



República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial



(11) BR 112018009880-9 B1

(22) Data do Depósito: 17/11/2016

(45) Data de Concessão: 26/03/2024

(54) Título: COMPOSTOS E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS MODULADORES DOS RECEPTORES DE QUIMIOCINA E SEUS USOS

(51) Int.Cl.: A61K 31/341; C07C 225/20.

(30) Prioridade Unionista: 12/01/2016 US 62/277,711; 19/11/2015 US 62/257,389.

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

(72) Inventor(es): XI CHEN; DEAN R. DRAGOLI; JUNFA FAN; JAROSLAW KALISIAK; ANTONI KRASINSKI; MANMOHAN REDDY LELETI; VENKAT MALI; JEFFREY P. MCMAHON; RAJINDER SINGH; HIROKO TANAKA; JU YANG; CHAO YU; PENGLIE ZHANG.

(86) Pedido PCT: PCT US2016062417 de 17/11/2016

(87) Publicação PCT: WO 2017/087607 de 26/05/2017

(85) Data do Início da Fase Nacional: 16/05/2018

(57) Resumo: MODULADORES DOS RECEPTORES DE QUIMIOCINA. A presente invenção refere-se a compostos que são fornecidos como inibidores de quimiocina tendo a estrutura: Fórmula A

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS MODULADORES DOS RECEPTORES DE QUIMIOCINA E SEUS USOS**".

REFERÊNCIA CRUZADA AOS PEDIDOS RELACIONADOS

[001] Este pedido é um pedido reivindicando o benefício sob 35 U.S.C. 119 (e) do Pedido Provisório U.S. No. 62/257.389, depositado em 19 de Novembro de 2015, e o Pedido Provisório U.S. No. 62/277.711, depositado em 12 de Janeiro de 2016, cada um dos quais é incorporado ao presente por referência em sua totalidade.

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

[002] NÃO APLICÁVEL

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

[003] NÃO APLICÁVEL

ANTECEDENTE DA INVENÇÃO

[004] As quimiocinas são citocinas quimiotáticas que são liberadas por uma ampla variedade de células para atrair macrófagos, linfócitos, eosinófilos, basófilos e neutrófilos para os sítios de inflamação (revisado em Schall, *Cytokine*, **3**:165-183 (1991), Schall, et al. al., *Curr Opin. Immunol* **6**:865-873 (1994) e Murphy, *Rev. Immun.*, **12**:593-633 (1994)). Além de estimular a quimiotaxia, outras mudanças podem ser seletivamente induzidas por quimiocinas em células responsivas, incluindo mudanças na forma celular, aumentos transitórios na concentração de íons de cálcio livres intracelulares ($[Ca^{2+}]$), exocitose granular, superregulação da integrina, formação de lipídios bioativos (por exemplo, leucotrienos) e explosão respiratória, que está associada a ativação de leucócitos. Assim, as quimiocinas são causas iniciais da res-

posta inflamatória, causando liberação de mediador inflamatório, quimiotaxia e extravasamento para sítios de infecção ou inflamação.

[005] Existem duas classes principais de quimiocinas, CXC (alfa) e CC (beta), dependendo se as duas primeiras cisteínas são separadas por um único aminoácido (C-X-C) ou são adjacentes (C-C). As alfa-quimiocinas, tais como CXCL1 (GRO α) e CXCL8 (interleucina-8, IL-8) são quimiotáticas principalmente para neutrófilos, enquanto que as beta-quimiocinas, tais como CCL5 (RANTES) e CCL20 (LARC, MIP-3 α), são quimiotáticas para células T, células B, macrófagos, eosinófilos e basófilos (Deng, et al., *Nature*, **381**:661-666 (1996)). As quimiocinas ligam receptores de superfície celular específicos da pertencentes à família de proteínas de sete domínios de transmembrana acoplados à proteína G (revisto em Horuk, *Trends Pharm. Sci.*, **15**:159-165 (1994)) que são denominados "receptores de quimiocina".

[006] Ao ligar os seus ligantes cognatos, os receptores de quimiocina transduzem um sinal intracelular através da proteína G trimérica associada, resultando em um rápido aumento na concentração de cálcio intracelular. Existem pelo menos onze receptores de quimiocina humanos que ligam ou respondem a beta-quimiocinas e pelo menos sete receptores de quimiocina humanos que se ligam às alfa-quimiocinas. Adicionalmente, o CX3CR1 (receptor da fractalcina) pode ligar-se à quimiocina da fractalcina, que é distinguida por uma série de três aminoácidos entre as duas primeiras cisteínas. Os receptores de quimiocinas, têm sido implicados como sendo importantes mediadores de distúrbios e doenças inflamatórias e imunorreguladoras, incluindo asma e doenças alérgicas, bem como patologias autoimunes tais como artrite reumatoide e aterosclerose.

[007] Sabe-se que o receptor de quimiocina CCR6 é expresso por células T CD4 de memória (porém, não naïves), células T $\alpha\beta$ secretoras de IL17, células T $\gamma\delta$ secretoras de IL17, células T regulado-

ras, células B e células dendríticas. Seu único ligante conhecido é o CCL20 (MIP-3 α , LARC), para o qual mostra forte ligação. É expresso em aproximadamente 30-60% das células T CD4+ efectoras/de memória de sangue periférico de adultos. O CCR6 está envolvido na orientação de leucócito para o tecido inflamado, particularmente a pele, pulmões e intestino; e é coexpresso em um subconjunto de células T que têm um fenótipo de orientação da pele (isto é, células T que expressam o antígeno de linfócito cutâneo (CLA) e CCR4). Assim, o CCR6 pode ser um agente importante nas patologias da pele nas quais os leucócitos participam.

[008] A expressão de CCR6 foi ligada à psoríase. Em humanos, uma grande maioria das células T CD4 de orientação de pele expressando IL17 no sangue periférico expressam CCR6 (Homey, et al., *JI*, 2000). As células secretoras de IL17 são agentes centrais em várias doenças inflamatórias. As células T, tais como as células T $\gamma\delta$ e as células T TH17, produzem IL-17 após a ativação. Os efeitos patogênicos da IL17 foram associados a doenças humanas, tais como artrite reumatoide (Patel DD et al., *Ann Rheum Dis* 2013), esclerose múltipla (Zepp J, Wu L e X Li *Trends Immunol* 2011) e psoríase (Martin DA et al., *J Invest Dermatol* 2012). Evidências que ligam fortemente a IL17 à psoríase incluem estudos de associação ampla do gene que mostram forte associação entre psoríase e genes a montante (IL-23) ou a jusante (NF κ b) das trilhas de sinalização de IL17, bem como eficácia no direcionamento de IL17 em um ambiente clínico (Martin DA et. al., *J. Invest Dermat.* 2012; Papp et al., *NEJM*, 2012; Papp et al., *NEJM*, 2012). Além da quimiotaxia mediada por CCL20 realçada, as células T CCR6+ isoladas de pacientes psoriáticos secretam, preferencialmente, IL-17A, IL22 e TNF α em comparação a controles saudáveis (Kagami, et. al., *J. Invest. Dermatol.*, 2010). Por fim, o mRNA de ccl20 foi super-regulado em amostras de pele psoriática lesional (Homey, et. al., *JI*,

2000; Dieu-Nosjean, et al., *JEM*, 2000). Em camundongos, os camundongos nocaute de CCR6 foram protegidos da psoríase direcionada por IL-23 (Hedrick M.N. et al. *JCI*, 2009). Assim, uma multiplicidade de evidências tanto em camundongos quanto em homens sugere um papel protetor para o bloqueio do CCR6 na psoríase e nos modelos semelhantes à psoríase.

[009] O CCR6 é também expresso por células dendríticas em fases críticas durante o seu desenvolvimento, e é importante para a sua migração através dos tecidos (Sozzani et al, *J Leuk Biol*, 66: 1, 1999). As células dendríticas são responsáveis por apresentar antígenos a células T dentro dos linfonodos, e assim a inibição do tráfego de células dendríticas pode ter um efeito atenuador sobre as respostas inflamatórias mediadas por célula T (Banchereau e Steinman, *Nature*, 392: 245, 1998).

[0010] O CCR6 é expresso por células B e foi recentemente demonstrado que a migração de célula B mediada por CCR6 é necessária para que as células B se envolvam nas respostas de memória ao antígeno solúvel (Elgueta et al., *J Immunol*, 194: 505, 2015). A inibição de tal migração de célula B por meio do bloqueio de CCR6 pode, portanto, potencialmente atenuar respostas inflamatórias mediadas por células B (e, portanto, mediadas por anticorpos) em distúrbios tais como lúpus, artrite reumatoide e pênfigo.

[0011] O CCR6 é frequentemente expresso por células de câncer colorretal (CRC). A expressão elevada deste receptor está associada a um resultado fraco para pacientes com CRC, e foi proposto que o próprio CCR6 contribua para a migração de células CRC levando à metástase (Liu J. et al. *PLoSone* 20149 (6):e101137).

[0012] As quimiocinas que se ligam a um receptor separado, CXCR2, promovem a acumulação e ativação de neutrófilos. Essas quimiocinas estão implicadas em uma ampla faixa de distúrbios infla-

matórios agudos e crônicos tais como psoríase, artrite reumatoide, doença pulmonar fibrótica induzida por radiação, dermatoses bolhosas autoimunes (AIBD), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e inflamação das vias aéreas induzida pelo ozônio (veja, 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 Donnely et al., *Lancet* **341**: 643 (1993), Fox & Has-ton, *Radiation Oncology*, **85**:215 (2013), Hirose e outros, *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)).

[0013] Além dos distúrbios inflamatórios, algumas das quimioquinas do ligante CXCR2 incluindo CXCL1, CXCL2, CXCL3 e CXCL5 foram implicadas na indução da angiogênese de tumor (Strieter et al., *JBC* **270**:27348-27357 (1995)). Algumas quimiocinas do ligante CXCR2 são agentes exacerbantes durante o acidente vascular cerebral isquêmico (Connell et al., *Neurosci. Lett.*, 15:30111 (2015)). Sua atividade angiogênica é possivelmente devido à ativação de CXCR2 expresso na superfície das células endoteliais vasculares (ECs) em vasos circunvizinhos pelas quimiocinas.

[0014] Sabe-se que muitos tipos de tumores são conhecidos por produzirem quimioquinas de ligante CXCR2. A produção destas quimiocinas correlaciona-se com um fenótipo mais agressivo (Inoue et al. *Clin Cancer Res* **6**:2104-2119 (2000)) e mau prognóstico (Yoneda et al. *J Nat Cancer Inst* **90**:447-454 (1998)). Como as quimiocinas são potentes fatores quimiotáticos para a quimiotaxia de EC, elas provavelmente induzem a quimiotaxia das células endoteliais em direção ao seu sítio de produção no tumor. Isto pode ser uma etapa crítica na indução da angiogênese de tumor. Os inibidores de CXCR2 inibirão a

atividade angiogênica das quimiocinas ELR-CXC e, portanto, bloquearão o crescimento do tumor. Esta atividade antitumor 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)).

[0015] Muitas células de tumor expressam CXCR2 e as células de tumor podem estimular seu próprio crescimento secretando-se as quimiocinas ELR-CXC. Assim, além de diminuir a angiogênese dentro dos tumores, os inibidores de CXCR2 podem inibir diretamente o crescimento de células de tumor.

[0016] O CXCR2 é frequentemente expresso por células supressoras derivadas de mielóide (MDSC) dentro do microambiente dos tumores. Os MDSC estão implicados na supressão das respostas imunes de tumor, e a migração de MDSC em resposta às quimiocinas de ligante CXCR2 é provavelmente responsável por atrair essas células em tumores (Marvel e Gabrilovich, *J. Clin. Invest.* 13:1 (2015) e Mackall et al., *Sci. Trans. Med.* **6**: 237 (2014)). Assim, os inibidores de CXCR2 podem reverter os processos supressivos e, assim, permitir que as células imunes rejeitem mais eficazmente o tumor. De fato, o bloqueio da ativação dos receptores de quimiocinas CXC provou ser útil como uma terapia de combinação com inibidores de ponto de checagem na supressão do crescimento de tumor, sugerindo que o bloqueio de CXCR2 também pode realçar a rejeição de tumor em combinação com outras terapias antitumor, incluindo, porém, não limitadas a, vacinas ou quimioterapias citotóxicas tradicionais (veja, Highfill et al., *Science Translational Medicine*, **6**:237 (2014)).

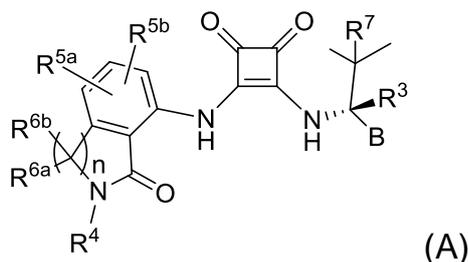
[0017] As atividades de CCR6 e CXCR2 foram cada uma associadas a resultados pobres em certos tipos de câncer, incluindo CRC, embora seja provável que cada um trabalhe através de um mecanismo

diferente, potencialmente complementar (Nandi et al., *PLoS One*, 9:e97566, 2014; Liu et al., *PLoS One*, 9:e101137, 2014; Cheluvappa, *Int J Colorrectal Dis*, 29: 1181, 2014; Zhang, *Biomed Pharmacother.* 69: 242, 2014; Lee et al, *Int J Cancer*, 135: 232 2014, Wang e DuBois, *Oncoimmunology*, 29:e28581, 2014, Wu et al, *Int J Clin Exp Med*, 8: 5883, 2015).

[0018] Tendo em vista a importância clínica de CCR6 e CXCR2, a identificação de compostos que modulam a função de um ou ambos destes dois receptores representa um caminho atrativo no desenvolvimento de novos agentes terapêuticos. Tais compostos e métodos para o seu uso são aqui fornecidos.

BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO[0001]

[0019] Descritos aqui são compostos tendo a fórmula (A):



em que R^3 , R^4 , R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} , R^{6b} , R^7 , B e o subscrito n têm os significados fornecidos na Descrição Detalhada abaixo. Os compostos têm utilidade no tratamento de doenças ou condições moduladas, pelo menos em parte, por CCR6 e podem também ser usados no tratamento de doenças ou condições moduladas, pelo menos em parte, por CXCR2.

[0020] Composições farmacêuticas dos compostos de fórmula (A) também são fornecidas.

[0021] Adicionalmente fornecido na presente descrição são os métodos preparativos para a síntese de compostos de fórmula (A), bem como intermediários selecionados úteis na preparação.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0022] **Figura 1A-1AJ** fornece estruturas e atividade biológica pa-

ra os compostos aqui descritos.

[0023] **Figura 2** fornece o composto 1.023 no modelo de tumefação da orelha induzida por IL-23.

[0024] **Figura 3** fornece um escore de PASI em ratos tratados com o composto 1.129 no modelo de psoríase induzida por imiquimode.

[0025] **Figura 4** fornece escores de espessura, eritema e incrustações ≥ 3 em camundongos tratados com o Composto 1.129 em comparação aos camundongos tratados com veículo no modelo de psoríase induzida por imiquimode.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0026] Antes da presente invenção ser ainda descrita, deve ser entendido que a invenção não está limitada às modalidades particulares mencionadas aqui, e também deve ser entendido que a terminologia usada aqui é para o propósito de descrever apenas modalidades particulares, e não se destina a ser limitante.

[0027] Quando uma faixa de valores é fornecida, entende-se que cada valor interveniente, ao décimo da unidade do limite inferior, a menos que o contexto claramente dite o contrário, entre o limite superior e inferior dessa faixa e qualquer outro valor declarado ou interveniente nesta faixa declarada, é abrangido dentro da invenção. Os limites superior e inferior destas faixas menores podem, independentemente, ser incluídos nos intervalos menores, e são também abrangidos no escopo da invenção, sujeitos a qualquer limite especificamente excluído na faixa indicada. Onde a faixa declarada inclui um ou ambos os limites, as faixas excluindo um ou ambos daqueles limites incluídos são também incluídas na invenção. A menos que definido de outra maneira, todos os termos técnicos e científicos aqui usados têm o mesmo significado que o normalmente entendido por alguém de experiência ordinária na técnica à qual esta invenção pertence.

[0028] Deve ser notado que, quando aqui usado e nas reivindica-

ções anexas, as formas singulares "um", "uma" e "a/o" incluem os referentes plurais, a menos que o contexto indique claramente o contrário. Note-se ainda que as reivindicações podem ser elaboradas para excluir qualquer elemento opcional. Como tal, esta declaração destina-se a servir como base antecedente para o uso de tal terminologia exclusiva tais como "somente", "apenas" e similares em conexão com a recitação de elementos de reivindicação, ou uso de uma limitação "negativa".

[0029] As publicações aqui discutidas são fornecidas somente para sua descrição antes da data de depósito do presente pedido. Além disso, as datas de publicação fornecidas podem ser diferentes das datas reais de publicação, que podem precisar ser confirmadas independentemente.

Geral

[0030] A presente invenção deriva da descoberta de que os compostos de fórmula (A), (A1), (A2), (I) e (Ia1) atuam como potentes antagonistas do receptor CCR6 e/ou do receptor CXCR2. Os compostos têm atividade anti-inflamatória *in vivo* e têm propriedades farmacocinéticas superiores. Consequentemente, os compostos aqui fornecidos são úteis em composições farmacêuticas, métodos para o tratamento de doenças mediadas por CCR6 e/ou doenças mediadas por CXCR2 e como controles em ensaios para a identificação de antagonistas de CCR6 e/ou CXCR2.

Abreviações e Definições

[0031] A menos que de outra maneira indicado, os seguintes termos são destinados a ter o significado mencionado abaixo. Outros termos são definidos em outras partes da especificação.

[0032] O termo "alquila", por si só ou como parte de por si ou como parte de outro substituinte, significa, a menos que de outra maneira declarado, 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 similares.

[0033] O termo "cicloalquila" refere-se a anéis de hidrocarboneto tendo o número indicado de átomos no anel (por exemplo, C₃₋₆ cicloalquila) e sendo totalmente saturado ou não tendo mais do que uma ligação dupla entre os vértices do anel. "Cicloalquila" também se refere a anéis de hidrocarboneto bicíclicos e policíclicos tais como, por exemplo, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, etc.

