,01 (s, 1H), 9,80 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,17 – 6,05 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 2,31 (s, 3H).	EM: (ES) m/z calculado para C ₁₉ H ₁₃ ClF ₃ N ₃ O ₄ [M + H] ⁺ 440,1, encontrado 440,0.
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,78 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,64 – 7,57 (m, 2H), 6,25 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,05 – 6,02 (m, 1H), 4,85 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,65 – 3,52 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,03 – 1,78 (m, 2H), 0,90 (t, J = 7,4 Hz, 3H).	EM: (ES) m/z calculado para C ₂₂ DH ₂₁ ClN ₃ O ₅ [M + Na] ⁺ 467,1, encontrado 467,1.
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,75 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,63 – 7,55 (m, 2H), 6,25 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,06 – 6,02 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,00 – 1,80 (m, 2H), 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	EM: (ES) m/z calculado para C ₂₁ DH ₁₉ ClN ₃ O ₄ [M + H] ⁺ 415,1, encontrado 415,1.

	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,86 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 7,65 – 7,55 (m, 2H), 6,25 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,04 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,00 – 1,80 (m, 2H), 1,55 (s, 6H), 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	EM: (ES) m/z calculado para C23DH23CIN3O4 [M + H] ⁺ 443,1, encontrado 443,1.
	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,77 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 7,60 – 7,47 (m, 2H), 7,18 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,06 – 6,02 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,00 – 1,80 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	EM: (ES) m/z calculado para C21DH20N3O4 [M + H] ⁺ 381,2, encontrado 381,2.
	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,86 (s, 1H), 9,28 – 8,96 (m, 2H), 7,64 – 7,48 (m, 2H), 6,30 – 6,16 (m, 1H), 6,07 – 5,95 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,98 – 1,78 (m, 2H), 1,55 (s, 6H), 0,93 – 0,83 (m, 3H).	EM: (ES) m/z calculado para C22DH21CIN3O4 [M + H] ⁺ 429,1, encontrado 429,1.
	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,76 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,59 (s, 2H), 6,25 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,05 – 6,02 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,00 – 1,80 (m, 2H), 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	EM: (ES) m/z calculado para C20DH17CIN3O4 [M + H] ⁺ 401,1, encontrado 401,1.
	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,82 (s, 1H), 9,19 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,61 – 7,53 (m, 2H), 6,25 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,05 – 6,02 (m, 1H), 5,20 – 5,10 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,01 – 1,80 (m, 2H), 1,55 (s, 6H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	EM: (ES) m/z calculado para C22H22CIN3O4 [M + H] ⁺ 428,1, encontrado 428,1.
	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,77 (s, 1H), 9,13 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,59 – 7,48 (m, 2H), 7,19 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,05 – 6,02 (m, 1H), 5,20 – 5,09 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,65 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,54 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,24 (s,	EM: (ES) m/z calculado para C23H25N3O5 [M + H] ⁺ 424,2, encontrado 424,1.

	3H), 2,25 (s, 3H), 2,00 – 1,81 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	
	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,84 (s, 1H), 9,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,63 – 7,54 (m, 2H), 6,53 – 6,44 (m, 2H), 5,22 – 5,12 (m, 1H), 2,01 – 1,83 (m, 2H), 1,56 (s, 6H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	EM: (ES) m/z calculado para C ₂₁ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₄ [M + H] ⁺ 448,1, encontrado 448,0.
	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,79 (s, 1H), 9,13 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,59 – 7,48 (m, 2H), 7,19 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,05 – 6,02 (m, 1H), 5,19 – 5,09 (m, 1H), 4,86 – 4,82 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,63 – 3,51 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,01 – 1,80 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	EM: (ES) m/z calculado para C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₅ [M + Na] ⁺ 432,2, encontrado 432,1.
	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,79 (s, 1H), 9,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,65 – 7,58 (m, 2H), 6,53 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,23 – 5,13 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 2,04 – 1,82 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	EM: (ES) m/z calculado para C ₁₉ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ O ₄ [M + H] ⁺ 420,0, encontrado 420,0.
	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,70 (s, 1H), 9,08 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,59 – 7,52 (m, 1H), 7,41 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,06 – 6,02 (m, 1H), 5,19 – 5,09 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,01 – 1,80 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	EM: (ES) m/z calculado para C ₂₀ H ₁₈ FN ₃ O ₄ [M + H] ⁺ 384,1, encontrado 384,1.
	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,83 (s, 1H), 9,16 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,05 – 6,02 (m, 1H), 5,06 – 4,98 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,24 – 2,13 (m, 1H),	EM: (ES) m/z calculado para C ₂₁ H ₂₀ ClN ₃ O ₄ [M + H] ⁺ 414,1, encontrado 414,1.

	0,96 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,86 (d, J = 6,7 Hz, 3H).	
	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,74 (s, 1H), 9,18 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,62 – 7,47 (m, 2H), 7,17 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,06 – 6,02 (m, 1H), 5,42 – 5,28 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,55 (d, J = 6,9 Hz, 3H).	EM: (ES) m/z calculado para C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₄ [M + Na] ⁺ 374,1, encontrado 374,1.
	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,76 (s, 1H), 9,16 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,59 (s, 2H), 6,25 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,05 – 6,02 (m, 1H), 5,19 – 5,09 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,01 – 1,80 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	EM: (ES) m/z calculado para C ₂₀ H ₁₈ ClN ₃ O ₄ [M + H] ⁺ 400,1, encontrado 400,0.
	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,84 (s, 1H), 9,15 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,54 – 7,46 (m, 2H), 7,18 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,05 – 6,02 (m, 1H), 5,07 – 4,99 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,23 – 2,13 (m, 1H), 0,96 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,86 (d, J = 6,7 Hz, 3H).	EM: (ES) m/z calculado para C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₄ [M + H] ⁺ 380,1, encontrado 380,1.
	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,77 (s, 1H), 9,13 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,58 – 7,48 (m, 2H), 7,17 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,05 – 6,02 (m, 1H), 5,20 – 5,09 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,02 – 1,80 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	EM: (ES) m/z calculado para C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₄ [M + H] ⁺ 366,1, encontrado 366,1.