[0034] O termo "ciclo-heteroalquila" refere-se a um anel de cicloalquila tendo o número indicado de vértices do anel (ou membros) e tendo de um a cinco heteroátomos selecionados de N, O e S, que substituem um a cinco dos vértices de carbono, e em que os átomos de nitrogênio e enxofre são opcionalmente oxidados e o(s) átomo(s) de nitrogênio são opcionalmente quaternizados. A ciclo-heteroalquila pode ser um sistema de anel monocíclico, bicíclico ou policíclico. Exemplos não limitantes de grupos ciclo-heteroalquila incluem pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, butirolactam, valerolactam, imidazolidinona, hidantoína, dioxolano, ftalimida, piperidina, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina-S-óxido, tiomorfolina-S, S-óxido, piperazina, pirano, piridona, 3-pirrolina, tiopirano, pirona, tetra-hidrofurano, tetra-hidrotiofeno, quinuclidina e similares. Um grupo ciclo-heteroalquila pode ser ligado ao restante da molécula através de um anel de carbono ou um heteroátomo.

[0035] Quando aqui usado, uma linha ondulada, "~~~~", que intersecta uma ligação simples, dupla ou tripla em qualquer estrutura química aqui descrita, representa a ligação pontual 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 de

fenila) destina-se a indicar a ligação em qualquer um dos vértices do anel disponíveis. Alguém de experiência na técnica compreenderá que múltiplos substituintes mostrados como estando ligados a um anel ocuparão vértices de anel que fornecem compostos estáveis e são de outra maneira estericamente compatíveis. Para um componente bivalente, uma representação deve incluir a orientação (direta ou reversa). Por exemplo, o grupo "-C(O)NH" destina-se a incluir uma ligação em qualquer orientação: -C(O)NH- ou -NHC(O)- e, similarmente, "-O-CH₂CH₂" pretende incluir ambos -O-CH₂CH₂ e -CH₂CH₂O.

[0036] Os termos "alcóxi", "alquilamino" e "alquiltio" (ou tioalcóxi) são usados no seu sentido convencional, e referem-se aos grupos alquila ligados ao restante da molécula por meio de um átomo de oxigênio, um grupo amino ou um átomo de enxofre, respectivamente. Adicionalmente, para grupos dialquilamino, as porções alquila podem ser iguais 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 dialquilamino ou -NR^aR^b pretende incluir piperidinila, pirrolidinila, morfolinila, aze-tidinila e similares.

[0037] Os termos "halo" ou "halogênio", por si próprios ou como parte de outro substituinte, significam, a menos que de outra maneira indicado, um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo. Adicionalmente, os termos tal como "haloalquila" pretendem incluir mono-haloalquila e poli-haloalquila. Por exemplo, o termo "C₁₋₄ haloalquila" significa incluir trifluorometila, 2,2,2-trifluoroetila, 4-clorobutila, 3-bromopropila e similares.

[0038] O termo "arila" significa, a menos que de outra maneira indicado, um grupo hidrocarboneto poli-insaturado, tipicamente aromático, que pode ser um anel simples ou múltiplos anéis (até três anéis) que são fundidos em conjunto ou ligados covalentemente. Exemplos

não limitantes de grupos arila incluem fenila, naftila e bifenila.

[0039] O termo "heteroarila" refere-se a grupos arila (ou anéis) que contêm de um a cinco heteroátomos selecionados a partir 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 heteroarila incluem piridila, piridazinila, pirazinila, pirimidinila, triazinila, quinolinila, quinoxalinila, quinazolinila, cinolinila, 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 similares. Substituintes para um anel de heteroarila podem ser selecionados a partir do grupo de substituintes aceitáveis descritos abaixo.

[0040] Os termos acima (por exemplo, "alquila", "arila" e "heteroarila"), em algumas modalidades, será opcionalmente substituído. Os substituintes selecionados para cada tipo de radical são fornecidos abaixo.

[0041] Substituintes opcionais para os radicais alquila (incluindo aqueles grupos frequentemente referidos como alquilenos, alquenila, alquinila e cicloalquila) podem ser uma variedade de grupos selecionados a partir de: halogênio, -OR', -NR'R'', -SR', -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR'-C(O)NR''R''', -NR''C(O)₂R', -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'', -CN e -NO₂ em um número variando de zero a (2 m'+1), onde m' é o número total de átomos de carbono em tal radical. R', R'' e R''' cada qual indepen-

dentemente refere-se a hidrogênio, C₁₋₈ alquila não substituída, arila não substituída, arila substituída com 1-3 halogênios, C₁₋₈ alquila não substituída, grupos C₁₋₈ alcóxi ou C₁₋₈ tioalcóxi, ou groups aril-C₁₋₄ alquila não substituída. Quando R' e R'' são ligados ao mesmo átomo de nitrogênio, eles podem combinar 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.

[0042] Similarmente, substituintes opcionais para os grupos arila e heteroarila são variados e são geralmente selecionados a partir de: - halogênio, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO₂, -CO₂R', -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 onde R', R'' e R''' são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, C₁₋₈ alquila, C₁₋₈ haloalquila, C₃₋₆ cicloalquila, C₂₋₈ alquenila e C₂₋₈ alquinila. Outros substituintes adequados incluem cada qual dentre os substituintes de arila acima ligados a um átomo de carbono por uma amarração de alquilenos de 1-4 átomos de carbono.

[0043] Dois dos substituintes em átomos adjacentes do anel de 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 um ligação simples, e q é um número inteiro de 0 a 2. Alternativamente, dois dos substituintes nos átomos adjacentes do anel de 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 um ligação simples, e r é um número inteiro de 1 a 3. Uma das ligações simples do novo anel assim formado pode opcio-

nalmente ser substituída com uma ligação dupla. Alternativamente, dois dos substituintes nos átomos adjacentes do anel de arila ou heteroarila podem opcionalmente ser substituídos com um substituinte da fórmula $-(\text{CH}_2)_s\text{-X}-(\text{CH}_2)_t-$, onde s e t são independentemente números inteiros de 0 a 3, e X é $-\text{O}-$, $-\text{NR}'-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, ou $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'-$. O substituinte R' em $-\text{NR}'-$ e $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'-$ é selecionado a partir de hidrogênio ou C_{1-6} alquila não substituída.

[0044] Quando aqui usado, o termo "heteroátomo" pretende incluir oxigênio (O), nitrogênio (N), enxofre (S) e silício (Si).

[0045] Quando uma variável (por exemplo, R_1 ou R_a) ocorre mais de uma vez em qualquer composto ou substituinte, sua definição em cada ocorrência é independente de sua definição em qualquer outra ocorrência. Adicionalmente, as combinações de substituintes e/ou variáveis são permissíveis apenas se tais combinações resultarem em compostos estáveis.

[0046] O termo "sais farmacologicamente aceitáveis" pretende incluir sais dos compostos ativos que são preparados com ácidos ou bases relativamente não tóxicos, dependendo dos substituintes particulares encontrados nos compostos aqui descritos. Quando os compostos da presente invenção contêm funcionalidades relativamente ácidas, os sais de adição de base podem ser obtidos por contato da forma neutra de tais compostos com uma quantidade suficiente da base desejada, seja pura ou em um solvente inerte adequado. Exemplos de sais derivados de bases inorgânicas farmacologicamente aceitáveis incluem alumínio, amônio, cálcio, cobre, férrico, ferroso, lítio, magnésio, mangânico, manganoso, potássio, sódio, zinco e similares. Sais derivados de bases orgânicas farmacologicamente aceitáveis incluem sais de aminas primária, secundária e terciária, incluindo aminas substituídas, aminas cíclicas, aminas de ocorrência natural e similares, tais como arginina, betaína, cafeína, colina, $\text{N,N}'$ -dibenziletlenodiamina,

dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glicamina, glicosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglicamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina e similares. Quando os compostos da presente invenção contêm funcionalidades relativamente básicas, os sais de adição de ácido podem ser obtidos por contato da forma neutra de tais compostos com uma quantidade suficiente do ácido desejado, seja puro ou em um solvente inerte adequado. Exemplos de sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis incluem os derivados de ácidos inorgânicos como os ácidos clorídrico, bromídrico, nítrico, carbônico, mono-hidrogenocarbônico, fosfórico, mono-hidrofosfórico, di-hidrogenofosfórico, sulfúrico, mono-hidrogenossulfúrico, iodídrico ou fosforoso e similares, bem como os sais derivados de ácidos orgânicos relativamente não tóxicos como o acético, propiônico, isobutírico, malônico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, benzenossulfônico, p-tolilsulfônico, cítrico, tartárico, metanossulfônico e similares. Também estão incluídos os sais de aminoácidos tais como arginato e similares, e sais de ácidos orgânicos como os ácidos glicurônico ou galacturônico e similares (veja, por exemplo, Berge, SM, et al, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, **1977**, 66, 1-19). Certos compostos específicos da presente invenção contêm ambas funcionalidades básicas e ácidas que permitem que os compostos sejam convertidos em sais de adição de base ou ácido.

[0047] As formas neutras dos compostos podem ser regeneradas pondo em contato o sal com uma base ou ácido e isolando o composto original da maneira convencional. A forma parental do composto difere-se das várias formas de sal em certas propriedades físicas, tal como a solubilidade em solventes polares, porém, de outra maneira os

sais são equivalentes à forma parental do composto para os fins da presente invenção.

[0048] Além das formas de sal, a presente invenção fornece compostos que estão em uma forma de profármaco. Os profármacos dos compostos aqui descritos são aqueles compostos que sofrem facilmente mudanças químicas sob condições fisiológicas para fornecer os compostos da presente invenção. Adicionalmente, os profármacos podem ser convertidos nos compostos da presente invenção por métodos químicos ou bioquímicos em um ambiente *ex vivo*. Por exemplo, os profármacos podem ser convertidos lentamente nos compostos da presente invenção quando colocados em um reservatório de emplastro transdérmico com uma enzima ou reagente químico adequado.

[0049] Certos compostos da presente invenção podem existir em formas não solvatadas, bem como em formas solvatadas, incluindo formas hidratadas. Em geral, as formas solvatadas são equivalentes a formas não solvatadas e destinam-se a ser abrangidas no escopo da presente invenção. Certos compostos da presente invenção podem existir em múltiplas formas cristalinas ou amorfas. Em geral, todas as formas físicas são equivalentes para os usos contempladas pela presente invenção e destinam-se a estar dentro do escopo da presente invenção.

[0050] Certos compostos da presente invenção possuem átomos de carbono assimétricos (centros óticos) ou ligações duplas; os racematos, diastereômeros, isômeros geométricos, regioisômeros e isômeros individuais (por exemplo, enantiômeros separados) pretendem todos ser abrangidos no escopo da presente invenção. Quando uma representação estereoquímica é mostrado, pretende-se referir o composto em que um dos isômeros está presente e substancialmente livre do outro isômero. "Substancialmente livre de" outro isômero indica pelo menos uma relação de 80/20 dos dois isômeros, mais preferencial-

mente 90/10, ou 95/5 ou mais. Em algumas modalidades, um dos isômeros estará presente em uma quantidade de pelo menos 99%.

[0051] Os compostos da presente invenção também podem conter proporções não naturais de isótopos atômicos em um ou mais dos átomos que constituem tais compostos. Proporções não naturais de um isótopo podem ser definidas como variando da quantidade encontrada na natureza até uma quantidade que consiste em 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 fornecer utilidades adicionais àquelas descritas em outra parte deste aplicativo. Por exemplo, variantes isotópicas dos compostos da invenção podem encontrar utilidade adicional, incluindo, porém, não se limitando a, como reagentes de diagnóstico e/ou de imageamento, ou como agentes terapêuticos citotóxicos/radiotóxicos. Adicionalmente, variantes isotópicas dos compostos da invenção podem ter características farmacocinéticas e farmacodinâmicas alteradas que podem contribuir para aumentar a segurança, tolerabilidade ou eficácia durante o tratamento. Todas as variações isotópicas dos compostos da presente invenção, sejam elas radioativas ou não, devem ser abrangidas dentro do escopo da presente invenção.

[0052] Os termos "paciente" ou "indivíduo" são usados de forma alternável para se referir a um animal humano ou não humano (por exemplo, um mamífero).

[0053] Os termos "administração", "administrar" e similares, como se aplicam a, por exemplo, um indivíduo, célula, tecido, órgão ou fluido biológico, referem-se ao contato, por exemplo, de um antagonista de CCR6 e/ou CXCR2, uma composição farmacêutica compreendendo o mesmo, ou um agente diagnóstico para o indivíduo, célula, ór-

ção ou fluido biológico. No contexto de uma célula, a administração inclui o contato (por exemplo, *in vitro* ou *ex vivo*) de um reagente para a célula, bem como o contato de um reagente com um fluido, em que o fluido está em contato com a célula.

[0054] Os termos "tratar", "tratando", "tratamento" e similares referem-se a um curso de ação (como administrar um antagonista de CCR6 e/ou CXCR2, ou uma composição farmacêutica compreendendo o mesmo) iniciado após uma doença, distúrbio ou um sintoma, ou um sintoma do mesmo, foi diagnosticado, observado e similares de modo a eliminar, reduzir, suprimir, mitigar ou melhorar, temporaria ou permanentemente, pelo menos uma das causas subjacentes de uma doença, distúrbio ou condição que aflige um indivíduo, ou pelo menos um dos sintomas associados com uma doença, distúrbio, condição que aflige um indivíduo. Desse modo, o tratamento inclui a inibição (por exemplo, interromper o desenvolvimento ou desenvolvimento adicional da doença, distúrbio ou condição ou associação de sintomas clínicos a partir deste) de uma doença ativa.

[0055] O termo "em necessidade de tratamento", quando aqui usado, refere-se a um diagnóstico feito por um médico ou outro cuidador que um indivíduo requer ou irá se beneficiar do tratamento. Esse diagnóstico é feito com base em vários fatores que estão no domínio da especialidade do médico ou cuidador.

[0056] Os termos "prevenir", "prevenindo", "prevenção" e similares referem-se a um curso de ação (tal como administração de um antagonista de CCR6 e/ou CXCR2, ou uma composição farmacêutica compreendendo o mesmo) iniciado de uma maneira (por exemplo, anterior ao início de uma doen, distúrbio, condição ou sintoma do mesmo) de modo a prevenir, suprimir, inibir ou reduzir, temporaria ou permanentemente, o risco de um indivíduo desenvolver uma doença, transtorno, condição ou similar (como determinado, por exemplo, pela au-

sência de sintomas clínicos) ou retardando o seu surgimento, geralmente no contexto de um indivíduo predisposto a ter uma doença, distúrbio ou condição particular. Em certos casos, os termos referem-se também a retardar o progresso da doença, distúrbio ou condição ou inibir o seu progresso para um estado prejudicial ou de outro modo indesejado.

[0057] O termo "em necessidade de prevenção", quando aqui usado, refere-se a um diagnóstico feito por um médico ou outro cuidador de que um indivíduo requer ou irá se beneficiar de cuidados preventivos. Esse diagnóstico é feito com base em vários fatores que estão no campo da especialidade de um médico ou cuidador.

[0058] A frase "quantidade terapeuticamente efetiva" refere-se à administração de um agente a um indivíduo, sozinho ou como parte de uma composição farmacêutica e em uma dose única ou como parte de uma série de doses, em uma quantidade capaz de ter qualquer qualquer efeito positivo, detectável em qualquer sintoma, aspecto ou característica de uma doença, distúrbio ou condição quando administrada ao indivíduo. A quantidade terapeuticamente efetiva pode ser determinada pela medição de efeitos fisiológicos relevantes, e pode ser ajustada em relação ao regime de dosagem e análise diagnóstica da condição do indivíduo e similares. A título de exemplo, a medição do nível no soro de um antagonista de CCR6 e/ou CXCR2 (ou, por exemplo, um metabólito do mesmo) em um momento particular após administração pode ser indicativa de ter sido usada uma quantidade terapeuticamente efetiva.

[0059] A frase "em uma quantidade suficiente para efetuar uma mudança" significa que existe uma diferença detectável entre um nível de um indicador medido antes (por exemplo, um nível de referência) 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).

[0060] O termo "pequenas moléculas" refere-se a compostos químicos tendo um peso molecular que é menor que cerca de 10 kDa, menor que cerca de 2 kDa ou menor que cerca de 1 kDa. Moléculas pequenas incluem, porém, não estão limitadas a, 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.

[0061] 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 ligante, receptor, cofator, gene, célula, tecido ou órgão. Os inibidores são moléculas que diminuem, bloqueiam, previnem, atrasam a ativação, inativam, dessensibilizam ou subregulam, por exemplo, um gene, proteína, ligando, receptor ou célula. Os ativadores são moléculas que aumentam, ativam, facilitam, realçam a ativação, sensibilizam ou superregulam, por exemplo, um gene, proteína, ligante, receptor ou célula. Um inibidor também pode 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 também pode prevenir, inibir ou reduzir a atividade constitutiva de um alvo, por exemplo, um receptor alvo, mesmo quando não há um agonista identificado.

[0062] Os termos "modular", "modulação" e similares referem-se à capacidade de uma molécula (por exemplo, um ativador ou um inibidor) de aumentar ou diminuir a função ou atividade de CCR6 e/ou CXCR2, direta ou indiretamente. Um modulador pode atuar sozinho ou pode usar um cofactor, por exemplo, uma proteína, íon de metal ou molécula pequena.

[0063] A "atividade" de uma molécula pode descrever ou referir à ligação da molécula a um receptor; para atividade catalítica; capacidade de estimular a expressão de gene ou sinalização celular, diferenciação ou maturação; à atividade antigênica; à modulação de atividades de outras moléculas; e similares.

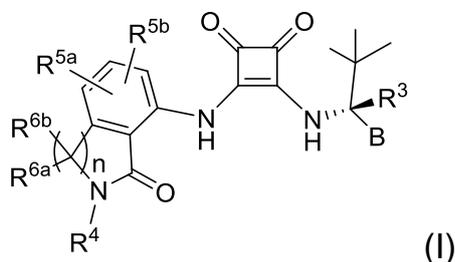
[0064] Como usado aqui, "comparável", "atividade comparável", "atividade comparável a", "efeito comparável", "efeito comparável a" e similares são termos relativos que podem ser vistos quantitativamente e/ou qualitativamente. O significado dos termos é frequentemente dependente do contexto em que eles são usados. A título de exemplo, dois agentes que ativam igualmente um receptor, podem ser vistos como tendo um efeito comparável de uma perspectiva qualitativa, porém, os dois agentes podem ser vistos como desprovidos de um efeito comparável de uma perspectiva quantitativa, se um agente é apenas capaz de alcançar 20% da atividade do outro agente como determinado em um ensaio aceite na técnica (por exemplo, um ensaio de resposta à dose) ou em um modelo animal aceite na técnica. Ao comparar um resultado com outro resultado (por exemplo, um resultado para um padrão de referência), "comparável" frequentemente (embora nem sempre) significa que um resultado se desvia de um padrão de referência em menos de 35%, em menos de 30%, em menos de 25%, em menos de 20%, em menos de 15%, em menos de 10%, em menos de 7%, em menos de 5%, em menos de 4%, em menos de 3%, em menos de 2%, ou em menos de 1%. Em modalidades particulares, um

resultado é comparável a um padrão de referência se desviar em menos de 15%, menos de 10%, ou menos de 5% do padrão de referência. A título de exemplo, porém, não limitação, a atividade ou efeito pode referir-se à eficácia, estabilidade, solubilidade ou imunogenicidade.