Exemplo Biológico 1: Ensaio de ligação de ligandos para atividade de CXCR2

[000182] Um ensaio de ligação de ligandos pode ser usado para determinar a capacidade de antagonistas potenciais de CXCR2 de bloquear a interação entre CXCR2 e qualquer um de seus ligandos. Célu-

las HEK-293 que expressam estavelmente CXCR2 ou neutrófilos humanos que expressam CXCR2 são centrifugados e ressuspensos em tampão de ensaio (20 mM de HEPES pH 7,1, 140 mM de NaCl, 1 mM de CaCl_2 , 5 mM de MgCl_2 , 0,1% de azida de sódio com 0,1% de albumina de soro bovino) até uma concentração de 5×10^5 células/ml. Ensaios de ligação são estabelecidos da seguinte forma: compostos para triagem são diluídos a partir de um máximo de 20 μM , e 0,1 ml de células contendo 5×10^4 células (para as células HEK-293) ou 3×10^4 células (para os neutrófilos humanos) são adicionados a cada cavidade contendo composto. Em seguida, 0,1 mL de CXCL8 marcado com ^{125}I (obtido de PerkinElmer; Waltham, MA) diluído em tampão de ensaio para uma concentração final de ~ 50 pM, produzindo $\sim 1 \mu\text{Ci}$ por cavidade é adicionado, e as placas são vedadas e incubadas por aproximadamente 3 horas a 25°C em uma plataforma de agitação. As reações são aspiradas em filtros de vidro GF/B pré-embebidos em solução de polietilenoimina a 0,3% (PEI), em um coletor de células a vácuo (Packard Instruments; Meriden, CT). O fluido de cintilação (50 μL ; Microscint 20, Packard Instruments) é adicionado a cada cavidade, as placas são vedadas e a radioatividade é medida em um contador de cintilação Top Count (Packard Instruments). Cavidades de controle contendo apenas diluente (para contagens totais) ou 20 μM de composto são usadas para calcular a porcentagem de inibição total para composto. O programa de computador Prisma da GraphPad, Inc. (San Diego, Califórnia) pode ser usado para calcular valores de IC_{50} . Os valores de IC_{50} são aquelas concentrações necessárias para reduzir a ligação de CXCR8 marcado ao receptor em 50%. Os compostos na Figura 1 tendo um valor de IC_{50} no ensaio de ligação menor que 100 nM são rotulados (+++); de 100-1000 nM são rotulados (++); e menor ou igual a 20 μM , mas acima de 1000 nM, são rotulados (+).

Exemplo Biológico 2: Ensaio de Migração/Quimiotaxia

[000183] Um ensaio de quimiotaxia de soro pode ser usado para determinar a eficácia de potenciais antagonistas de receptor no bloqueio da migração mediada através de receptores de quimiocina, tais como CXCR2. Este ensaio é rotineiramente executado usando o sistema de microcâmara ChemoTX® com uma membrana de policarbonato com tamanho de poro de 5µm. Para iniciar tal ensaio, as células que expressam o receptor de quimiocina (neste caso, neutrófilos isolados de sangue total humano) são coletadas por centrifugação a 400 x g à temperatura ambiente, em seguida, suspensas a 4 milhões/ml em soro humano. O composto sendo testado é diluído em série a partir de uma concentração final máxima de 10µM (ou um volume equivalente de seu solvente (DMSO)) e é, em seguida, adicionado à mistura de células/soro. Separadamente, CXCL5 humano recombinante (ENA-78) e sua concentração de EC₅₀ (10nM) é colocado nas cavidades inferiores da placa ChemoTX®. A membrana de policarbonato de 5 µm (tamanho de poro) é colocada na placa, e 20 µl da mistura de células/composto são transferidos para cada cavidade da membrana. As placas são incubadas a 37°C por 45 minutos, após o que as membranas de policarbonato são removidas e 5 µl do agente de intercalação de DNA CyQUANT (Invitrogen, Carlsbad, CA) são adicionados às cavidades inferiores. A quantidade de fluorescência, correspondente ao número de células migradas, é medida utilizando um leitor de placas Spectrafluor Plus (TECAN, San Jose, CA).

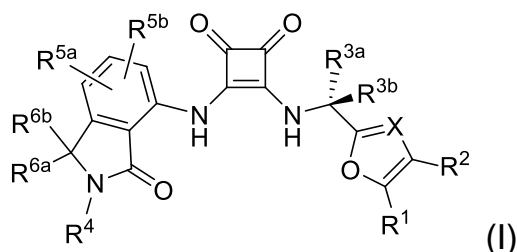
[000184] Modalidades particulares da presente invenção são aqui descritas, incluindo o melhor modo conhecido pelos inventores para realizar a invenção. Após a leitura da descrição acima, variações das modalidades divulgadas podem se tornar evidentes para os indivíduos que trabalham na técnica, e espera-se que os versados na técnica possam empregar tais variações conforme apropriado. Consequente-

mente, pretende-se que a invenção seja praticada de outra forma que não a especificamente descrita aqui, e que a invenção inclua todas as modificações e equivalentes do assunto mencionado nas reivindicações anexas ao presente, conforme permitido pela lei aplicável. Além disso, qualquer combinação dos elementos acima descritos em todas as suas variações possíveis é abrangida pela invenção, a menos que seja indicado de outro modo aqui ou claramente contrariado pelo contexto.