[0065] "Substancialmente puro" indica que um componente compõe mais do que cerca de 50% do teor total da composição, e tipicamente mais que cerca de 60% do teor total da composição. Mais tipicamente, "substancialmente puro" refere-se a composições em que pelo menos 75%, pelo menos 85%, pelo menos 90% ou mais da composição total é o componente de interesse. Em alguns casos, o componente de interesse comporá mais que cerca de 90%, ou mais que cerca de 95% do teor total da composição.

Compostos

[0066] Fornecidos aqui são os compostos tendo a Fórmula (I):



[0067] ou quaisquer sais, solvatos, hidratos, N-óxidos, tautômeros ou rotâmeros dos mesmos, em que

[0068] B é selecionado a partir do grupo consistindo em furanila, oxazolila, fenila, piridila, pirimidinila e pirazinila, cada das quais é opcionalmente substituída com R^{1a}, R^{1b}, e R² que são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em halogênio, CN, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alcóxi e C₁₋₄ haloalquila;

[0069] R³ é um membro selecionado a partir de H e D;

[0070] R⁴ é um membro selecionado a partir de H, C₁₋₈ alquila, e Y; em que a C₁₋₈ alquila é opcionalmente substituída com halogênio, -CN, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -C(O)R^a, OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -

$\text{NR}^a\text{C}(\text{O})_2\text{R}^c$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{OR}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ e Y, em que cada R^a e R^b é independentemente selecionado a partir de hidrogênio, C_{1-4} alquila, C_{1-4} hidroxialquila e C_{1-4} haloalquila, R^c é selecionado a partir de C_{1-4} alquila, C_{1-4} hidroxialquila e C_{1-4} haloalquila, e Y é um grupo arila ou heteroarila de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído com de um a quatro substituintes selecionados a partir de halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-4}$ alquila, $-\text{C}_{1-4}$ alcóxi, $-\text{C}_{1-4}$ hidroxialquila, $-\text{C}_{1-4}$ haloalquila, OCF_3 , $-\text{CO}_2\text{R}^a$, $-\text{CONR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^a$;

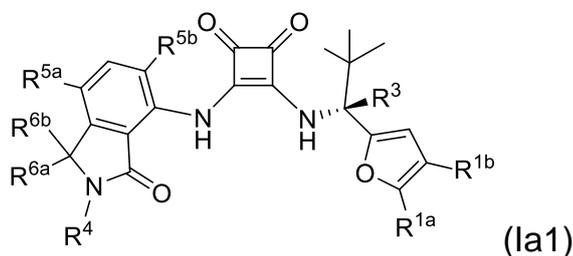
[0071] R^{5a} e R^{5b} são cada qual membros independentemente selecionados a partir de H, halogênio, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, CO_2H e CN;

[0072] R^{6a} e R^{6b} são cada qual membros independentemente selecionados a partir de H, C_{1-4} alquila, C_{1-4} hidroxialquila e C_{1-4} haloalquila; ou opcionalmente R^{6a} e R^{6b} são empregados juntamente para formar oxo (=O); e

[0073] a subscrição n é 1 ou 2.

[0074] Em algumas modalidades, o composto de fórmula I é um composto em que B é furanila ou oxazolila, que é opcionalmente substituído com R^{1a} e R^{1b} , que são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em halogênio, CN, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi e C_{1-4} haloalquila. Dentro deste grupo de modalidades, certas modalidades selecionadas são aquelas em que R^{1a} é CH_3 . Em outras modalidades selecionadas, R^3 é H. Em ainda outras modalidades selecionadas, cada dentre R^{5a} e R^{5b} é independentemente selecionado a partir de H, Cl e F. Em ainda outras modalidades selecionadas, cada dentre R^{6a} e R^{6b} é independentemente selecionado a partir de H e C_{1-4} alquila. Em outras modalidades selecionadas, R^4 é Y. Em ainda outras modalidades selecionadas, R^4 é selecionado a partir de H e grupos arila ou heteroarila opcionalmente substituídos. Em modalidades particulares, R^{1a} é selecionado a partir de CH_3 e Cl; e R^{1b} é ausente ou é CH_3 .

[0075] Em um grupo de modalidades selecionadas, compostos são fornecidos tendo a fórmula (Ia1):

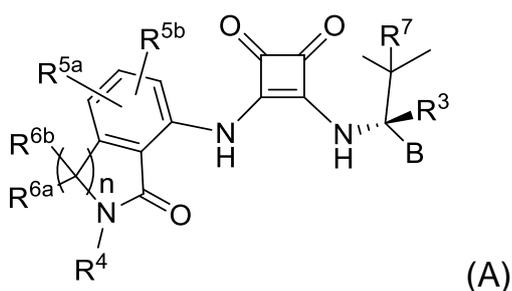


[0076] ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato ou hidrato, do mesmo, em que R^{1a} é selecionado a partir de CH₃ e Cl; R^{1b} é ausente (substituído por H) ou é CH₃; R³ é H ou D; R⁴ é H ou um grupo arila ou heteroarila opcionalmente substituído; R^{5a} e R^{5b} são cada qual independentemente selecionado a partir de H, F, Cl, Br e CH₃; e R^{6a} e R^{6b} são cada qual independentemente selecionado a partir de H e CH₃.

[0077] Em certas modalidades, compostos de fórmula (Ia1) são fornecidos em que R^{1a} é CH₃; R^{1b} é ausente (substituído por H) ou é CH₃; R³ é H ou D; R⁴ é H ou um grupo arila ou heteroarila opcionalmente substituído; R^{5a} é H ou Cl ou Br; R^{5b} é H ou F; e R^{6a} e R^{6b} são cada qual H; ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato ou hidrato, do mesmo.

[0078] Em algumas modalidades selecionadas, os compostos de fórmula (I) são fornecidos os quais são selecionados a partir daqueles compostos na Figura 1.

[0079] Da mesma forma fornecidos aqui são os compostos tendo a Fórmula (A):



[0080] em que

[0081] B é selecionado a partir do grupo consistindo em furanila, tiofenila, oxazolila, fenila, piridila, pirimidinila e pirazinila, cada das quais é opcionalmente substituída com R^{1a} , R^{1b} , e R^2 que são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em halogênio, CN, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi e C_{1-4} haloalquila;

[0082] R^3 é um membro selecionado a partir do grupo consistindo em H e D;

[0083] R^4 é um membro selecionado a partir do grupo consistindo em H, C_{1-8} alquila, OH, $-NR^{aR^b}$, $-C_{1-4}$ alcóxi, e Y; em que a C_{1-8} alquila é opcionalmente substituída com halogênio, $-CN$, $-CO_2R^a$, $-CONR^{aR^b}$, $-C(O)R^a$, $OC(O)NR^{aR^b}$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)_2R^c$, $-NR^aC(O)NR^{aR^b}$, $-NR^{aR^b}$, $-OR^a$, $-S(O)_2NR^{aR^b}$, $-NR^aS(O)_2R^b$ e Y, em que Y é um grupo ciclo-heteroalquila de 4 a 8 membros ou um grupo cicloalquila de 3 a 8 membros ou um grupo arila ou heteroarila de 5 ou 6 membros quaisquer dos quais é opcionalmente substituído com de 1 a quatro substituintes selecionados a partir de halogênio, oxo, $-CN$, $-C_{1-6}$ alquila, $-C_{1-6}$ alcóxi, $-C_{1-6}$ hidroxialquila, $-C_{1-6}$ haloalquila, O- C_{1-6} haloalquila, $-C_{1-4}$ alquil-O- C_{1-4} alquila, $-C_{1-6}$ alquil- $-NR^{aR^b}$, $-C_{1-6}$ alquil- $-CO_2H$, $-C_{1-6}$ alquil- $-CO_2R^a$, $-C_{1-6}$ alquil- $-CONR^{aR^b}$, $-C_{1-6}$ alquil- $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ alquil- $-OC(O)NR^{aR^b}$, $-C_{1-6}$ alquil- $-NR^aC(O)R^b$, $-C_{1-6}$ alquil- $-NR^aC(O)_2R^c$, $-C_{1-6}$ alquil- $-NR^aC(O)NR^{aR^b}$, $-C_{1-6}$ alquil- $-OR^a$, $-C_{1-6}$ alquil- $-S(O)_2NR^{aR^b}$, $-C_{1-6}$ alquil- $-NR^aS(O)_2R^b$, $-CO_2R^a$, $-CONR^{aR^b}$, $-C(O)R^a$, $-OC(O)NR^{aR^b}$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)_2R^c$, $-NR^aC(O)NR^{aR^b}$, $-NR^{aR^b}$, $-OR^a$, $-S(O)_2NR^{aR^b}$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-CH_2CO_2R^a$; cada R^a e R^b é independentemente selecionado a partir de hidrogênio, C_{1-4} alquila, C_{1-4} hidroxialquila e C_{1-4} haloalquila, e R^c é selecionado a partir de C_{1-4} alquila, C_{1-4} hidroxialquila e C_{1-4} haloalquila; e em que o grupo ciclo-heteroalquila de 4 a 8 membros e o grupo cicloalquila de 3 a 8 membros podem adicionalmente ser opcionalmente substituídos com oxo;

[0084] R^{5a} e R^{5b} são cada qual membros independentemente sele-

cionados a partir do grupo consistindo em H, halogênio, C₁₋₄ alquila, -C₁₋₄ haloalquila, O-C₁₋₄ haloalquila, C₁₋₄ alcóxi, CO₂H e CN;

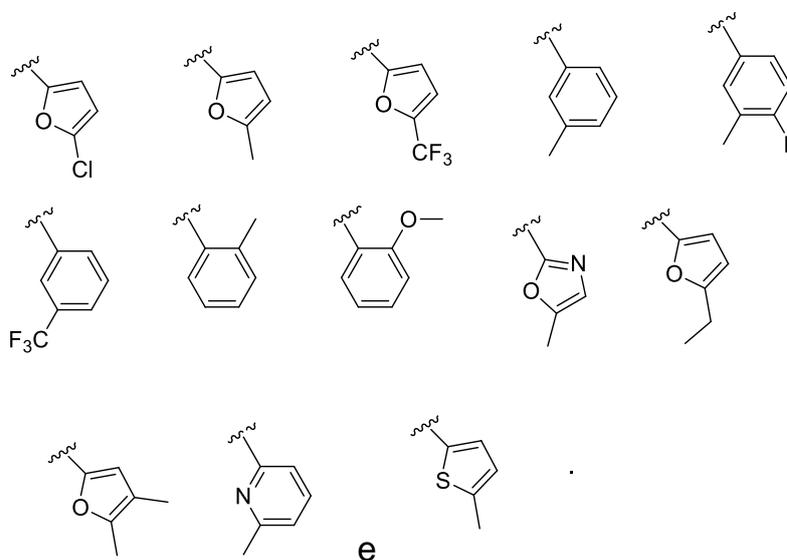
[0085] R^{6a} e R^{6b} são cada qual membros independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em H, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ hidroxialquila e C₁₋₄ haloalquila; ou opcionalmente R^{6a} e R^{6b} são empregados juntamente para formar oxo (=O) ou um grupo ciclo-heteroalquila de 4 a 6 membros ou um grupo cicloalquila de 3 a 6 membros;

[0086] R⁷ é um membro selecionado a partir do grupo consistindo em metila, etila e C₁₋₂ haloalquila; e

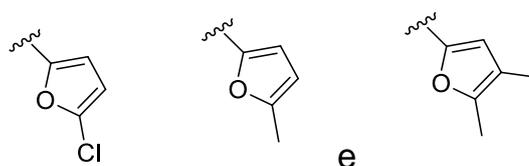
[0087] a subscrição n é 1 ou 2;

[0088] ou quaisquer sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, hidratos, N-óxidos, tautômeros ou rotâmeros dos mesmos.

[0089] Em algumas modalidades, B é selecionado a partir do grupo consistindo em:



[0090] Em algumas modalidades, B é selecionado a partir do grupo consistindo em:



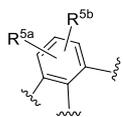
[0091] Em algumas modalidades, B é furanila ou oxazolila, cada das quais é opcionalmente substituída com R^{1a} e R^{1b}, que são inde-

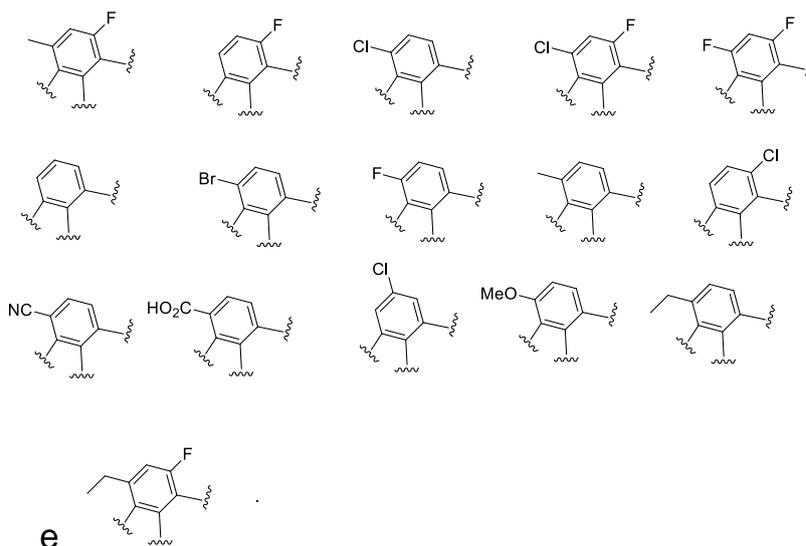
pendentemente selecionados a partir do grupo consistindo em halogênio, CN, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alcóxi e C₁₋₄ haloalquila.

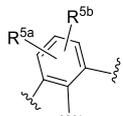
[0092] Em algumas modalidades, B é furanila substituída com R^{1a} que é CH₃ ou Cl e opcionalmente substituído com R^{1b} que é CH₃.

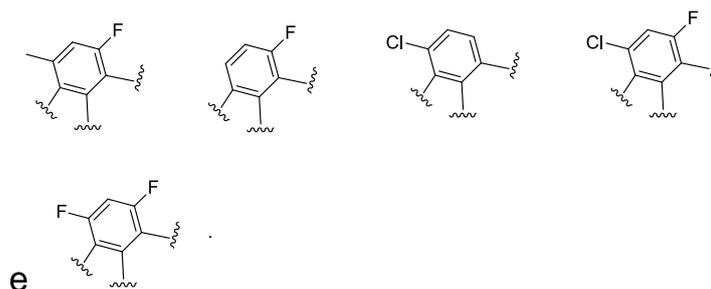
[0093] Em algumas modalidades, R³ é H.

[0094] Em algumas modalidades, cada dentre R^{5a} e R^{5b} é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em H, CH₃, Cl e F.

[0095] Em algumas modalidades,  é selecionado a partir do grupo consistindo em:

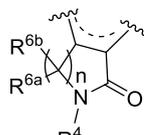


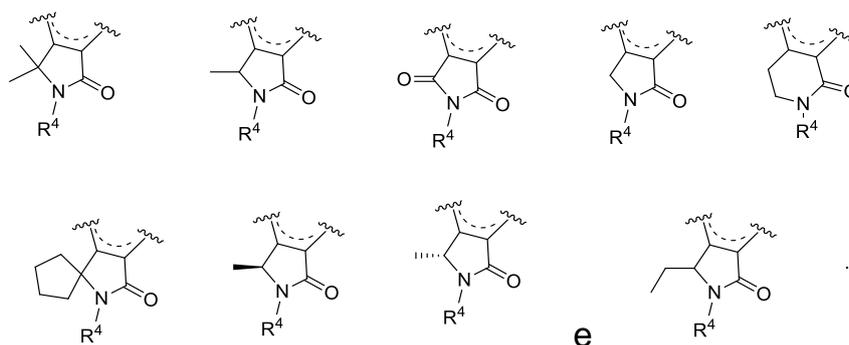
[0096] Em algumas modalidades,  é selecionado a partir do grupo consistindo em:

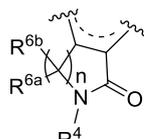


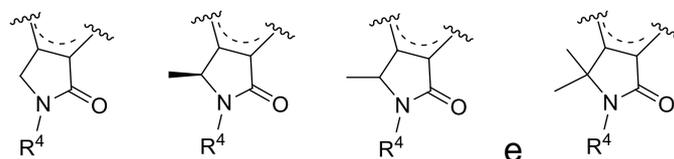
[0097] Em algumas modalidades, cada dentre R^{6a} e R^{6b} é inde-

pendentemente selecionado a partir do grupo consistindo em H e C₁₋₂ alquila.

[0098] Em algumas modalidades,  é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em



[0099] Em algumas modalidades,  é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em



[00100] Em algumas modalidades, R⁴ é H, C₁₋₃ alquila ou Y, em que a C₁₋₃ alquila é substituída com tetrazolila ou tetrazolonila, em que a tetrazolila ou tetrazolonila são opcionalmente substituídas com C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ hidroxialquila, ou C₁₋₄alquil-O-C₁₋₄alquila em que Y é selecionado a partir do grupo consistindo em piridinila, pirazolila, e fenila em que a piridinila, pirazolila, e fenila têm de um a três substituintes cada dentre as quais é independentemente selecionada a partir de -C₁₋₄ alquila, -C₁₋₄ alcóxi e -CO₂H.

[00101] Em algumas modalidades, R⁴ é H.

[00102] Em algumas modalidades, R⁴ é C₁₋₆ alquila em que a C₁₋₆ alquila é substituída com tetrazolila ou tetrazolonila, em que a tetrazolila ou

tetrazolonila é opcionalmente substituída com $-C_{1-6}$ alquila, $-C_{1-6}$ alcóxi, $-C_{1-6}$ hidroxialquila, $-C_{1-6}$ haloalquila, $O-C_{1-6}$ haloalquila, $-C_{1-4}$ alquil- $O-C_{1-4}$ alquila, $-C_{1-6}$ alquil- NR^aR^b , $-C_{1-6}$ alquil- CO_2H , $-C_{1-6}$ alquil- CO_2R^a , $-C_{1-6}$ alquil- $CONR^aR^b$, $-C_{1-6}$ alquil- $C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ alquil- $OC(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ alquil- $NR^aC(O)R^b$, $-C_{1-6}$ alquil- $NR^aC(O)_2R^c$, $-C_{1-6}$ alquil- $NR^aC(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ alquil- OR^a , $-C_{1-6}$ alquil- $S(O)_2NR^aR^b$, ou $-C_{1-6}$ alquil- $NR^aS(O)_2R^b$.

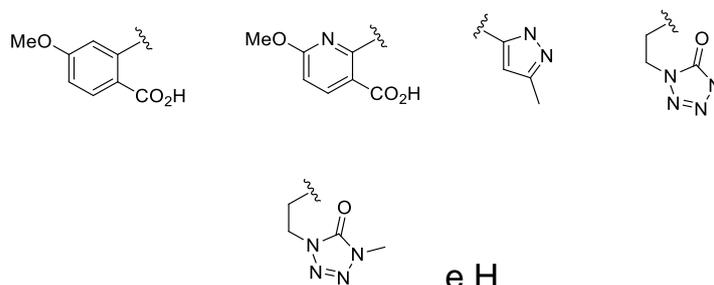
[00103] Em algumas modalidades, R^4 é C_{1-3} alquila em que a C_{1-3} alquila é substituída com tetrazolila ou tetrazolonila, em que a tetrazolila ou tetrazolonila é opcionalmente substituída com $-C_{1-6}$ alquila, $-C_{1-6}$ alcóxi, $-C_{1-6}$ hidroxialquila, $-C_{1-6}$ haloalquila, $-C_{1-4}$ alquil- $O-C_{1-4}$ alquila, $-C_{1-6}$ alquil- NR^aR^b , ou $-C_{1-6}$ alquil- CO_2H .

[00104] Em algumas modalidades, R^4 é C_{1-3} alquila em que a C_{1-3} alquila é substituída com tetrazolila ou tetrazolonila, em que a tetrazolila ou tetrazolonila é opcionalmente substituída com C_{1-3} alquila, C_{1-3} hidroxialquila, ou C_{1-3} alquil- $O-C_{1-3}$ alquila.

[00105] Em algumas modalidades, R^4 é selecionado a partir do grupo consistindo em piridinila, pirazolila, e fenila em que a piridinila, pirazolila, e fenila têm de um a três substituintes, cada dentre as quais é independentemente selecionada a partir de $-C_{1-4}$ alquila, $-C_{1-4}$ alcóxi e $-CO_2H$.

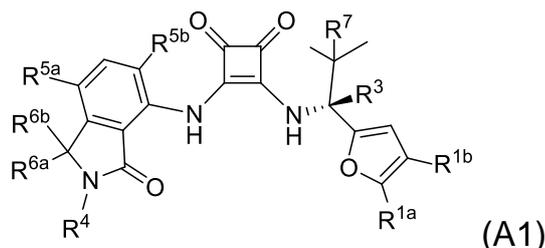
[00106] Em algumas modalidades, R^4 é C_{1-3} alquila substituída com tetrazolila ou tetrazolonila, em que a tetrazolila ou tetrazolonila é opcionalmente substituída com C_{1-3} alquila.

[00107] Em algumas modalidades, R^4 é selecionado a partir do grupo consistindo em:



[00108] Em algumas modalidades, R⁷ é selecionado a partir do grupo consistindo em metila, etila e CF₃. Em algumas modalidades, R⁷ é metila.

[00109] Em algumas modalidades, um composto de fórmula (A1) é fornecido:



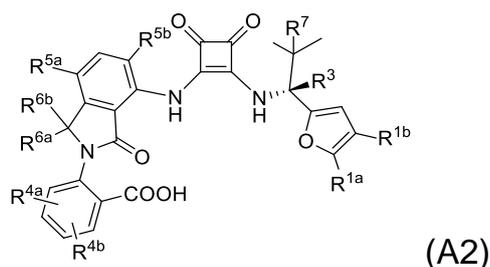
[00110] em que R^{1a} é selecionado a partir de CH₃ e Cl; R^{1b} é ausente ou é CH₃; R³ é H ou D; R⁴ é H ou Y; R^{5a} e R^{5b} são cada qual independentemente selecionado a partir de H, F, Cl, Br e CH₃; R^{6a} e R^{6b} são cada qual independentemente selecionado a partir de H e CH₃; e R⁷ é metila ou etila; ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato ou hidrato, do mesmo.

[00111] Em algumas modalidades, R^{1a} é CH₃; R^{1b} é ausente ou é CH₃; R³ é H ou D; R⁴ é H; R^{5a} é H, F, Me ou Cl ou Br; R^{5b} é H ou F; R^{6a} e R^{6b} são cada qual H; e R⁷ é metila ou etila; ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato ou hidrato, do mesmo.

[00112] Em algumas modalidades, o composto é substancialmente livre de outros isômeros no átomo de carbono transportando R³.

[00113] Em algumas modalidades, R⁴ é Y.

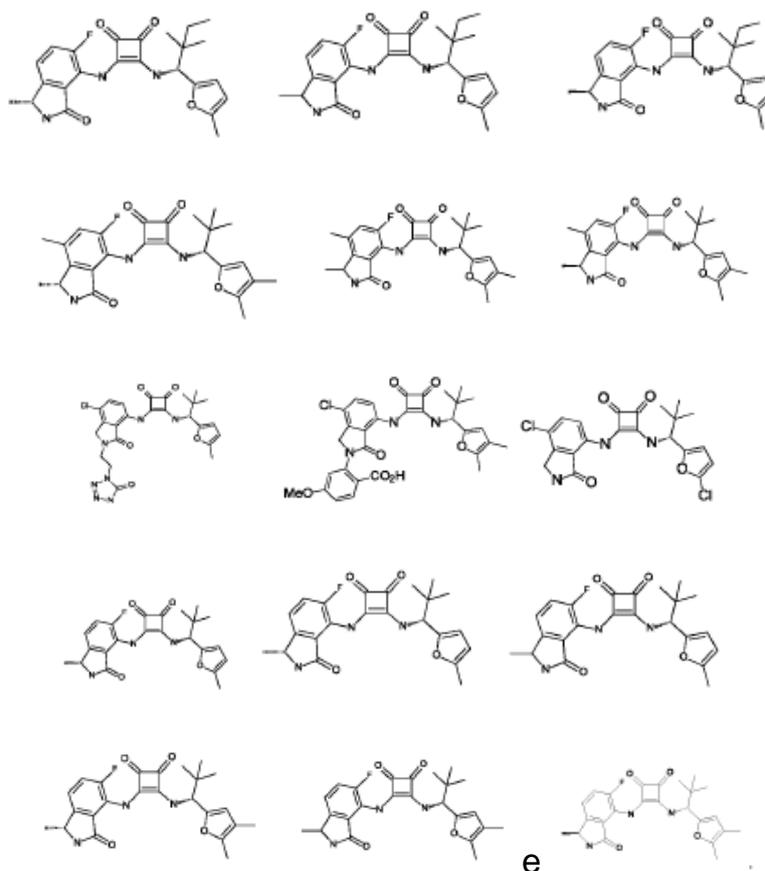
[00114] Em algumas modalidades, um composto de fórmula (A2) é fornecido:



[00115] em que R^{1a} é selecionado a partir de CH₃ e Cl; R^{1b} é H ou

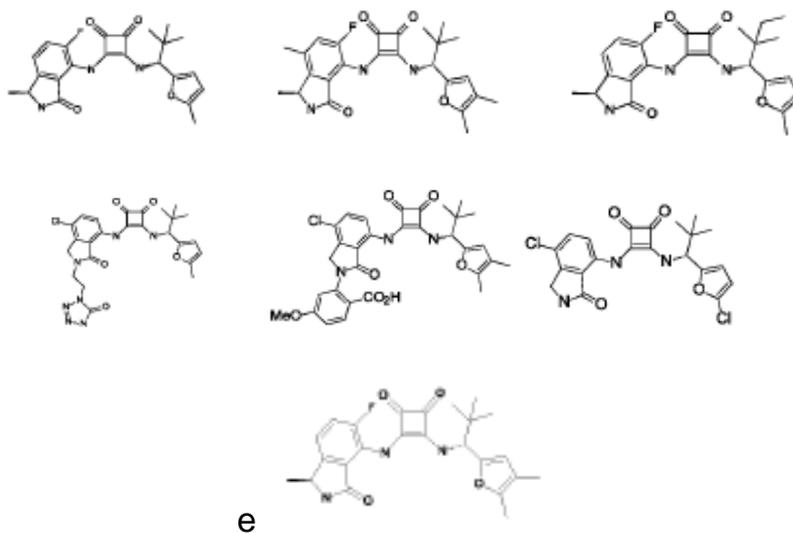
CH₃; R³ é H ou D; R^{4a} e R^{4b} são independentemente selecionados a partir de halogênio, -CN, -C₁₋₄ alquila, -C₁₋₄ alcóxi, -C₁₋₄ hidroxialquila, -C₁₋₄ haloalquila, OCF₃, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -C(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -CH₂CO₂R^a, e R^a e R^b são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ hidroxialquila e C₁₋₄ haloalquila; R^{5a} e R^{5b} são cada qual independentemente selecionado a partir de H, F, Cl, Br e CH₃; R^{6a} e R^{6b} são cada qual independentemente selecionado a partir de H e CH₃; e R⁷ é selecionado a partir do grupo consistindo em metila, etila e C₁₋₂ haloalquila; ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato ou hidrato, do mesmo.

[00116] Em algumas modalidades, um composto, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, é fornecido, selecionado a partir do grupo consistindo em:

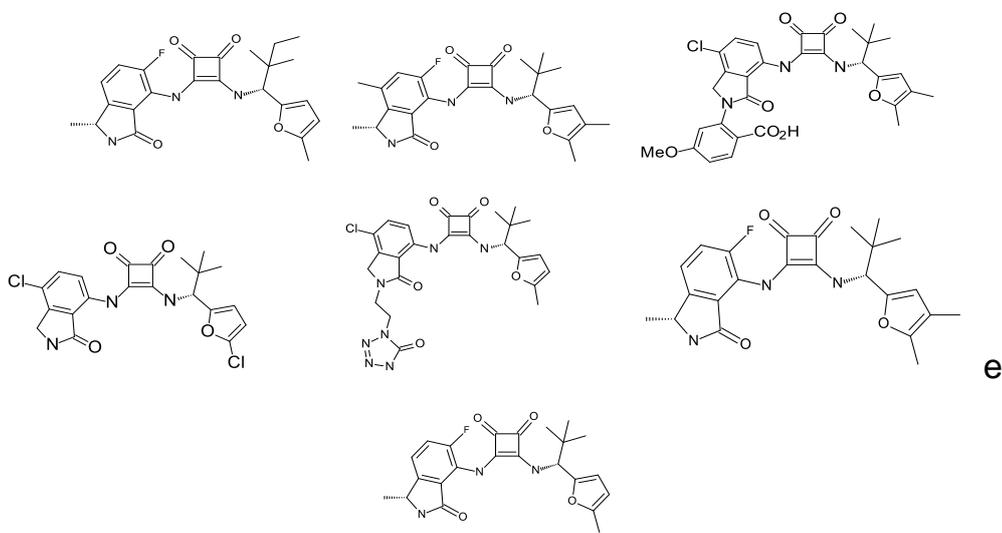


[00117] Em algumas modalidades, um composto, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, é fornecido, selecionado a partir do

grupo consistindo em:



[00118] Em algumas modalidades, um composto, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, é fornecido, selecionado a partir do grupo consistindo em:



Preparação dos Compostos

[00119] Os esquemas nos Exemplos abaixo fornecem certas rotinas sintéticas que podem ser seguidas para acessar certos compostos da presente invenção. Outras rotinas ou modificações das rotinas apresentadas abaixo seriam facilmente aparentes para um técnico versado e estão dentro do escopo da presente invenção.

Composições Farmacêuticas

[00120] Além dos compostos fornecidos acima, as composições para modular a atividade de CCR6 e/ou CXCR2 em humanos e animais conterão tipicamente um veículo ou diluente farmacêutico.

[00121] O termo "composição", quando aqui usado, destina-se a abranger um produto compreendendo 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 outros ingredientes da formulação e não deletério para o seu receptor.

[00122] As composições farmacêuticas para a administração dos compostos desta invenção podem ser convenientemente apresentadas na forma de dosagem unitária e podem ser preparadas por qualquer um dos métodos bem conhecidos na técnica da farmácia e distribuição de fármacos. Todos os métodos incluem a etapa de colocar o ingrediente ativo em associação ao veículo que constitui um ou mais ingredientes acessórios. Em geral, as composições farmacêuticas são preparadas colocando-se uniformemente e intimamente o ingrediente ativo em associação com um veículo líquido ou um veículo sólido finalmente dividido ou ambos, e depois, se necessário, moldando-se o produto na formulação desejada. Na composição farmacêutica, o composto objeto ativo está incluído em uma quantidade suficiente para produzir o efeito desejado no processo ou condição de doenças.

[00123] As composições farmacêuticas contendo o ingrediente ativo podem estar em uma forma adequada para uso oral, por exemplo, como comprimidos, trociscos, pastilhas, suspensões aquosas ou oleosas, pós ou grânulos dispersíveis, emulsões e autoemulsões, como descrito na Patente U.S. No. 6.451.339, cápsulas duras ou moles, xaropes, elixires, soluções, emplastro bucal, gel oral, goma de mascar,

comprimidos mastigáveis, pó efervescente e comprimidos efervescentes. As composições destinadas para uso oral podem ser preparadas de acordo com qualquer método conhecido na técnica para o fabricação de composições farmacêuticas e tais composições podem conter um ou mais agentes selecionados a partir do grupo consistindo em agentes adoçantes, agentes aromatizantes, agentes corantes, antioxidantes e agentes conservantes a fim de fornecer preparações farmacêuticamente elegantes e saborosas. Os comprimidos contêm o ingrediente ativo em mistura com excipientes não tóxicos farmacêuticamente aceitáveis que são adequados para a fabricação de comprimidos. Estes 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 desintegração, por exemplo, amido de milho ou ácido algínico; agentes de ligação, 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 podem ser revestidos, entericamente ou de outro modo, por técnicas conhecidas para retardar a desintegração e absorção no trato gastrointestinal e, assim, proporcionar uma ação prolongada durante um período mais longo. Por exemplo, um material de retardo do tempo, tal como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila pode ser empregado. Eles também podem ser revestidos pelas técnicas descritas na Pat. U.S. Nos. 4.256.108; 4,166,452; e 4.265.874 para formar comprimidos terapêuticos osmóticos para liberação controlada.

[00124] As formulações para uso oral podem também 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 ma-

cias em que o ingrediente ativo é misturado com água ou um meio oleoso, por exemplo, óleo de amendoim, parafina líquida ou azeite. Adicionalmente, as emulsões podem ser preparadas com um ingrediente não miscível em água, tais como óleos, e estabilizadas com tensoativos, tais como monodiglicerídeos, ésteres de PEG e similares.

[00125] 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 alcoóis alifáticos de cadeia longa, por exemplo heptadecaetilenooxice-tanol, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e um hexitol tal como monooleato 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 suspensões aquosas também podem conter um ou mais conservantes, por exemplo, etila, ou n-propila, p-hidroxibenzoato, um ou mais agentes corantes, um ou mais agentes aromatizantes e um ou mais agentes adoçantes, tais como sacarose ou sacarina.

[00126] As suspensões oleosas podem ser formuladas suspendendo-se o ingrediente ativo em um óleo vegetal, por exemplo, óleo de amendoim, azeite, óleo de gergelim ou óleo de coco, ou em um óleo mineral tal como parafina líquida. As suspensões oleosas podem conter um agente espessante, por exemplo, cera de abelha, parafina dura ou álcool cetílico. Agentes adoçantes tais como os mencionados acima e

agentes aromatizantes podem ser adicionados para fornecer uma preparação oral saborosa. Estas composições podem ser conservadas pela adição de um antioxidante tal como o ácido ascórbico.

[00127] Pós e grânulos dispersáveis adequados para a preparação de uma suspensão aquosa pela adição de água fornecem o ingrediente ativo em mistura com um agente dispersante ou de umectação, agente de suspensão e um ou mais conservantes. Agentes dispersantes ou de umectação e agentes de suspensão adequados são exemplificados pelos já mencionados acima. Excipientes adicionais, por exemplo, agentes adoçantes, aromatizantes e corantes, podem também estar presentes.

[00128] As composições farmacêuticas da invenção também podem estar na forma de emulsões de óleo em água. A fase oleosa pode ser um óleo vegetal, por exemplo azeite ou óleo de amendoim, ou um óleo mineral, por exemplo, parafina líquida ou misturas destes. Agentes de emulsificação 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, monooleato de sorbitano, e produtos de condensação dos referidos ésteres parciais com óxido de etileno, por exemplo monooleato de polioxietileno sorbitano. As emulsões podem também conter agentes adoçantes e aromatizantes.

[00129] Os xaropes e elixires podem ser formulados com agentes adoçantes, por exemplo, glicerol, propileno glicol, sorbitol ou sacarose. Tais formulações podem também conter agentes demulcentes, conservantes, aromatizantes e/ou corantes. As soluções orais podem ser preparadas em combinação com, por exemplo, ciclodextrina, PEG e tensoativos.

[00130] As composições farmacêuticas podem estar na forma de

uma suspensão aquosa ou oleaginosa injetável estéril. Esta suspensão pode ser formulada de acordo com a técnica conhecida usando os agentes dispersantes ou de umectação adequados e agentes de suspensão que foram mencionados acima. A preparação injetável estéril também pode ser uma solução ou suspensão injetável esteril em um diluente ou solvente não tóxico parentericamente aceitável, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser usados estão a água, solução de Ringer e solução de cloreto de sódio isotônica. Além disso, os óleos fixos estéreis são convencionalmente empregados como solvente ou meio de suspensão. Para este fim, qualquer óleo fixo brando pode ser empregado incluindo mono ou diglicerídeos sintéticos. Além disso, os ácidos graxos, tal como o ácido oleico encontram uso na preparação de injetáveis.