[000185] Todas as publicações, pedidos de patente, números de acesso e outras referências citadas nesta especificação são aqui incorporadas por referência como se cada publicação ou pedido de patente individual fosse especificamente e individualmente indicado para ser incorporado por referência.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula (I):



na qual:

R^1 e R^2 são, cada um, membros independentemente selecionados do grupo que consiste em H, halogênio, CN, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi e C_{1-4} haloalquila;

R^{3a} é um membro selecionado do grupo que consiste em metila, etila, propila, isopropila, trifluorometila, CH_2CF_3 e CF_2CF_3 ;

R^{3b} é um membro selecionado do grupo que consiste em H e D;

R^4 é um membro selecionado do grupo que consiste em H, C_{1-8} alquila, -Y e C_{1-4} alquilen-Y; em que Y é arila ou heteroarila, e cada R^4 é opcionalmente substituído por de um a quatro substituintes selecionados do grupo que consiste em halogênio, -CN, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)_2R^c$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$ e $-R^c$, em que cada R^a e R^b é independentemente selecionado de hidrogênio, C_{1-4} alquila, C_{1-4} hidroxialquila e C_{1-4} haloalquila, e R^c é selecionado de C_{1-4} alquila, C_{1-4} hidroxialquila e C_{1-4} haloalquila;

R^{5a} e R^{5b} são, cada um, membros independentemente selecionados do grupo que consiste em H, halogênio, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi e CN;

R^{6a} e R^{6b} são, cada um, membros independentemente selecionados do grupo que consiste em H, C_{1-4} alquila, C_{1-4} hidroxialquila e C_{1-4} haloalquila ou, opcionalmente, R^{6a} e R^{6b} são considerados em

conjunto para formar oxo (=O);

X é CH ou N;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^{3a} é etila ou isopropila.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^{3b} é H.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^{3b} é D.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R¹ é metila.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que X é CH.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que X é N.

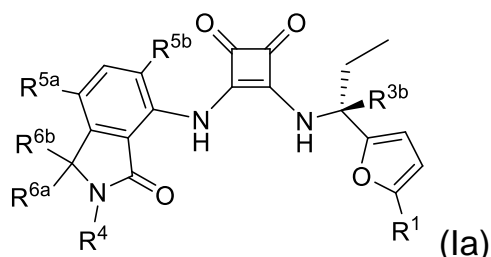
8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que cada um de R^{5a} e R^{5b} é independentemente selecionado do grupo que consiste em H, Cl e F.

9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que cada um de R^{6a} e R^{6b} é independentemente selecionado do grupo que consiste em H e C₁₋₄ alquila.

10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindica-

ções 1 a 9, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^4 é C_{1-8} alquila, opcionalmente substituída com -halogênio, -CN, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)_2R^c$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, e $-NR^aS(O)_2R^b$.

11. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula (Ia),



na qual:

R^1 é selecionado do grupo que consiste em Cl e CH_3 ;

R^{3b} é selecionado do grupo que consiste em H e D;

R^4 é um membro selecionado do grupo que consiste em H e C_{1-8} alquila, em que o C_{1-8} alquila é opcionalmente substituída por $-CONR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)_2R^c$,

$-NR^aR^b$, e $-OR^a$, em que cada R^a e R^b é independentemente selecionado de hidrogênio, C_{1-4} alquila, C_{1-4} hidroxialquila e C_{1-4} haloalquila, e R^c é selecionado de C_{1-4} alquila, C_{1-4} hidroxialquila e C_{1-4} haloalquila;

R^{5a} e R^{5b} são, cada um, membros independentemente selecionados do grupo que consiste em H, F, Cl e CH_3 ;

R^{6a} e R^{6b} são, cada um, membros independentemente selecionados do grupo que consiste em H, C_{1-4} alquila, C_{1-4} hidroxialquila e C_{1-4} haloalquila; ou, opcionalmente, R^{6a} e R^{6b} são considerados em conjunto para formar oxo ($=O$);

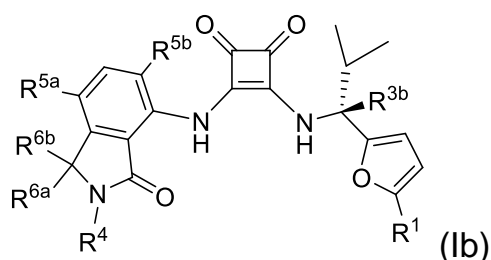
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, opcionalmente, em que

(i) R^{3b} é H; R^4 é H ou CH_3 ; R^{5a} é H, F ou Cl; R^{5b} é H, F, Cl;

R^{6a} e R^{6b} são independentemente selecionados do grupo que consiste em H e CH_3 , ou são considerados em conjunto para formar oxo ($=O$); ou

(ii) R^{3b} é D; R^4 é H ou CH_3 ; R^{5a} é H, F ou Cl; R^{5b} é H, F, Cl; R^{6a} e R^{6b} são independentemente selecionados do grupo que consiste em H e CH_3 , ou são considerados em conjunto para formar oxo ($=O$).

12. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula (Ib),



na qual:

R^1 é selecionado do grupo que consiste em Cl e CH_3 ;

R^{3b} é selecionado do grupo que consiste em H e D;

R^4 é um membro selecionado do grupo que consiste em H e C_{1-8} alquila, em que o C_{1-8} alquila é opcionalmente substituída por $-CONR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)_2R^c$,

$-NR^aR^b$, e $-OR^a$, em que cada R^a e R^b é independentemente selecionado de hidrogênio, C_{1-4} alquila, C_{1-4} hidroxialquila e C_{1-4} haloalquila, e R^c é selecionado de C_{1-4} alquila, C_{1-4} hidroxialquila e C_{1-4} haloalquila;

R^{5a} e R^{5b} são, cada um, membros independentemente selecionados do grupo que consiste em H, F, Cl e CH_3 ;

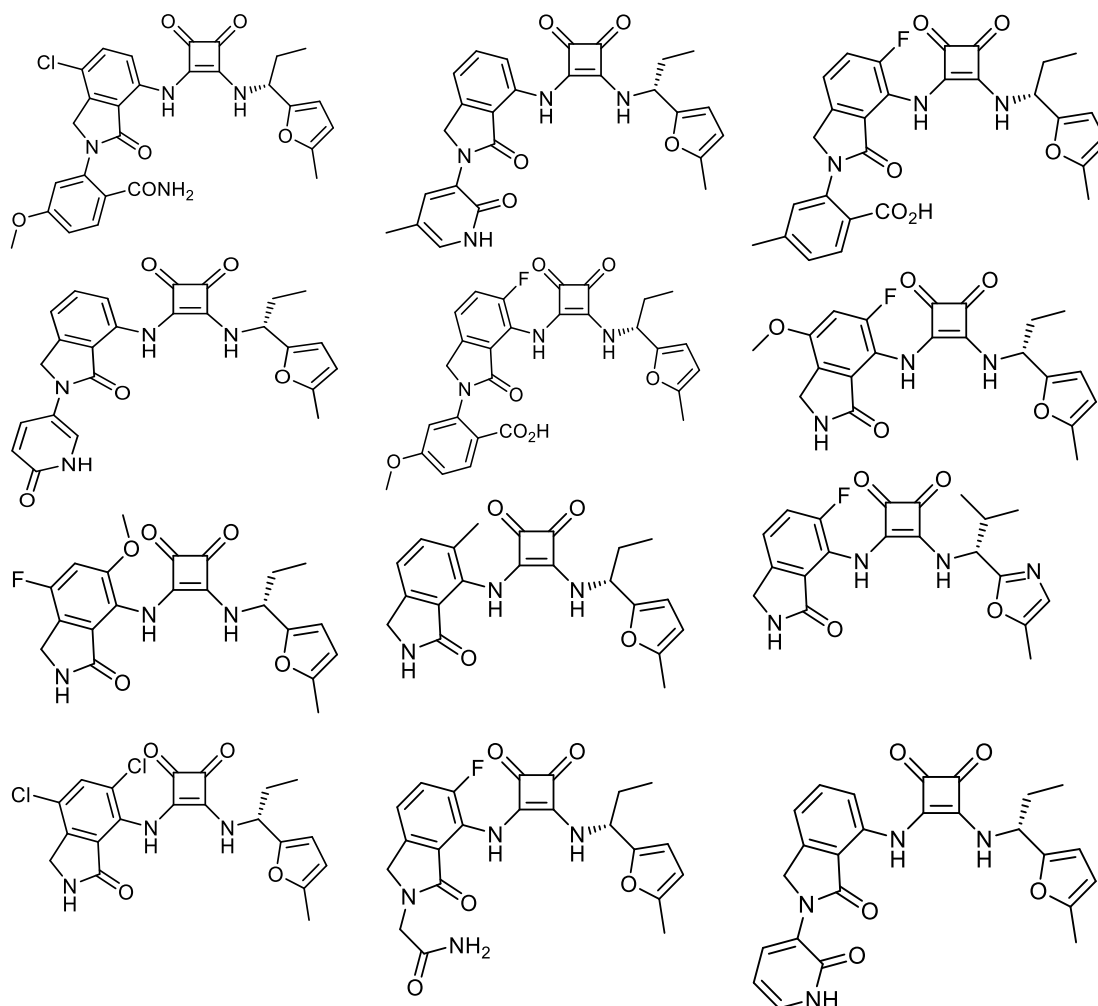
R^{6a} e R^{6b} são, cada um, membros independentemente selecionados do grupo que consiste em H, C_{1-4} alquila, C_{1-4} hidroxialquila e C_{1-4} haloalquila; ou, opcionalmente, R^{6a} e R^{6b} são considerados em conjunto para formar oxo ($=O$);