[00131] Os compostos da presente invenção também podem ser administrados sob a forma de supositórios para administração retal do fármaco. Estas composições podem ser preparadas misturando o fármaco com um excipiente não irritante adequado que seja sólido em temperaturas normais, porém, líquido à temperatura retal e que, portanto, derreterá no reto para liberar o fármaco. Tais materiais incluem manteiga de cacau e polietileno glicóis. Adicionalmente, os compostos podem ser administrados por liberação ocular por meio de soluções ou pomadas. Ainda mais, a liberação transdérmica dos compostos objeto pode ser realizada por meio de emplastos iontoforéticos e similares. Para uso tópico, cremes, unguentos, geleias, soluções ou suspensões, etc., contendo os compostos da presente invenção são empregados. Quando aqui usado, a aplicação tópica também pretende incluir o uso de enxaguantes bucais e gargarejos.

[00132] Os compostos da invenção podem ser formulados para deposição em um dispositivo médico, que pode incluir qualquer varieda-

de de enxertos convencionais, *stents*, incluindo enxerto de *stent*, cateteres, balões, cestas ou outro dispositivo que possa ser implantado ou permanentemente implantado em um lúmen corporal. Como um exemplo particular, seria desejável ter dispositivos e métodos que possam fornecer compostos da invenção para a região de um corpo que tenha sido tratado por técnica intervencionista.

[00133] Em uma modalidade exemplar, o agente inibidor desta invenção pode ser depositado dentro de um dispositivo médico, tal como um *stent*, e liberado ao sítio de tratamento para o tratamento de uma porção do corpo.

[00134] Os *stents* têm sido usados como veículos de liberação para agentes terapêuticos (isto é, fármacos). Os *stents* intravasculares são geralmente implantados permanentemente em vasos coronários ou periféricos. Os projetos de *stent* incluem aqueles de Pat. U.S. 4.733.655 (Palmaz), 4.800.882 (Gianturco), ou 4.886.062 (Wiktor). Esses projetos incluem igualmente os *stents* metálicos e poliméricos, bem como *stents* autoexpansíveis e expansíveis por balão. Os *stents* podem também ser usados para liberar um fármaco no sítio de contato com a vasculatura, como descrito na Pat. U.S. No. 5.102.417 (Palmaz) e nos Pedidos de Patente Internacional Nos. WO 91/12779 (Medtronic, Inc.) e WO 90/13332 (Cedars-Sinai Medical Center), Pat. U.S. Nos. 5.419.760 (Narciso, Jr.) e Pat. U.S. No. 5.429.634 (Narciso, Jr.), por exemplo. Os *stents* também foram usados para liberar vírus à parede de um lúmen para liberação de genes, como descrito na Pat. U.S. No. 5.833.651 (Donovan et al.).

[00135] Em uma modalidade, o agente inibidor pode ser incorporado com composições poliméricas durante a formação de revestimentos biocompatíveis para dispositivos médicos, tais como *stents*. Os revestimentos produzidos a partir desses componentes são tipicamente homogêneos e são úteis para o revestimento de vários dispositivos proje-

tados para implantação.

[00136] O polímero pode ser um polímero bioestável ou bioabsorvível, dependendo da taxa de libertação desejada ou do grau desejado de estabilidade do polímero, porém, um polímero bioabsorvível é preferido para esta modalidade, uma vez que, ao contrário de um polímero bioestável, não estará presente muito tempo após a implantação para causar qualquer resposta local crônica, adversa. Polímeros bioabsorvíveis que podem ser usados incluem, porém, não estão limitados a, ácido poli L-lático), policaprolactona, poliglicólido (PGA), poli (lactídeo-co-glicólido) (PLLA/PGA), poli (hidroxibutirato), poli(hidroxibutirato-co-valerato), polidioxanona, poliortoéster, polianidrido, ácido poliglicólico, ácido poli D-lático), ácido poli L-ático, ácido poli D,L-lático), poli(D, L-lactídeo) (PLA), poli (L-lactídeo) (PLLA), poli (ácido glicólico-co-trimetileno carbonato) (PGA/PTMC), óxido de polietileno (PEO), polidioxanona (PDS), polifosfoéster, polifosfatoéster uretano, poli(aminoácidos), cianoacrilatos, poli (trimetileno carbonato), poli(iminocarbonato), copoli(éteres-ésteres) (por exemplo, PEO/PLA), oxalatos de polialquileno, polifosfazenos e biomoléculas tais como fibrina, fibrinogênio, celulose, amido, colágeno e ácido hialurônico, poli-ε-caprolactona, ácido poli-hidroxibutírico, poliortoésteres, poliace-tais, polidi-hidropiranos, policianoacrilatos, copolímeros de bloco reticulados ou anfipáticos de hidrogéis e outros polímeros bioabsorvíveis adequados conhecidos na técnica. Também, os polímeros bioestáveis com uma resposta ao tecido crônica relativamente baixa tais como poliuretanos, silicones e poliésteres, poderiam ser usados e outros polímeros também podem ser usados se puderem ser dissolvidos e curados ou polimerizados no dispositivo médico, tais como poliolefinas, poliisobutileno e copolímeros de etileno-alfa-olefina; polímeros e copolímeros acrílicos, polímeros e copolímeros de haleto de vinila, tais como cloreto de polivinila; polivinilpirrolidona; éteres de polivinila, tais como

metil éter de polivinila; haletos de polivinilideno, tais como fluoreto de polivinilideno e cloreto de polivinilideno; poliacrilonitrila, polivinil cetonas; aromáticos de polivinila, tais como poliestireno, ésteres de polivinila, tal como acetato de polivinila; copolímeros de monômeros de vinila entre si e olefinas, tais como copolímeros de etileno-metacrilato de metila, copolímeros de acrilonitrila-estireno, resinas ABS e copolímeros de etileno-acetato de vinila; copolímero de pirano; poli-hidróxi-propil-metacrilamida-fenol; poli-hidroxi-etil-aspartamida-fenol; polietileno-óxido-polilisina substituída com resíduos de palmitoíla; poliamidas, tais como Nylon 66 e policaprolactam; resinas alquídicas, policarbonatos; polioximetilenos; poliimidas; poliéteres; resinas epóxi, poliuretanos; *rayon*; triacetato de *rayon*; celulose, acetato de celulose, butirato de celulose; butirato de acetato de celulose; celofane; nitrato de celulose; propionato de celulose; éteres de celulose; e carboximetil celulose.

[00137] Polímeros e matrizes de polímero semipermeáveis podem ser formados em artigos moldados, tais como válvulas, *stents*, tubulações, próteses e similares.

[00138] Em uma modalidade da invenção, o agente inibidor da invenção é acoplado a um polímero ou matriz de polímero semipermeável que é formado como um *stent* ou dispositivo de enxerto de *stent*.

[00139] Tipicamente, os polímeros são aplicados à superfície de um dispositivo implantável por revestimento rotativo, imersão ou pulverização. Métodos adicionais conhecidos na técnica podem também ser usados para este propósito. Os métodos de pulverização incluem métodos tradicionais, bem como técnicas de microdeposição com um distribuidor tipo jato de tinta. Adicionalmente, um polímero pode ser depositado em um dispositivo implantável usando um foto-padronização para colocar o polímero apenas em porções específicas do dispositivo. Esse revestimento do dispositivo fornece uma camada uniforme ao

redor do dispositivo, o que permite a difusão melhorada de vários analisados através do revestimento do dispositivo.

[00140] Em modalidades preferidas da invenção, o agente inibidor é formulado para liberação do revestimento de polímero no ambiente em que o dispositivo médico é colocado. Preferivelmente, o agente inibidor é liberado de uma maneira controlada durante um período de tempo prolongado (por exemplo, meses) usando pelo menos uma das várias técnicas bem conhecidas envolvendo veículos ou camadas de polímero para controlar a eluição. Algumas destas técnicas foram previamente descritas no Pedido de Patente U.S. 20040243225A1.

[00141] Além disso, como descrito por exemplo na Pat. U.S. No. 6.770.729, os reagentes e condições reacionais das composições de polímero podem ser manipulados de modo que a liberação do agente inibidor do revestimento de polímero possa ser controlada. Por exemplo, o coeficiente de difusão de um ou mais revestimentos de polímero pode ser modulado para controlar a liberação do agente inibidor do revestimento de polímero. Em uma variação deste tema, o coeficiente de difusão de um ou mais revestimentos de polímero pode ser controlado para modular a capacidade de um analisado que está presente no ambiente em que o dispositivo médico é colocado (por exemplo, um analisado que facilita a rutura ou a hidrólise de uma parte do polímero) acessar um ou mais componentes dentro da composição de polímero (e por exemplo, desse modo modular a liberação do agente inibidor do revestimento de polímero). Ainda outra modalidade da invenção inclui um dispositivo tendo uma pluralidade de revestimentos de polímero, cada um tendo uma pluralidade de coeficientes de difusão. Em tais modalidades da invenção, a liberação do agente inibidor do revestimento de polímero pode ser modulada pela pluralidade de revestimentos de polímero.

[00142] Em ainda outra modalidade da invenção, a liberação do

agente inibidor do revestimento de polímero é controlada por modulação de uma ou mais das propriedades da composição de polímero, tal como a presença de um ou mais compostos endógenos ou exógenos, ou alternativamente, o pH da composição de polímero. Por exemplo, certas composições de polímero podem ser projetadas para liberar um agente inibidor em resposta a uma diminuição do pH da composição de polímero. Alternativamente, certas composições de polímero podem ser projetadas para liberar o agente inibidor em resposta à presença de peróxido de hidrogênio.

[00143] Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica compreendendo um composto da presente descrição é fornecida. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica compreende ainda um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Em algumas modalidades, o um ou mais agentes terapêuticos adicionais é(são) selecionado(s) a partir do grupo consistindo em quimioterapia citotóxica, vacinas anticâncer ou antitumorais, terapias anti-imunocitocina, terapias imunocitocina, receptores de células T do receptor de antígeno quimérico (CAR), terapia de transferência de gene, inibidores de ponto de checagem, corticosteroides, agentes similares a retinoides, antineoplásicos e análogos de interferons. Em algumas modalidades, o um ou mais agente(s) terapêutico(s) adicional(ais) é(são) selecionado(s) a partir do grupo consistindo de um inibidor de ligante de TNF alfa, um agente de ligação de TNF, um inibidor de ligante de IL-1; um inibidor de ligante de IL-6, um inibidor de ligante de IL-8; um antagonista de IL-17, um inibidor da calcineurina, um antagonista de TNF, um antagonista do receptor gama de ácido Retinoico, um inibidor de ligante de IL-17A; um inibidor de ligante de IL-17F, um inibidor de RIP-1 cinase, um antagonista de receptor -1 de esfingosina-1-fosfato, um modulador do receptor-1 de esfingosina-1-fosfato, um inibidor de proteína cinase 2 associado a Rho, um antagonista de IL-12; um antagonista de IL-23,

um modulador do receptor de TNF de tipo II, um inibidor de IL-23A, um inibidor de PDE 4, um inibidor de JAK tirosina cinase, um inibidor de Jak1 tirosina cinase; um inibidor de Jak3 tirosina cinase, um antagonista do receptor de Histamina H1, um agonista do receptor de ácido Retinoico, um inibidor da amina oxidase de cobre de membrana, um modulador de PI3K, um inibidor delta de fosfoinositida-3 quinase, um estimulador da proteína de choque térmico de 10 kDa mitocondrial, um agonista do receptor de adenosina A3, um inibidor da galectina-3, um modulador de F1F0 ATP sintase, um inibidor de ligante de GM-CSF, um agonista do receptor de vitamina D3, um agonista de glicocorticoide, um antagonista do receptor de histamina H4, um antagonista de quimiocina de CCR3, um inibidor de ligante da eotaxina, um modulador do receptor-1 de Esfingosina-1-fosfato, um inibidor de fosfolipase A2, um inibidor de PDE 4, um modulador de albumina, um antagonista de TLR-7, um antagonista de TLR-8, um antagonista de TLR-9, um antagonista do receptor de ligante de CD40, um inibidor de Src tirosina cinase , um agente de ligação de tubulina, um inibidor de ligante de interleucina-1 alfa, um inibidor de histona desacetilase-1, um inibidor de histona desacetilase-2, um inibidor da histona desacetilase-3, um inibidor da histona desacetilase-6, um inibidor de transcriptase reversa de nucleosídeo, um inibidor de capa B de fator nuclear, um inibidor de STAT-3, um inibidor de ligante de paratormônio; um agonista do receptor de vitamina D3, um estimulador da CD28 de glicoproteína de superfície de célula T, um antagonista do receptor de histamina H4, um agonista beta de TGF, um estimulador de ligante-1 de glicoproteína de P-selectina, um inibidor de DHFR, um modulador do receptor gama de ácido Retinoico, um inibidor de fosfolipase A2 citosólica, um modulador do receptor de retinoide X, um inibidor de beta-catenina, um inibidor da proteína de ligação de CREB, um antagonista do receptor de TrkA, um inibidor de CD6 de antígeno de diferenciação de célula T, um inibidor

da ADP ribosil ciclase-1, um modulador de ligante beta de Interleucina-1; um inibidor de substrato-1 do receptor de insulina, um inibidor de DHFR, um antagonista de IL-8, um fármaco que bloqueia 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.

Métodos de Tratar Doenças Moduladas Por CCR6 e/ou CXCR2

[00144] Em um aspecto, a presente invenção fornece métodos de tratamento ou prevenção de uma condição ou doença mediada por CCR6 e/ou uma condição ou doença mediada por CXCR2 por administração a um indivíduo que possui tal condição ou doença, uma quantidade terapeuticamente efetiva de qualquer composto da invenção. Os compostos preferidos para uso nos presentes métodos são aqueles compostos forencidos acima como modalidades preferidas, bem como compostos especificamente exemplificados nos Exemplos abaixo, e fornecidos com estruturas específicas aqui. O "indivíduo" é aqui definido para incluir animais tais como mamíferos, incluindo, porém, não limitados a, primatas (por exemplo, humanos), vacas, ovelhas, cabras, cavalos, cães, gatos, coelhos, ratos, camundongos e similares. Em modalidades preferidas, o indivíduo é um humano.

[00145] Quando aqui usado, a frase "condição ou doença mediada por CCR6" e frases e termos relacionados referem-se a uma condição ou doença caracterizada por atividade funcional de CCR6 inapropriada, por exemplo, menor ou maior que a normal. A atividade funcional de CCR6 inapropriada pode surgir como o resultado da expressão de CCR6 em células que normalmente não expressam CCR6, expressão de CCR6 aumentada (levando a, por exemplo, distúrbios e doenças inflamatórias e imunorreguladoras) ou expressão de CCR6 diminuída.

A atividade funcional de CCR6 inapropriada pode também surgir como resultado da secreção de CCL20 por células que normalmente não segregam CCL20, expressão de CCL20 aumentada (levando a, por exemplo, distúrbios e doenças inflamatórias e imunorreguladoras) ou expressão de CCL20 diminuída. Uma condição ou doença mediada por CCR6 pode ser mediada completa ou parcialmente por atividade funcional de CCR6 inapropriada. No entanto, uma condição ou doença mediada por CCR6 é aquela em que a modulação de CCR6 resulta em algum efeito sobre a condição ou doença subjacente (por exemplo, um antagonista de CCR6 resulta em alguma melhoria no bem-estar do paciente em pelo menos alguns pacientes).

[00146] Similarmente, a frase "condição ou doença mediada por CXCR2" e frases e termos relacionados refere-se a uma condição ou doença caracterizada por atividade funcional de CXCR2 inapropriada, por exemplo, menor ou maior que a normal. A atividade funcional de CXCR2 inapropriada pode surgir como o resultado da expressão de CXCR2 em células que normalmente não expressam CXCR2, expressão de CXCR2 aumentada (levando a, por exemplo, distúrbios e doenças inflamatórias e imunorreguladoras) ou expressão de CXCR2 diminuída. Uma condição ou doença mediada por CXCR2 pode ser mediada completa ou parcialmente por atividade funcional de CXCR2 inapropriada. No entanto, uma condição ou doença mediada por CXCR2 é aquela em que a modulação de CXCR2 resulta em algum efeito sobre a condição ou doença subjacente (por exemplo, um antagonista de CXCR2 resulta em alguma melhoria no bem-estar do paciente em pelo menos alguns pacientes).

[00147] O termo "quantidade terapeuticamente efetiva" significa a quantidade do composto em questão que eliciará a resposta biológica ou médica de um tecido, sistema, animal ou humano que está sendo procurado pelo pesquisador, veterinário, médico ou outro clínico.

[00148] Doenças e condições associadas com inflamação, infecção e câncer podem ser tratadas ou prevenidas com os presentes compostos e composições. Em um grupo de modalidades, doenças ou condições, incluindo doenças crônicas, de seres humanos ou outras espécies, podem ser tratadas com inibidores da função de CCR6. Estas doenças ou condições incluem: (1) doenças alérgicas como anafilaxia sistêmica ou respostas de hipersensibilidade, alergias a fármacos, alergias a picadas de insetos e alergias alimentares, (2) doenças inflamatórias intestinais, tais como doença de Crohn, colite ulcerativa, ileíte e enterite, (3) vaginite, (4) psoríase e dermatoses inflamatórias tais como dermatite, eczema, dermatite atópica, dermatite alérgica de contato, urticária e prurido, Vitiligo (5), vasculite (6) espondiloartropatias, (7) esclerodermia, (8) asma e doenças alérgicas respiratórias tais como asma alérgica, rinite alérgica, doenças pulmonares por hipersensibilidade e similares, (9) doenças autoimunes, tais como artrite (incluindo reumatoide e psoriática) bem como, por exemplo, tireoidite de Hashimoto e doença de Grave, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico, diabetes tipo 1, glomerulonefrite e similares, (10) rejeição de enxerto (incluindo rejeição de aloenxerto e doença do enxerto-hospedeiro) e (11) outras doenças em que as respostas inflamatórias indesejadas devem ser inibidas, tal como aterosclerose, miosite, doenças neurodegenerativas (por exemplo, doença de Alzheimer), encefalite, meningite, hepatite, nefrite, sepse, sarcoidose, conjuntivite alérgica, otite, doença pulmonar obstrutiva crônica, sinusite, síndrome de Behçet e gota.