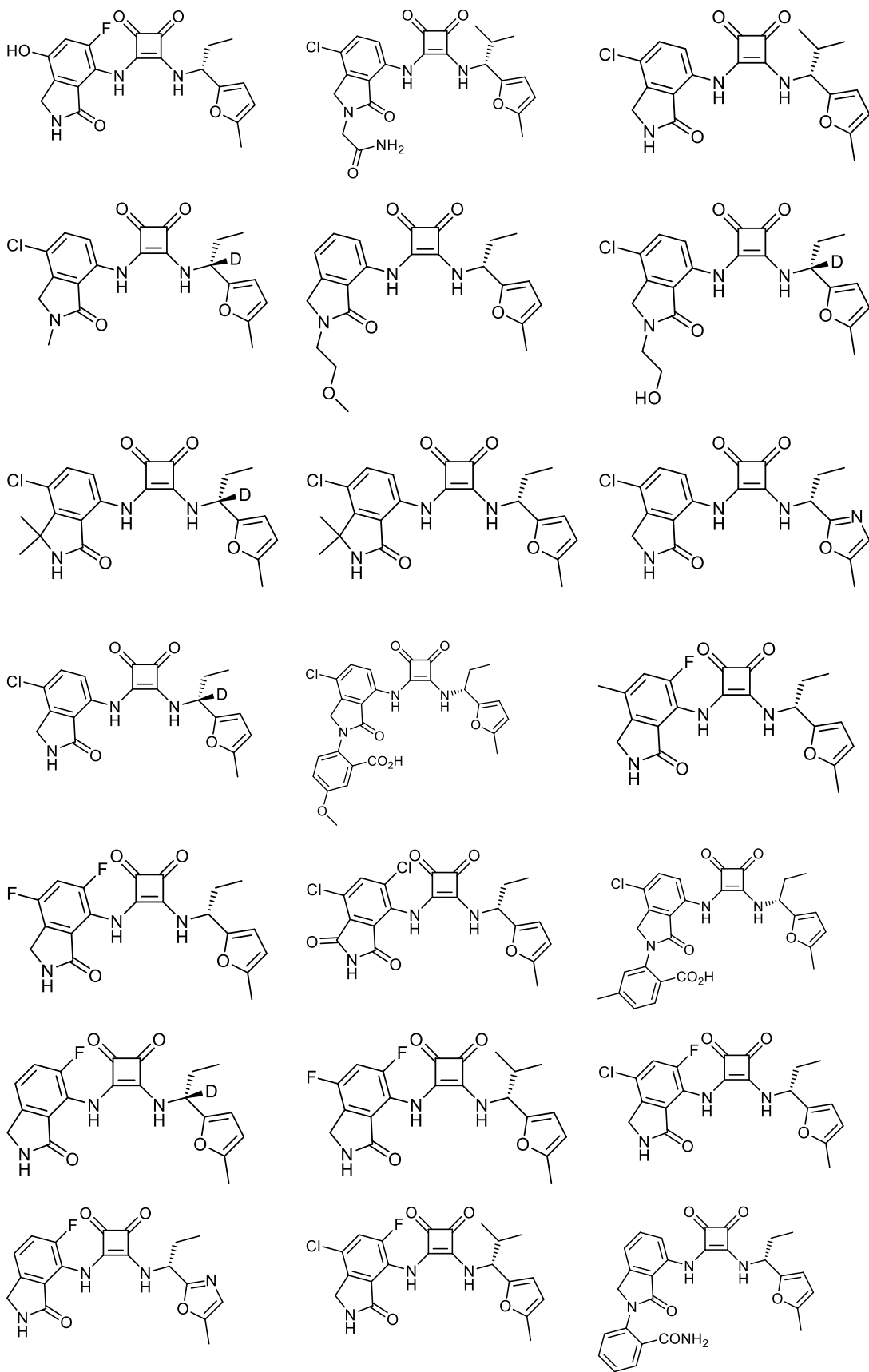
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, opcionalmente, em que

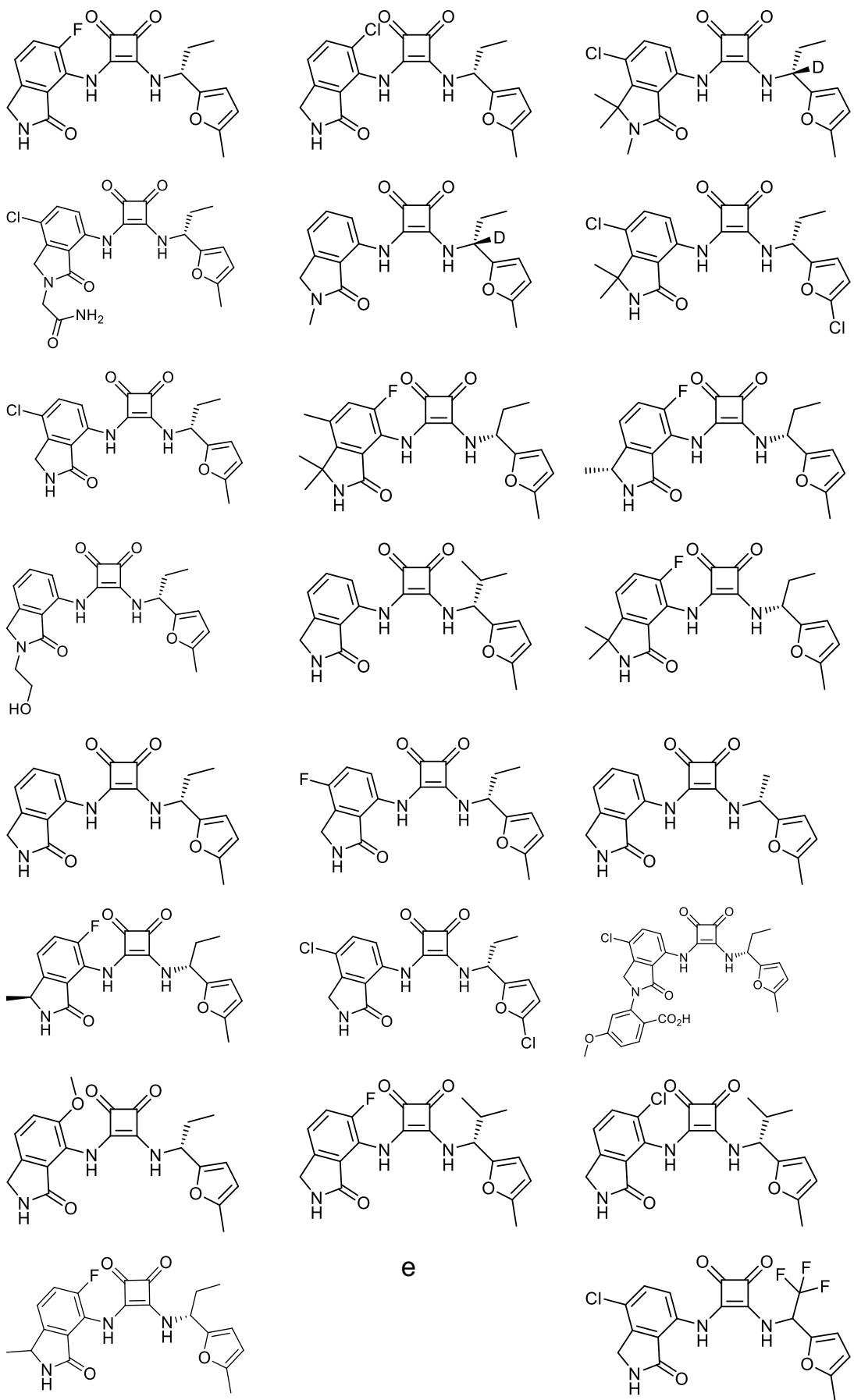
(i) R^{3b} é H; R^4 é H ou CH_3 ; R^{5a} é H, F ou Cl; R^{5b} é H, F, Cl; R^{6a} e R^{6b} são independentemente selecionados do grupo que consiste em H e CH_3 , ou são considerados em conjunto para formar oxo (=O); ou

(ii) R^{3b} é D; R^4 é H ou CH_3 ; R^{5a} é H, F ou Cl; R^{5b} é H, F, Cl; R^{6a} e R^{6b} são independentemente selecionados do grupo que consiste em H e CH_3 , ou são considerados em conjunto para formar oxo (=O).

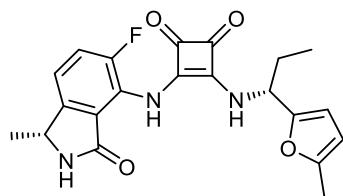
13. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste em:





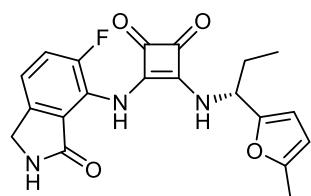


14. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula



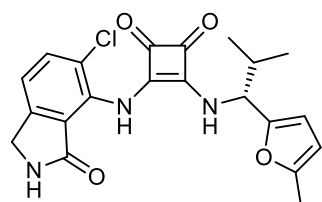
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

15. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

16. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

17. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para uso no tratamento de uma condição ou doença mediada por CXCR2.

18. Composto de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que a doença mediada por CXCR2 é selecionada do grupo que consiste em psoríase, artrite reumatoide, doença pulmonar fibrótica induzida por radiação, dermatite bolhosa autoimune (AIBD), doença pulmonar obstrutiva crônica e inflamação das vias aéreas in-

duzida por ozônio, e câncer selecionado do grupo que consiste em rhabdomiossarcoma, carcinoma pulmonar de Lewis (LLC), câncer de pulmão de células não pequenas, carcinoma de células escamosas do esôfago, adenocarcinoma do esôfago, carcinoma de células renais (RCC), câncer colorretal (CRC), leucemia mieloide aguda (AML), câncer de mama, câncer gástrico, carcinoma neuroendócrino de células pequenas prostáticas (SCNC), câncer de fígado, glioblastoma, câncer de fígado, carcinoma oral de células escamosas, carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, câncer pancreático, câncer papilar de tireoide, carcinoma colangiocelular intra-hepático, carcinoma hepatocelular, câncer ósseo e carcinoma nasofaríngeo.

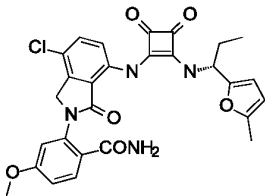
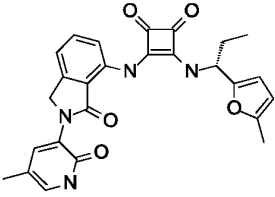
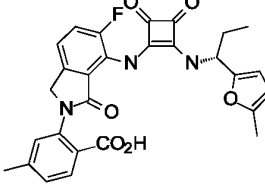
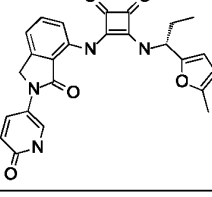
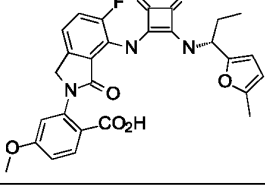
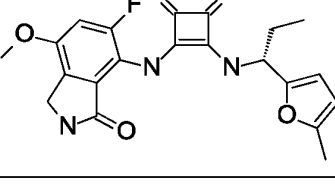
	CXCR2 IC ₅₀ (nM)
1.001	 +++
1.002	 +++
1.003	 +
1.004	 ++
1.005	 +
1.006	 +++