[00149] Preferivelmente, os presentes métodos são direcionados ao tratamento de doenças ou condições selecionadas de doenças alérgicas, psoríase, condições de pele tal como dermatite atópica e asma e esclerodermia.

[00150] Em outro grupo de modalidades, a modulação do tráfego de

célula T reguladora dependente de CCR6 pode ser modulada para tratar doenças ou condições, incluindo cânceres, doenças infecciosas (infecções virais, por exemplo, infecção por HIV e infecções bacterianas) e doenças imunossupressoras tais como condições de transplante de órgãos e condições de transplante de pele. O termo "condições de transplante de órgãos" pretende incluir condições de transplante de medula óssea e condições de transplante de órgãos sólidos (por exemplo, rim, fígado, pulmão, coração, pâncreas ou combinação destes).

[00151] Tendo em conta a sua inibição da ligação de CXCR2, os compostos da invenção são úteis no tratamento de condições ou doenças mediadas por CXCR2, por exemplo condições ou doenças inflamatórias ou alérgicas, particularmente doenças das vias respiratórias pulmonares crônicas ou pulmonares (COPD, COAD ou COLD), incluindo bronquite crônica ou dispneia associada a isso, enfisema, síndrome da bronquiolite obliterante e asma grave.

[00152] Os compostos da presente invenção são ainda úteis no tratamento de várias doenças, tais como câncer, por exemplo, câncer colorretal, câncer ovariano, câncer de próstata, melanoma incluindo melanoma metastático, câncer de pulmão, câncer de pulmão de células não pequenas, carcinoma de célula renal; angiogênese de tumor, lesão por isquemia/reperfusão, função de enxerto retardada, osteoartrite, metaplasia mieloide com mielofibrose, Adenomiose, hipersensibilidade de contato (pele) e cicatrização de ferimentos. O tratamento de acordo com a invenção pode ser sintomático ou profilático.

[00153] A eficácia profilática no tratamento de bronquite crônica ou DPOC será evidenciada pela frequência ou gravidade reduzida, fornecerá o alívio sintomático e reduzirá o progresso da doença, melhoria na função pulmonar. Pode ainda ser evidenciada pela necessidade reduzida de outra terapia sintomática, isto é, terapia para ou destinada

a restringir ou abortar o ataque sintomático quando ocorre, por exemplo, anti-inflamatória (por exemplo, corticosteroide) ou broncodilatadora.

[00154] Outras doenças e condições inflamatórias ou das vias aéreas obstrutivas às quais a invenção é aplicável incluem lesão pulmonar aguda (ALI), síndrome da angústia respiratória aguda/do adulto (SDRA), fibrose pulmonar idiopática, pulmão fibroide, hipersensibilidade das vias aéreas, dispneia, fibrose pulmonar, inflamação das vias aéreas alérgica, doença das vias aéreas secundárias, carcinoma pulmonar, síndrome torácica aguda em pacientes com doença falciforme e hipertensão pulmonar, bem como exacerbação da hiperreatividade das vias aéreas consequente a outra terapia de fármaco, em particular outra terapia de fármaco inalatória. A invenção é também aplicável ao tratamento de bronquite de qualquer tipo ou gênese incluindo, por exemplo, bronquite aguda, araquídica, catarral, crupal, crônica ou fti-noide. Outras doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias aéreas as quais a invenção é aplicável incluem pneumoconiose (uma doença inflamatória, geralmente ocupacional, dos pulmões, frequentemente acompanhada por obstrução das vias aéreas, crônica ou aguda, e ocasionada por inalação repetida de poeiras) de qualquer tipo ou gênese incluindo, por exemplo, aluminose, antracose, asbestose, calicose, ptilose, siderose, silicose, tabacose e bissinose.

[00155] Os compostos da invenção também são úteis para tratar infecções virais respiratórias, que exacerbam condições crônicas subjacentes tais como asma, bronquite crônica, COPD, otite média e sinusite. A infecção viral respiratória tratada pode estar associada à infecção bacteriana secundária, tal como otite média, sinusite ou pneumonia.

[00156] Os compostos da invenção também são úteis no tratamento de condições inflamatórias da pele, por exemplo psoríase, dermatite

atópica, lúpus eritematoso e outras condições inflamatórias ou alérgicas da pele.

[00157] Os compostos da invenção podem também ser usados para o tratamento de outras doenças ou condições, em particular doenças ou estados que têm um componente inflamatório, por exemplo, doenças que afetam o nariz, incluindo rinite alérgica, por exemplo, rinite atópica, crônica ou sazonal, condições inflamatórias do trato gastrointestinal, por exemplo doença inflamatória intestinal tal como colite ulcerativa e doença de Crohn, doenças do osso e articulações incluindo artrite reumatoide, artrite psoriática e outras doenças tais como aterosclerose, esclerose múltipla e rejeição de aloenxerto aguda e crônica, por exemplo, após transplante de coração, rim, fígado, pulmão ou medula óssea.

[00158] Os compostos da invenção também são úteis no tratamento de choque endotóxico, glomerulonefrite, isquemia cerebral e cardíaca, doença de Alzheimer, fibrose cística, infecções por vírus e as exacerbações associadas a eles, síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), esclerose múltipla (MS), gastrite associada a *Helicobacter pylori* e câncers, particularmente o crescimento de câncer do ovário.

[00159] Os compostos da invenção são também úteis para o tratamento de sintomas causados por infecção viral em um humano que é causada pelo rinovírus humano, outros enterovírus, coronavírus, vírus do herpes, vírus influenza, vírus parainfluenza, vírus sincicial respiratório ou um adenovírus. Os compostos da invenção também são úteis para o tratamento da pancreatite.

[00160] A eficácia de um composto da invenção na inibição de condições inflamatórias, por exemplo em doenças inflamatórias das vias aéreas, pode ser demonstrada em um modelo animal, por exemplo, modelo de camundongo, rato ou coelho, inflamação das vias respiratórias ou outras condições inflamatórias, por exemplo, como descrito por

Wada et al, *J. Exp. Med* **180**:1135-40 (1994); Sekido et al, *Nature* **365**:654-57 (1993); Modelska et al., *Am. J. Respir. Crit. Care. Med* **160**:1450-56 (1999); e Laffon et al *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **160**:1443-49 (1999)..

[00161] Em algumas modalidades, são fornecidos métodos para o tratamento de uma condição ou doença mediada por CXCR2, por exemplo, uma condição inflamatória ou alérgica, particularmente uma doença inflamatória ou obstrutiva das vias aéreas, que compreende a administração a um indivíduo, particularmente um ser humano, em necessidade dos mesmos, de uma quantidade efetiva de um composto de fórmula (A), (A1), (A2), (I) ou (Ia1) em uma forma de sal livre ou farmaceuticamente aceitável, como aqui descrito anteriormente. Em outro aspecto, a invenção fornece o uso de um composto de fórmula (A), (A1), (A2), (I) ou (Ia1), em forma de sal livre ou farmaceuticamente aceitável, como aqui descrito anteriormente para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma condição ou doença mediada por CXCR2, por exemplo, uma condição ou doença inflamatória ou alérgica, particularmente uma doença das vias aéreas inflamatória ou obstrutiva.

[00162] Os compostos de fórmula (A), (A1), (A2), (I) e (Ia1) aqui descritos são também úteis como compostos coterapêuticos para uso em combinação com outras substâncias de fármaco tais como substâncias de fármaco anti-inflamatórias, broncodilatadoras, anti-histamínicas ou antitússígenas, particularmente no tratamento de doenças das vias aéreas obstrutivas ou inflamatórias, tais como aquelas mencionadas anteriormente, por exemplo, como potencializadores da atividade terapêutica de tais fármacos ou como meio de reduzir a dose requerida ou efeitos colaterais potenciais de tais fármacos. Um composto da invenção pode ser misturado com a outra substância de fármaco em uma composição farmacêutica fixa ou pode ser administrada

separadamente, antes, simultaneamente ou após a outra substância de fármaco.

[00163] Dependendo da doença a ser tratada e da condição do indivíduo, os compostos da presente invenção podem ser administrados por vias oral, parenteral (por exemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, injeção intracisternal ou infusão, injeção subcutânea ou implante) inalação, nasal, vaginal, retal, sublingual ou tópica e podem ser formuladas, isoladamente ou em conjunto, em formulações unitárias de dosagem adequadas contendo portadores farmacologicamente aceitáveis, não tóxicos, adjuvantes e veículos apropriados para cada via de administração. A presente invenção também contempla a administração dos compostos da presente invenção em uma formulação de depósito.

[00164] Aqueles de experiência na técnica compreenderão que os agentes que modulam a atividade de CCR6 podem ser combinados em regimes de tratamento com outros agentes terapêuticos e/ou com agentes quimioterapêuticos ou radiação. Em alguns casos, a quantidade de agente quimioterapêutico ou radiação é uma quantidade que seria subterapêutica se fornecida sem a combinação com uma composição da invenção. Aqueles de experiência na técnica apreciarão que as "combinações" podem envolver combinações em tratamentos (isto é, dois ou mais fármacos podem ser administrados como uma mistura, ou pelo menos concorrentemente ou pelo menos introduzidos em um indivíduo em momentos diferentes, porém, de tal modo que ambos estejam na corrente sanguínea de um indivíduo ao mesmo tempo). Adicionalmente, as composições da presente invenção podem ser administradas antes ou depois de um segundo regime terapêutico, por exemplo, antes ou depois de uma dose de quimioterapia ou irradiação.

[00165] Os compostos da presente invenção são, conseqüentemente, úteis na prevenção e tratamento de uma ampla variedade de dis-

túrbios e doenças inflamatórias e imunorreguladoras.

[00166] No tratamento ou prevenção de condições que requerem modulação do receptor de quimiocina, um nível de dosagem apropriado será geralmente cerca de 0,001 a 100 mg por kg de peso corporal do paciente por dia, o qual pode ser administrado em doses simples ou múltiplas. Preferivelmente, o nível de dosagem será de cerca de 0,01 a cerca de 25 mg/kg por dia; mais preferivelmente cerca de 0,05 a cerca de 10 mg/kg por dia. Um nível de dosagem adequado pode ser de 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 desta faixa, a dosagem pode ser de 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 fornecidas sob a 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 ajustamento sintomático da dosagem ao paciente a ser tratado . Os compostos podem ser administrados em um regime de 1 a 4 vezes por dia, preferivelmente uma vez ou duas vezes por dia.

[00167] Será entendido, no entanto, que o nível de dose específica e a frequência de dosagem para qualquer paciente particular podem ser variados e dependerão de uma variedade de fatores incluindo a atividade do composto específico empregado, a estabilidade metabólica e a duração da ação desse composto, a idade, peso corporal, características hereditárias, estado geral de saúde, sexo e dieta do indivíduo, bem como o modo e tempo de administração, taxa de excreção, combinação de fármaco e a gravidade da condição particular para a terapia subjacente do indivíduo.

[00168] Doenças e condições associadas com inflamação, distúrbio imune, infecção e câncer podem ser tratadas ou prevenidas com os

presentes compostos, composições e métodos.

[00169] Os compostos e composições da presente invenção podem ser combinados com outros compostos e composições tendo utilidades relacionadas para prevenir e tratar a condição ou doença de interesse, tais como distúrbios, condições e doenças inflamatórias ou autoimunes, incluindo doença inflamatória intestinal, artrite reumatoide, osteoartrite, artrite psoriática, artrite poliarticular, esclerose múltipla, doenças alérgicas, psoríase, dermatite atópica e asma e as patologias acima referidas.

[00170] Por exemplo, no tratamento ou prevenção de inflamação ou autoimunidade ou, por exemplo, perda óssea associada à artrite, os presentes compostos e composições podem ser usados em conjunto com um agente anti-inflamatório ou analgésico tal como um agonista de opiato, um inibidor da lipoxigenase, tal como um inibidor de 5-lipoxigenase, um inibidor de ciclo-oxigenase, tal como um inibidor de ciclo-oxigenase 2, um inibidor de 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, sunlindaco, tenidape e similares. Similarmente, os compostos e composições presentes podem ser administrados com um analgésico listado acima; um potencializador 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-desoxi-efedrina; um antitussígeno, tal como codeína, hidrocodona, caramifeno, carbetapentano ou dextrometorfa-

no; um diurético; e um anti-histamínico sedativo ou não sedativo.

[00171] Da mesma forma, os compostos e composições da presente invenção podem ser usados em combinação com outros fármacos que são usados no tratamento, prevenção, supressão ou melhoria das doenças ou condições para as quais os compostos e composições da presente invenção são úteis. Tais outros fármacos podem ser administrados, por uma via e em uma quantidade habitualmente usada para estes, contemporaneamente ou sequencialmente com um composto ou composição da presente invenção. Quando um composto ou composição da presente invenção é usado simultaneamente com um ou mais outros fármacos, uma composição farmacêutica contendo esses outros fármacos além do composto ou composição da presente invenção é preferida. Consequentemente, as composições farmacêuticas da presente invenção incluem aquelas que também contêm um ou mais outros ingredientes ativos ou agentes terapêuticos, além de um composto ou composição da presente invenção. Exemplos de outros agentes terapêuticos que podem ser combinados com um composto ou composição da presente invenção, administrados separadamente ou nas mesmas composições farmacêuticas, incluem, porém, não estão limitados a: (a) antagonistas de VLA 4, (b) corticosteroides, tais como beclometasona, metilprednisolona, betametasona, prednisona, prenisolona, dexametasona, fluticasona, hidrocortisona, budesonida, triancinolona, salmeterol, salmeterol, salbutamol, formeterol; (c) imunossuppressores tais como a ciclosporina (ciclosporina A, Sandimmune®, Neoral®, tacrolimus (FK 506, Prograf®, rapamicina (sirolimus, Rapamune®, Tofacitinibe (Xeljanz®) e outros imunossuppressores tipo FK 506, e micofenolato, por exemplo, micofenolato mofetila (CellCept®); (d) anti-histamínicos (antagonistas de histamina H1) tais como bromofeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, triprolidina, clemastina, difenidramina, difenilpiralina, tripelenamina, hidroxizina, metidilazina,

prometazina, trimeprazina, azatadina, cipro-heptadina, antazolina, feniramina, pirilamina, astemizol, terfenadina, loratadina, cetirizina, fexofenadina, descarboetoxiloratadina e similares; (E) antiasmáticos não esteroides (por exemplo, terbutalina, metaproterenol, fenoterol, isoetarina, albuterol, bitolterol e pirbuterol), teofilina, cromolina sódica, atropina, brometo de ipratrópio, antagonistas de leucotrieno (por exemplo, zafirlucaste, montelucaste, pranlucaste, iralucaste, pobilucaste e SKB 106,203), inibidores da biossíntese de leucotrieno (zileutona, BAY 1005); (F) anti-inflamatórios não esteroides (NSAIDs) tais como derivados de ácido propiônico (por exemplo, alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclórico, carprofeno, fembufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, cetoprofeno, niroprofeno, naproxeno, oxaprozina, piroprofeno, pranoprofeno, suproprofeno, ácido tiaprofênico e tioxaprofeno), derivados do ácido acético (por exemplo, indometacina, acemetacina, alclofenaco, clidanaco, diclofenaco, fenclufenaco, ácido fenclórico, fentiazaco, furofenaco, ibufenaco, isoxepaco, oxpinaco, sulindaco, tiopinaco, tolmetina, zidometacina e zomepiraco), 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 acetilsalicílico e sulfasalazina) e as pirazolonas (por exemplo, apazona, bezpiperilona, feprazona, mofebutazona, oxifembutazona e fenilbutazona); (g) inibidores da ciclooxigenase 2 (COX 2) tais como celecoxibe (Celebrex®) e rofecoxibe (Vioxx®); (h) inibidores de fosfodioesterase tipo IV (PDE IV); i) compostos de ouro, como a auranofina e a aurotioglicose, (j) etanercepte (Enbrel®), (k) terapias com anticorpos, como o ortoclone (OKT3), daclizumabe (Zenapax®), basiliximabe (Simulect®) e infliximabe (Remicade®), adalimumabe (Humira®), golimumabe (Simponi®), rituximabe

(Rituxan®), tocilizumabe (Actemra®), (l) outros antagonistas dos receptores de quimiocinas, especialmente CCR5, CXCR2, CXCR3, CCR2, CCR3, CCR4, CCR7, CX3CR1 e CXCR6; (m) lubrificantes ou emolientes tais como petrolato e lanolina, (n) agentes queratolíticos (por exemplo, tazaroteno), (o) derivados da vitamina D3, por exemplo, calcipotrieno ou calcipotriol (Dovonex®), (p) PUVA, (q) antralina (Dri-throcreme®), (r) etretinato (Tegison®) e isotretinoína e (s) agentes terapêuticos de esclerose múltipla, como interferon β -1 β (Betaseron®), interferon (β -1 α) (Avonex®), azatioprina (Imurek®, Imuran®), acetato de glatirâmero (Capoxone®), um glicocorticoide (por exemplo, prednisolona) e ciclofosfamida (t) DMARDS, como metotrexato e leflunomida, (u) outros compostos, como ácido 5-aminossalicílico e profármacos, hidroxiclороquina, D-penicilamina, antimetabólitos como azatioprina, 6-mercaptopurina e metotrexato, inibidores da síntese de DNA, como hidroxiuréia e desreguladores de microtúbulos, como colchicina e inibidores de proteínassoma, como o bortezomibe (Velcade®), (v) um anticorpo contra CTLA-4, PD1 ou PD-L1. A relação em peso do composto da presente invenção para o segundo ingrediente ativo pode ser variada e dependerá da dose eficaz de cada ingrediente. Geralmente, uma dose efetiva de cada um será usada. Assim, por exemplo, quando um composto da presente invenção é combinado com um AINE, a relação em peso do composto da presente invenção para o AINE variará geralmente de cerca de 1000:1 a cerca de 1:1000, preferivelmente cerca de 200:1 a cerca de 1:200. Combinações de um composto da presente invenção e outros ingredientes ativos geralmente também estarão dentro da faixa acima mencionada, mas em cada caso, uma dose efetiva de cada ingrediente ativo deve ser usada.