FIG. 1A

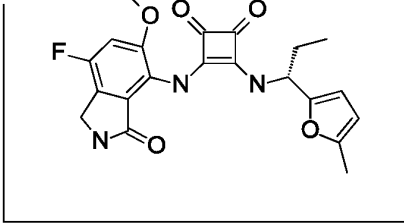
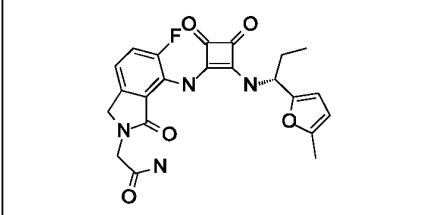
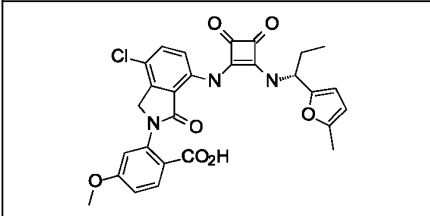
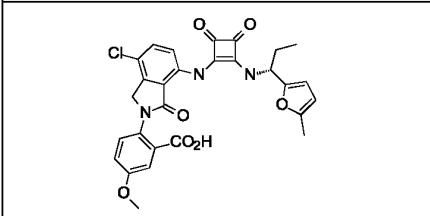
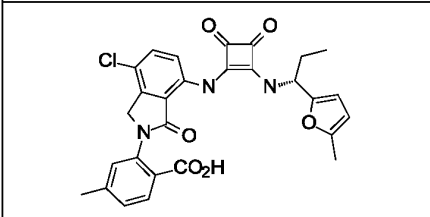
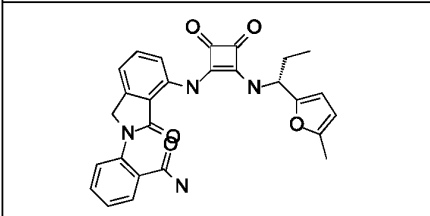
1.007		++
1.008		+
1.009		+++
1.010		++
1.011		++
1.012		+++

FIG. 1B

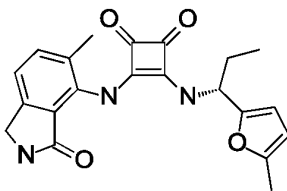
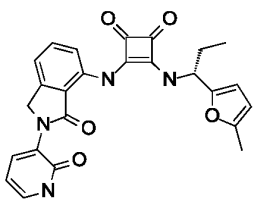
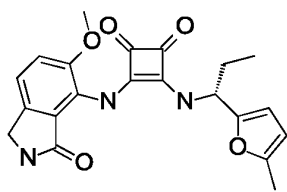
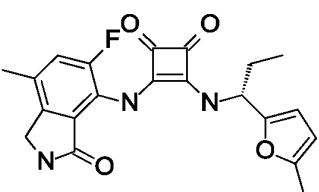
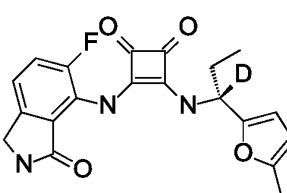
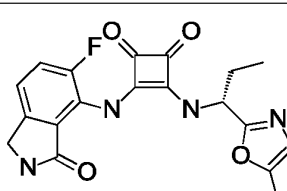
1.013		+++
1.014		+++
1.015		++
1.016		+++
1.017		+++
1.018		++

FIG. 1C

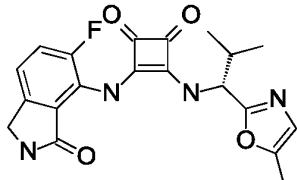
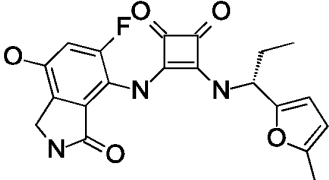
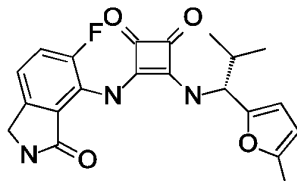
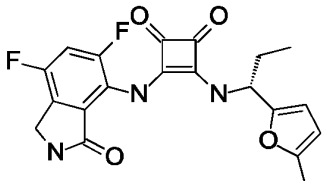
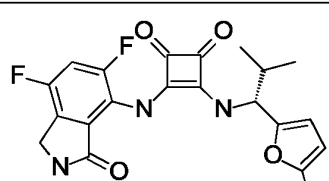
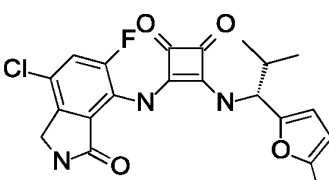
1.019		+++
1.020		++
1.021		+++
1.022		+++
1.023		+++
1.024		+++

FIG. 1D

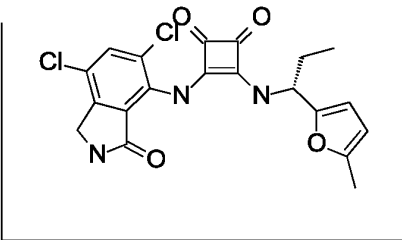
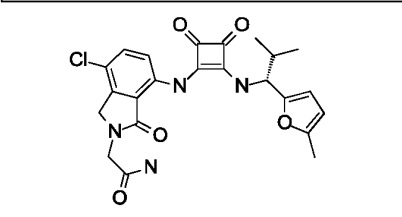
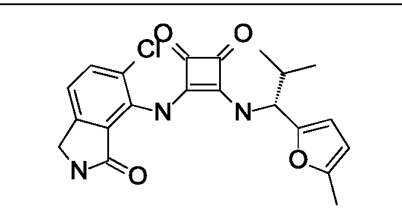
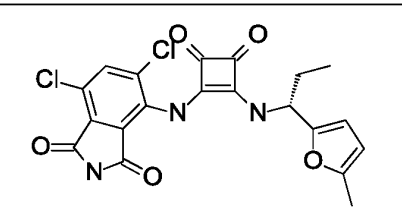
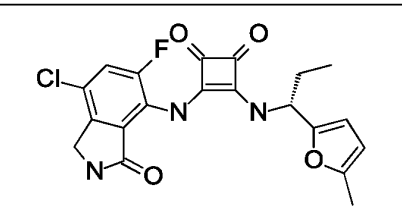
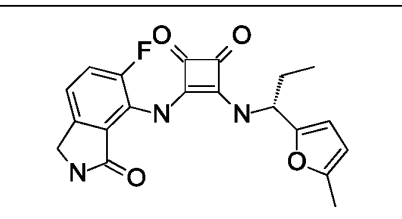
1.025		+++
1.026		+++
1.027		+++
1.028		+++
1.029		+++
1.030		+++