[00172] Em algumas modalidades, é proporcionado um método de tratamento de uma doença ou condição mediada por CXCR2 e/ou CCR6 em um indivíduo com necessidade do mesmo, compreendendo

o referido método a administração de uma quantidade eficaz de um composto da presente descrição ou seu sal farmacêuticamente aceitável, ou uma composição farmacêutica compreendendo um composto da presente descrição, ao referido indivíduo. Em algumas modalidades, a doença ou condição é um distúrbio inflamatório agudo ou crônico. Em algumas modalidades, o distúrbio inflamatório agudo ou crônico é psoríase, doença do olho seco, aterosclerose, lúpus eritematoso discoide, artrite reumatoide, lúpus, doença pulmonar fibrótica induzida por radiação, dermatose bolhosa autoimune (AIBD), doença pulmonar obstrutiva crônica ou inflamação das vias aéreas induzida por ozônio. Em algumas modalidades, o distúrbio inflamatório agudo ou crônico é a psoríase.

[00173] Em algumas modalidades, a doença é um câncer. Em algumas modalidades, o câncer é selecionado do grupo que consiste em linfoma de célula T cutâneo, linfoma não Hodgkin, Micose fungoide, Reticulose pagetoide, síndrome de Sézary, pele frouxa granulomatosa, papulose linfomatoide, pitiríase liquenoide crônica, pitiríase liquenoide e varioliforme aguda, Linfoma cutâneo de células T CD30 +, linfoma de grandes células CD30+ cutâneo secundário, linfoma cutâneo de grandes células T CD30 não-micose fungoide, linfoma pleomórfico de células T, linfoma de Lennert, linfoma subcutâneo de células T, linfoma angiocêntrico, linfoma blástico de células NK, Linfomas de células B, linfoma de Hodgkin (HL), tumor de cabeça e pescoço; Carcinoma de células escamosas, rabdomiocarcoma, carcinoma pulmonar de Lewis (LLC), câncer de pulmão de células não pequenas, carcinoma de células escamosas de esôfago, carcinoma de células renais (RCC), câncer colorretal (CRC), leucemia mieloide aguda (AML), câncer de mama, câncer gástrico, carcinoma neuroendócrico de células pequenas prostático (SCNC), câncer do fígado, glioblastoma, câncer do fígado, carcinoma das células escamosas oral, câncer pancreático, câncer papilar

da tireoide, carcinoma colangiocelular intra-hepático, carcinoma hepatocelular, câncer dos ossos, metástase e carcinoma nasofaríngeo. Em algumas modalidades, a doença é câncer colorretal. Em algumas modalidades, a doença é um linfoma cutâneo de células T.

[00174] Em algumas modalidades, o composto é utilizado sozinho ou em combinação com uma ou mais outras terapias anticâncer. Em algumas modalidades, o composto é utilizado em combinação com uma ou mais de uma quimioterapia citotóxica, uma vacina anticâncer, uma vacina antitumoral, uma terapia anti-imunocitocina, uma terapia imunocitocina, um inibidor de ponto de checagem e um receptor de antígeno quimérico (CAR), receptores de células T, terapia de transferência gênica. Em algumas modalidades, o composto é utilizado em combinação com pelo menos um inibidor de ponto de checagem. Em algumas modalidades, o composto é utilizado em combinação com um ou mais de um composto que bloqueia 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 indolamina 2,3 dioxigenase (IDO). Em algumas modalidades, o composto é utilizado em combinação com um ou mais de um agonista de OX40, GITR, 4-1BB, ICOS, STING ou CD40.

[00175] Em algumas modalidades, os compostos da descrição, ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou seu profármaco, ou composições da descrição são administrados para tratar o câncer colorretal, metástase, linfoma cutâneo de células T avançado, câncer pancreático, linfoma não-Hodgkin, micose fungoide, reticulose pagetoide, síndrome de Sézary, pele frouxa granulomatosa, papulose linfomatoide, pitíriase liquenoide crônica, pitíriase liquenoide e varioliforme aguda, linfoma cutâneo de células T CD30+, linfoma de grandes células CD30+ cutâneo secundário, linfoma de grandes células T cutâneo

CD30 não-micose fungoide, linfoma pleomórfico de células T, linfoma de Lennert, linfoma subcutâneo de células T, linfoma angiocêntrico, linfoma blástico de células NK, linfomas de células B, linfoma de Hodgkin (HL), doença do olho seco, aterosclerose ou lúpus eritematoso discoide.

[00176] Em algumas modalidades, os compostos da descrição, ou seu sal farmacologicamente aceitável e/ou pro-fármaco, ou composições da descrição são administrados para tratar diabetes dependente de insulina, cistite, rejeição ao transplante de células ilhotas; rejeição ao transplante renal; rejeição ao transplante de fígado; rejeição ao transplante de pulmão, COPD ou influenza.

[00177] Em algumas modalidades, os compostos da descrição, ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou seu profármaco, ou composições da descrição são administrados para tratar melanoma, glioblastoma, tumor do esôfago, carcinoma nasofaríngeo, melanoma uveal, linfoma, linfoma linfocítico, linfoma do SNC primário, linfoma de células T, linfoma difuso de grandes células B, linfoma primário de mediastino de grandes células B, câncer de próstata, câncer de próstata resistente à castração, leucemia mielocítica crônica, fibrossarcoma sarcoma de Kaposi, lipossarcoma, condrossarcoma, sarcoma osteogênico, angiossarcoma, linfangiossarcoma sinovioma, meningioma, leiomiossarcoma, rabdomiossarcoma, sarcoma de tecido mole, sarcoma, sepsia, tumor biliar, carcinoma basocelular, 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 nervoso, linfoma do 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 cutâ-

neo ou maligno intraocular, carcinoma de células renais, câncer de pulmão de pequenas células, 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 de pâncreas, adenocarcinoma ductal pancreático, carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço, câncer da cabeça ou pescoço, trato gastrointestinal, câncer do estômago, câncer dos ossos, câncer da pele, câncer retal, câncer da região anal, câncer testicular, carcinoma das trompas de Falópio, carcinoma do endométrio, carcinoma do colo do útero, carcinoma da vagina, carcinoma da vulva, câncer do esôfago, câncer do intestino delgado, câncer do sistema endócrino, câncer da uretra, câncer do pênis, câncer da bexiga, câncer de rim, câncer do ureter, carcinoma da pelve renal, neoplasia do sistema nervoso central (CNS), angiogênese tumoral, tumor do eixo espinhal, glioma do tronco cerebral, adenoma hipofisário, câncer epidermoide, abestose, carcinoma, adenocarcinoma, carcinoma papilífero, cistadenocarcinoma, 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.

Terapias de combinação

[00178] Os compostos da descrição podem ser fornecidos sozinhos ou em conjunção com um ou mais outros fármacos. Possíveis parceiros de combinação podem incluir 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 checagem, um agente antivascular, um inibi-

dor de transdução de sinal, um agente antiproliferativo, um indutor de apoptose, um agente de alquilação, um agente de nitrosureia, um antimetabólito, um antibiótico anticancerígeno, um alcaloide de origem vegetal, um inibidor de topoisomerase, um fármaco hormonal, um antagonista de hormônio, um inibidor de aromatase, um inibidor de glicoproteína P, um derivado de complexo de platina, um agente antifibrótico, radioterapia, um agente radioterapêutico e um agente modulador da expressão gênica.

[00179] Exemplos de outros agentes terapêuticos que podem ser combinados com um composto ou composição da presente descrição, administrados separadamente ou na mesma composição farmacêutica, incluem, mas não se limitam a: 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.

[00180] Exemplos de outros agentes terapêuticos que podem ser combinados com um composto ou composição da presente descrição, administrados separadamente ou nas mesmas composições farmacêuticas, incluem, mas não se limitam a: um anticorpo terapêutico, um anticorpo biespecífico e proteína terapêutica semelhante a um anticorpo (como DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, derivados de Fab), um conjugado anticorpo-fármaco (ADC), um vírus, um vírus oncolítico, editores ou modificadores gênicos como CRISPR (incluindo CRISPR Cas9), nucleases de ligador de zinco ou nucleases sintéticas (TALENs), um agente imunoterapêutico de células T CAR (receptor de antígeno quimérico), citocinas, vacinas, adjuvantes de vacina, GM-CSF, M-CSF, G-CSF, interferon- α , beta ou gama, IL-1, IL-2, IL-3, IL-12, Poli (I:C), CPG, ciclofosfamida, análogos de ciclofosfamida, anti-TGF e imatinibe (Gleevac), um inibidor de mitose, inibidor de aki-

nas, paclitaxel, Sunitinibe (Sutent), agentes antiangiogênicos, um inibidor da aromatase, letrozol, um antagonista do receptor de adenosina A2a (A2AR), um modulador do receptor de adenosina, um modulador do receptor de adenosina A3, um inibidor da angiogênese, antraciclinas, oxaliplatina, doxorubicina, antagonistas de TLR4, antagonistas da IL-18, um inibidor da Btk tirosina cinase, um inibidor do receptor ErbB2 tirosina cinase; um inibidor do receptor de ErbB4 tirosina cinase, um inibidor de mTOR, um inibidor da timidilato sintase, um inibidor do receptor de EGFR tirosina cinase, um antagonista do fator de crescimento epidérmico, um inibidor da Fyn tirosina cinase, um inibidor da Kit tirosina cinase, um inibidor da Lyn tirosina cinase, um modulador do receptor de célula NK, um antagonista do receptor de 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 diidropirimidina desidrogenase, um inibidor da Orotato fosforribosiltransferase, um modulador da Telomerase, um inibidor da mucina 1, um inibidor da mucina, um agonista da secretina, um modulador do ligante indutor da apoptose relacionado ao TNF, um estimulador do gene da IL17, um ligante da interleucina 17E, um agonista do receptor da neurocinina, um inibidor de ciclina G1, um inibidor de ponto de checagem, um inibidor de PD-1, um inibidor de PD-L1, um inibidor de CTLA4, um inibidor de Topoisomerase I, um inibidor da proteína cinase Alk-5, um inibidor do ligante do fator de crescimento do tecido conjuntivo, um antagonista do receptor Notch-2, um antagonista do receptor Notch-3, um estimulador da hialuronidase, um inibidor da proteína cinase MEK-1, um inibidor da Fosfoinosítideo-3 cinase, um inibidor da proteína cinase MEK-2, um modulador do receptor GM-CSF; modulador do ligante TNF alfa, um modulador da Mesotelina, um estimulador da Asparaginase, um estimulador

do gene CSF2, um estimulador da Caspase-3; estimulador de caspase-9, um inibidor do gene PKN3, um inibidor da proteína Hedgehog; Antagonista do receptor suavizado, um inibidor do gene AKT1, um inibidor de DHFR, um estimulador de timidina cinase, um modulador de CD29, um modulador de fibronectina, um ligante de interleucina-2, um inibidor de Serina protease, um estimulador do gene D40LG; Estimulador do gene TNFSF9, um inibidor da 2 oxoglutarato desidrogenase, um antagonista do receptor TGF-beta tipo II, um inibidor do receptor tirosina cinase Erbb3, um antagonista do receptor da Colecistocinina CCK2, um modulador da proteína tumoral de Wilms, um modulador da Ras GTPase, um inibidor da Histona desacetilase, um inibidor da proteína cinase Raf B, um modulador do inibidor A da cinase dependente de ciclina 4, um modulador do receptor de estrogênio beta, 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 CD160, um modulador de CD66e, um antagonista do receptor da Angiotensina II, um inibidor do ligante do fator de crescimento do tecido conjuntivo, um inibidor da Jak1 tirosina cinase, um inibidor da Jak2 tirosina cinase, um inibidor dual da Jak1/Jak2 tirosina cinase, um estimulador da enzima conversora da angiotensina 2, um antagonista do receptor do hormônio de crescimento, um inibidor da Galectina-3, um modulador da cinase 2 de ponto de checagem, um inibidor do transportador da glicose sódica 2, um antagonista da endotelina ET-A, um antagonista do receptor mineralocorticoide, um antagonista da endotelina ET-B, um antagonista do receptor do produto de glicosilação avançada, um ligante de hormônio adrenocorticotrófico, um agonista do receptor X do farnesoide, um

agonista do receptor 1 do ácido biliar acoplado à proteína G, um inibidor da aldose reductase, um inibidor da Xantina oxidase, um agonista do PPAR gama, um antagonista do receptor Prostanóide, um antagonista do receptor do FGF, um antagonista do receptor do PDGF, um antagonista do TGF beta, um modulador da proteína P3, um inibidor da p38 MAP cinase, um antagonista do receptor de VEGF-1, um inibidor da proteína tirosina fosfatase beta, um estimulador do receptor da Tek tirosina cinase, um inibidor da PDE 5, um antagonista do receptor mineralocorticoide, um inibidor de ECA, um inibidor da I-capa B cinase, um estimulador do gene NFE2L2, um inibidor do fator nuclear kapa B, um inibidor do gene STAT3, um inibidor da NADPH oxidase 1, um inibidor da NADPH oxidase 4, um inibidor da PDE 4, um inibidor da Renina, um inibidor do gene FURIN, um inibidor da MEKK-5 proteína cinase, um inibidor da amina oxidase de cobre de membrana, um antagonista de integrina alfa-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, Denileucina diftotox, Bexaroteno, Vorinostate, Romidepsina, Pralatrexato, prednisona, prednisolona, CCX354, CCX9588, CCX140, CCX872, CCX598, CCX6239, CCX9664, CCX2553, CCX291, CCX282, CCX025, CCX507, CCX430, CCX765, CCX224, CCX662, CCX650, CCX832, CCX168, CCX168-M1, bupituximabe, IMM-101, CAP1-6D, Rexina-G, genisteína, CVac, MM-D37K, PCI-27483, TG-01, mocetinostato, LOAd-703, CPI-613, upamostate, CRS-207, NovaCaps, trametinibe, Atu-027, sonidegibe, GRASPA, trabedersen, nastorazepide, Vaccell, oregovomabe, istiratumabe, refametinibe, regorafenibe, lapatinibe, selumetinibe, rucaparibe, pelareorepe, tarextumabe, hialuronidase PEGilada, varlitinibe, aglatimagene besadenovec, GBS- 01, GI-4000, WF-10, galunisertibe, afatinibe, RX-0201, FG-

3019, pertuzumabe, DCVax-Direta, selinexor, glufosfamida, virulizina, clivatuzumabe tetraxetano de ítrio (90Y), brivudina, nimotuzumabe, algenpantucel-L, tegafur + gimeracil + oteracil potássico + folinato de cálcio, olaparibe, ibrutinibe, pirarubicina, Rh-Apo2L, tertomotida, tegafur + gimeracil + oteracil potássico, tegafur + gimeracil + oteracil potássico, masitinibe, Rexin-G, mitomicina, erlotinibe, adriamicina, dexametasona, vincristina, ciclofosfamida, fluorouracil, topotecano, taxol, interferons, derivados da platina, taxano, paclitaxel, vinca alcaloides, vinblastina, antraciclinas, doxorubicina, epipodofilotoxinas, etoposídeo, cisplatina, rapamicina, metotrexato, actinomicina D, dolastatina 10, colchicina, emetina, trimetrexato, metoprina, ciclosporina, daunorrubicina, teniposídeo, anfotericina, agentes alquilantes, clorambucila, 5-fluorouracila, camptotecina, cisplatina, metronidazol, Gleevec, Avastina, Vectibix, alparinol, aldesleucina, alentuzumabe, alitretinoína, alopurinol, altretamina, amifostina, anastrozol, trióxido de arsênio, asparaginase, azacitidina, AZD9291, BCG Live, bevacuzimabe, fluorouracila, bexaroteno, bleomicina, bortezomibe, busulfano, calusterona, capecitabina, camptotecina, carboplatina, carmustina, celecoxibe, cetuximabe, clorambucila, cladribina, clofarabina, ciclofosfamida, citarabina, dactinomicina, darbepoetina alfa, daunorrubicina, denileucina, dexrazoxano, docetaxel, doxorubicina (neutra), cloridrato de doxorubicina, propionato de dromostanolona, epirubicina, epoetina alfa, estramustina, fosfato de etoposídeo, etoposídeo, exemestano, filgrastim, floxuridina fludarabina, fulvestrante, gefitinibe gencitabina, gentuzumabe, acetato de goserelina, acetato de histrelina, hidroxíureia, ibritumomabe, idarrubicina, ifosfamida, mesilato de imatinibe, interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, irinotecano, lenalidomida, letrozol, leucovorina, acetato de leuprolide, levamisole, lomustina, acetato de megestrol, melfalano, mercaptopurina, 6-MP, mesna, metotrexato, metoxsaleno, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, nandrolona, nelarabina, nofetu-

momabe, oprelveína, oxaliplatina, nab-paclitaxel, palifermina, pamidronato, pegademase, pegaspargase, pegfilgrastim, *pemetrexed* dissódico, pentostatina, pipobromano, plicamicina, porfímero sódico, procarbina, quinacrina, rasburicase, rituximabe, rociletinibe, sargramostim, sorafenibe, estreptozocina, maleato de sunitinibe, talco, tamoxifeno, temozolomida, teniposídeo, VM-26, testolactona, tioguanina, 6-TG, tio-tepa, topotecano, toremifeno, tositumomabe, trastuzumabe, tretinoína, ATRA, mostarda de uracila, valrubicina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, zoledronato, ácido zoledrônico, pembrolizumabe, nivolumabe, IBI-308, mDX-400, BGB-108, MEDI-0680, SHR- 1210, PF-06801591, PDR-001, GB-226, STI-1110, durvalumabe, atezolizumabe, avelumabe, BMS-936559, ALN-PDL, TSR-042, KD-033, CA-170, STI-1014, FOLFIRINOX, KY-1003, medoxomila de olmesartana, candesartana, PBI-4050, baricitinibe, GSK- 2586881, losartana, dapagliflozina propandiol, pegvisomante, GR-MD-02, canagliflozina, irbesartana, FG-3019, atrasentana, finerenona, esparsentana, bosentana, defibrotídeo, fimasartana, azeliragon, piridoxamina, corticotropina, INT-767, epalrestate, topiroxostate, SER -150-DN, pirfenidona, mAb VEGFR-1, AKB-9778, PF-489791, SHP-627, CS-3150, imidapril, perindopril, captopril, enalapril, lisinopril, Zofenopril, Lisinopril, Quinapril, Benazepril, Trandolapril, Cilazapril, Fosinopril, Ramipril, bardoxolona metila, irbesartana + propagerânio, GKT-831, MT-3995, TAK-648, TAK-272, GS-4997, DW-1029M, ASP-8232, VPI-2690B, DM-199, reína, PHN-033, GLY-230 e sapropterina, sulodexide, lirilumabe, IPH-4102, IPH-2101, IMP-321, BMS-986016, MGD-013, LAG-525, durvalumabe, monalizumabe, MCLA-134, MBG-453, CA-170, AUPM-170, AUPM-327, resminostato, ipilimumabe, BGB-A317, tremelimumabe, REGN-2810, AZD-5069, masitinibe, binimetinibe, trametinibe, ruxolitinibe, dabrafenibe, linaclotide, ipilimumabe, apatinibe, nintedanibe, cabozantinibe, pazopanibe, belinostate, panitumumabe, guadecitabina, vismodegibe, vemurafeni-

be, dasatinibe, tremelimumabe, bevacizumabe, oxaliplatina, aflibercepte, vandetanibe, everolimo, talidomida, veliparibe, velfenibe, napabucasina, alpelisibe, axitinibe, cediranibe, necitumumabe, ramucirumabe, irofulveno, trifluridina + tipiracil, donafenibe, pacritinibe, pexastimogene devacirepvec, tivantinibe, GNR-011, talaporfina, piclidenosona, decitabina, ganitumabe, panobinostate, rintatolimode, polmacoxibe, levofolinato, famitinibe, votumumabe, tivozanibe, entinostate, plitidepsina, lefitolimode, OSE-2101, vitespeno, TroVax, bromocriptina, midostaurina, fosbretabulina, fruquintinibe, ganetespibe, brivanibe, anlotinibe, L19-TNF-alfa, racotumomabe, Novaferon, *raltitrexed*, enzastaurina, GM-CT-01, arcitumomabe, denileucina diftitox, bexaroteno, vorinostate, romidepsina, pralatrexato, prednisona, prednisolona ou qualquer combinação dos mesmos.