FIG. 1E

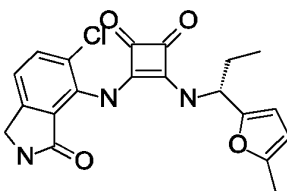
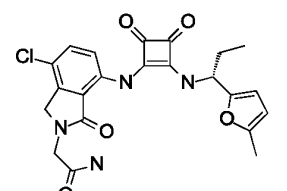
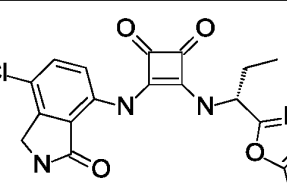
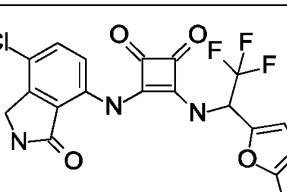
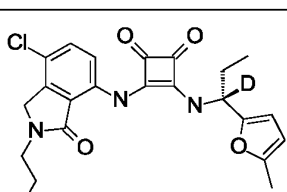
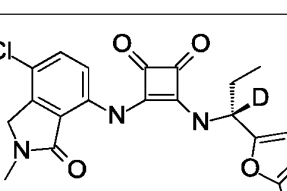
1.031		+++
1.032		+++
1.033		+++
1.034		+++
1.035		+++
1.036		+++

FIG. 1F

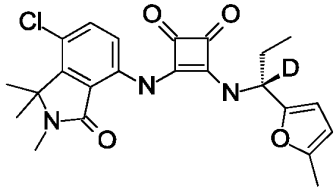
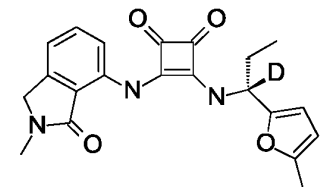
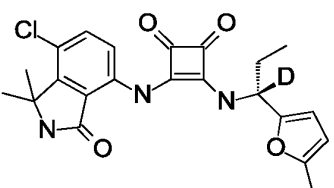
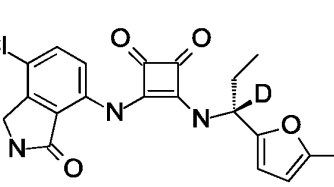
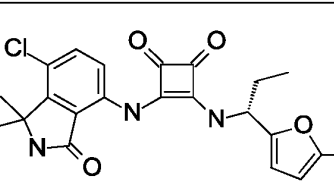
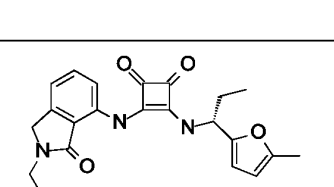
1.037		+++
1.038		+++
1.039		+++
1.040		+++
1.041		+++
1.042		++

FIG. 1G

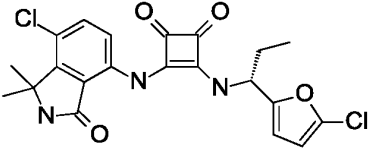
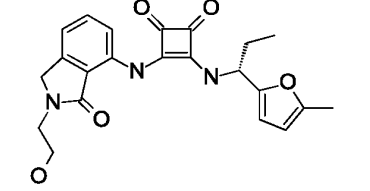
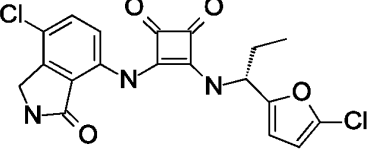
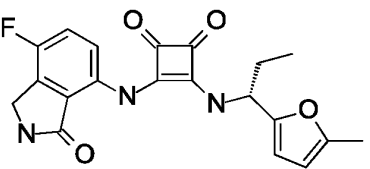
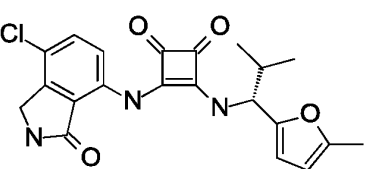
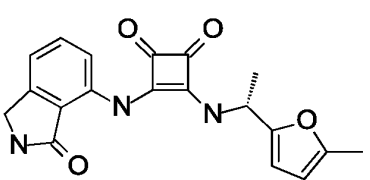
1.043		+++
1.044		++
1.045		+++
1.046		+++
1.047		+++
1.048		++

FIG. 1H

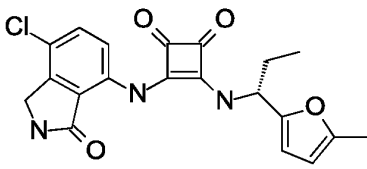
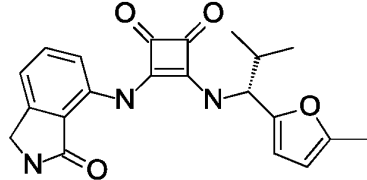
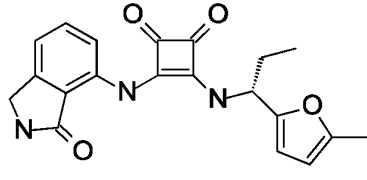
1.049		+++
1.050		+++
1.051		+++

FIG. 11

1.052		+++
1.053		++
1.054		+++
1.055		+++

FIG. 1J