[00181] Exemplos de outros agentes terapêuticos que podem ser combinados com um composto ou composição da presente descrição, administrados separadamente ou na mesma composição farmacêutica, incluem, mas não estão limitados a: MP-1032, secucinumabe, betametasona, ciclosporina, certolizumabe, certolizumabe pegol, VTP-43742, bimecizumabe, GSK-2982772, amelelimode, KD-025, ustecinumabe, etanercepte, guselcumabe, apremilaste, fumarato de dimetila + hidrogenofumarato de etila cálcico + hidrogenofumarato de etila de magnésio + hidrogenofumarato de etila de zinco, infliximabe, risancizumabe, ixecizumabe, mometasona, brodalumabe, adalimumabe, tofacitinibe, olopatacina, tazaroteno, fumarato de dimetila, *Trichuris suis ova*, BTT-1023, voclosporina, selectalisibe, INV-103, piclidenosona, GR-MD-02, PRX-167700, LYC-30937 EC, namilumabe, LY-3074828, LEO-32731, acitretina, calcipotriol, WBI-1001, propionato de clobetasol, betametasona, ZPL-389, bertilimumabe, AKP-11, ZPL-521, crisaborol, CLS-008, IMO-8400, bleselumabe, calcipotriol, tildracizumabe, KX-01, 18C3, DSXS-1411, DLX-105, remetostato, Prurisol, S-414114, GLG-801, inecalcitol,

maxacalcitol + betametasona, TAB-08, alefacepte, ulobetasol, toreforante, calcipotriol, dipropionato de betametasona, tregalizumabe, CJM-112, neihulizumabe, valerato de betametasona, P-3072, P-3073, metotrexato, GSK2981278A, dipropionato de calcipotriol + betametasona, LEO-124249, AVX-001, dipropionato de calcipotriol + betametasona, fumarato de dimetila, propionato de halobetasol + tazaroteno, calcipotriol, calcipotriol + betametasona, alitretinoína, DFD-06, rosa bengala de sódio, C-82, TU-2100, CT-327, pefcalcitol, fluocinonida, propionato de clobetasol + tretinoína, GK-664-S, tazaroteno + betametasona, itolizumabe, valerato de betametasona, IMO-3100, PUR-0110, LEO-29102, orilotimode, maxacalcitol, IR-502, nicotinato de miristila, aganirseno, metotrexato, furoato de mometasona, polissacárido BCG + injeção de ácido nucleico, succinato de lítio, orilotimode, LAS-41004, calcitriol, GMDP, furoato de mometasona, MOL-4249, aminopterina, tacalcitol, ditranol, halometasona, anapsos, osimertinibe e AGEN-1884.

Kits e Embalagens

[00182] Os termos "kit" e "kit farmacêutico" referem-se a um kit ou embalagem comercial compreendendo, em um ou mais recipientes adequados, uma ou mais composições farmacêuticas e instruções para seu uso. Em uma modalidade, são proporcionados kits compreendendo um composto de Fórmula (A), (A1), (A2), (I) ou (Ia1) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e instruções para a sua administração. Em uma modalidade, kits compreendendo um composto de Fórmula (A), (A1), (A2), (I) e (Ia1), ou seu sal farmaceuticamente aceitável, em combinação com um ou mais (por exemplo, um, dois, três, um ou dois, ou um a três) agentes terapêuticos adicionais e instruções para a sua administração são fornecidos.

[00183] Em uma modalidade, os compostos desta descrição são formulados em unidades de administração que são embaladas em uma única embalagem. A embalagem individual engloba, mas não se

limita a uma garrafa, uma garrafa resistente a crianças, uma ampola e um tubo. Em uma modalidade, os compostos desta descrição e, opcionalmente, agentes terapêuticos adicionais, são formulados em unidades de administração e cada unidade de administração única é individualmente embalada em uma única embalagem. Tais unidades embaladas individualmente podem conter a composição farmacêutica em qualquer forma incluindo mas não se limitando a forma líquida, forma sólida, forma de pó, forma granulada, um pó efervescente ou comprimido, cápsulas duras ou moles, emulsões, suspensões, xarope, supositórios, comprimidos, trociscos, pastilhas, solução, emplastro bucal, filme fino, gel oral, comprimido mastigável, goma de mascar e seringas de uso único. Essas unidades embaladas individualmente podem ser combinadas em uma embalagem feita de um ou mais dentre papel, papelão, cartolina, folha de metal e folha de plástico, por exemplo, uma embalagem de bolhas. Uma ou mais unidades de administração podem ser administradas uma ou várias vezes por dia. Uma ou mais unidades de administração podem ser administradas três vezes ao 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

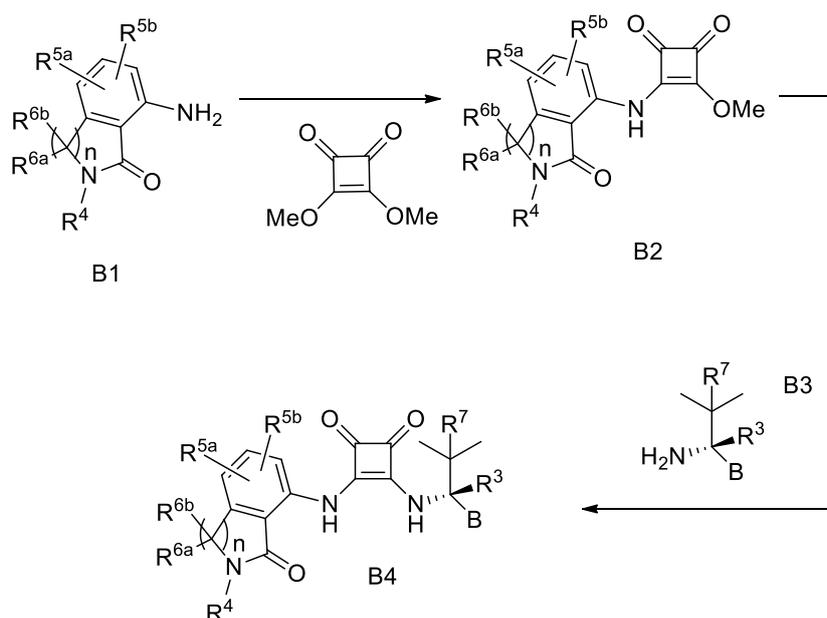
[00184] As modalidades são também direcionadas a processos e intermediários úteis para preparar os compostos em questão ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

[00185] As entidades químicas exemplares úteis nos métodos das modalidades serão agora descritas por referência a esquemas sintéticos ilustrativos para a sua preparação geral aqui e os exemplos específicos que se seguem. Os técnicos reconhecerão que, para obter os vários compostos desta invenção, os materiais de partida podem ser

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

[00186] Sínteses representativas de compostos da presente descrição são descritas no esquema abaixo, e nos exemplos particulares que se seguem. Os esquemas 1 e 2 são fornecidos como outra modalidade da descrição e ilustram métodos gerais que foram utilizados para preparar compostos da presente descrição incluindo compostos de Fórmula (A), (A1), (A2), (I) e (Ia1), e que podem ser utilizados para preparar compostos adicionais com as Fórmulas (A), (A1), (A2), (I) e (Ia1). A metodologia é compatível com uma ampla variedade de funcionalidades.

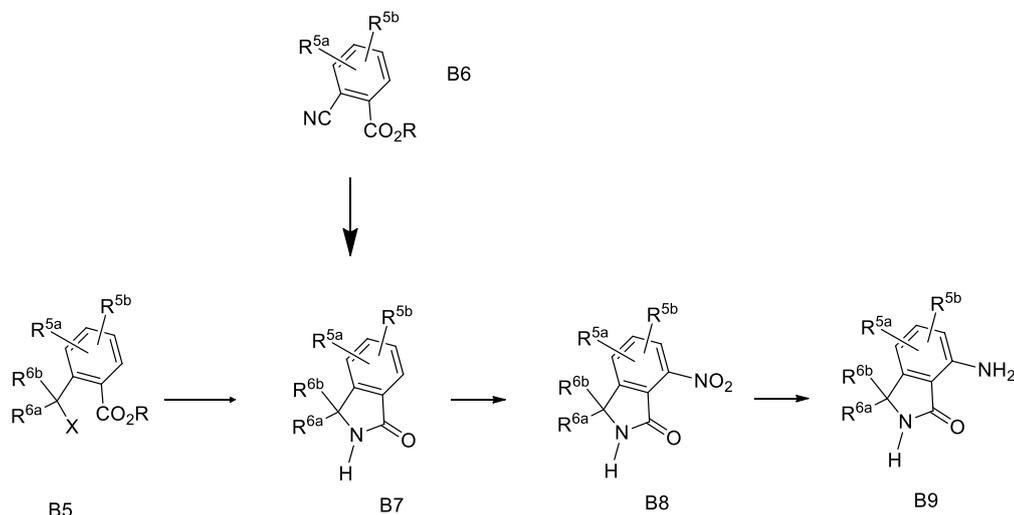
Esquema 1



[00187] O grupo amino de B1 pode reagir com 3,4-dimetoxiciclobut-

3-eno-1,2-diona para proporcionar B2. B2 pode então reagir com o grupo amino de B3 para fornecer B4.

Esquema 2



[00188] B7 pode ser obtido por redução do grupo ciano em B6, por exemplo por hidrogenação, seguido de ciclização. Alternativamente, B5 (em que X representa um grupo de saída tal como um halogênio ou um tosilato e em que R é um grupo alquila), pode reagir com NH₃ para formar o produto ciclizado B7. B7 pode reagir com HNO₃ para introduzir o grupo nitro na presença de um ácido tal como ácido sulfúrico para produzir B8. A redução subsequente do grupo nitro em B8, por exemplo, por hidrogenação, pode fornecer B9.

EXEMPLOS

[00189] Os seguintes exemplos são oferecidos para ilustrar, mas não para limitar a invenção reivindicada.

[00190] Reagentes e solventes usados abaixo podem ser obtidos de fontes comerciais como a Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EUA). ¹H-RMN foram registradas em um espectrômetro de RMN Varian Mercury 400 MHz. Picos significativos são fornecidos em relação ao TMS e são tabulados na ordem: multiplicidade (s, singlete; d, duplete; t, tripleto; q, quarteto; m, multiplete) e número de prótons. Os resultados da espectrometria de massa são relatados como a ra-

ção da massa sobre carga, seguida pela abundância relativa de cada íon (entre parênteses). Nas tabelas, um único valor m/e é relatado para o íon $M + H$ (ou, como observado, $M-H$) contendo os isótopos atômicos mais comuns. Padrões isotópicos correspondem à fórmula esperada em todos os casos. A análise por espectrometria de massa por ionização por eletrovaporização (ESI) foi conduzida em um espectrômetro de massa por eletrovaporização MSD da Hewlett-Packard utilizando HPLC HP1100 equipado com uma coluna de 5 μ Agilent Zorbax SB-C18, 2,1X50 mm, para liberação da amostra. Normalmente, o analisado foi dissolvido em metanol a 0,1 mg / mL e foi infundido 1 microlitro com o solvente de liberação no espectrômetro de massa, que varreu de 100 a 1500 daltons. Todos os compostos puderam ser analisados no modo ESI positivo, utilizando acetonitrila / água com 1% de ácido fórmico como solvente de liberação. Os compostos fornecidos abaixo também poderiam ser analisados no modo ESI negativo, utilizando NH_4OAc a 2 mM em acetonitrila / água como sistema de liberação.

[00191] As seguintes abreviaturas são usadas nos Exemplos e ao longo da descrição da invenção:

HPLC, Cromatografia Líquida de Alta Pressão; DMF, dimetilformamida; TFA, Ácido trifluoroacético; THF, tetra-hidrofurano; EtOAc, acetato de etila; BOC_2O , dicarbonato de di-terc-butila ou anidrido de BOC; HPLC, Cromatografia Líquida de Alta Pressão; DIPEA, Diisopropiletilamina; HBTU, hexafluorofosfato de O- (benzotriazol-1-il)- N,N,N',N' -tetrametilurônio; dppf, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; $Pd_2(dba)_3$, Tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0); DIPEA, diisopropiletilamina; DMP, dimetilftalato; Me, metila; Et, etila; DCM, diclorometano.

[00192] Os compostos dentro do escopo desta invenção podem ser sintetizados como descrito abaixo, utilizando uma variedade de reações conhecidas do técnico versado. Alguém de experiência na técnica

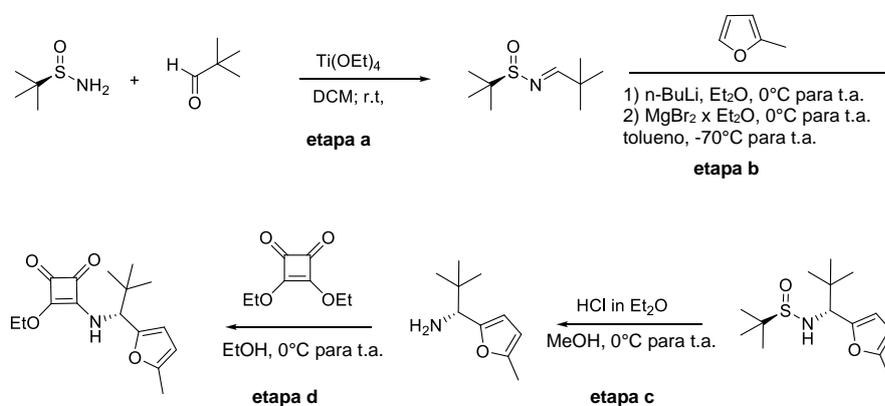
ca também reconhecerá que métodos alternativos podem ser empregados para sintetizar os compostos alvo desta invenção, e que as abordagens descritas dentro do corpo deste documento não são exaustivas, mas fornecem rotas amplamente aplicáveis e práticas para compostos de interesse.

[00193] Algumas moléculas reivindicadas nesta patente podem existir em diferentes formas enantioméricas e diastereoméricas e todas essas variantes destes compostos são reivindicadas.

[00194] 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.

[00195] Aqueles versados na técnica também reconhecerão que, durante procedimentos de processamento padrão em química orgânica, ácidos e bases são frequentemente usados. Sais dos compostos de origem são algumas vezes produzidos, se eles possuem a acidez ou basicidade intrínseca necessária, durante os procedimentos experimentais descritos nesta patente.

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



[00196] **Etapa a:** A um frasco com fundo redondo de 5 L com 3 gargalos equipado com um agitador mecânico foram adicionados (*R*)-

2-metilpropano-2-sulfinamida (100 g, 0,825 mol), 2,2-dimetilpropanal (78,2 g, 0,907 mol) e tetraetóxido de titânio (414,1 g, 1,815 mol) em diclorometano (1,5 L). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 12 h, em seguida deca-hidrato de sulfato de sódio (260 g) foi adicionado, seguido por Celite (500 g). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 5 h, filtrada por meio de Celite e enxaguada com diclorometano (1 L). O filtrado foi concentrado em vácuo e secado sob vácuo durante a noite para produzir $[N(E),S(R)]$ - N -(2,2-dimetilpropilideno)-2-metil-propano-2-sulfinamida (150 g, 96%) como um óleo marrom que foi usado na próxima etapa sem outra purificação. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,80 (s, 1 H), 1,10 (s, 9 H), 1,08 (s, 9 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NOS}$ $[M + \text{H}]^+$ 190,1, encontrado 190,1.

[00197] **Etapa b:** Um frasco com 3 gargalos de 1 L equipado com um funil de adição foi carregado com 2-metilfurano (31,1 mL, 345,1 mmol, 1,5 equiv.) e Et_2O anidroso (300 mL) e em seguida resfriado em um banho com gelo. n -BuLi em hexanos (2,5 M, 120 mL, 299 mmol, 1,3 equiv) foi adicionado gota a gota durante aproximadamente 35 min. A mistura foi agitada a 0 °C durante 30 min, em seguida em temperatura ambiente durante 40 min, em seguida foi novamente resfriada a 0 °C. MgBr_2 sólido x Et_2O (77,2 g, 299,1 mmol, 1,3 equiv) foi adicionado, e a mistura foi agitada a 0 °C durante 30 min, em seguida em temperatura ambiente durante 20 min.

[00198] Em um frasco com 3 gargalos de 5 L equipado com agitação mecânica e termômetro interno, a imina da Etapa a (43,5 g, 230,1 mmol) foi dissolvida em tolueno anidroso (1,2 L) e esta foi resfriada a uma temperatura interna de -70 °C. A solução salina de lítio do parágrafo acima foi adicionada durante 56 minutos, mantendo a temperatura interna entre -70 a -67,8 °C. Depois da adição, a mistura de reação foi agitada a -70 °C durante 1 h, em seguida em temperatura ambiente

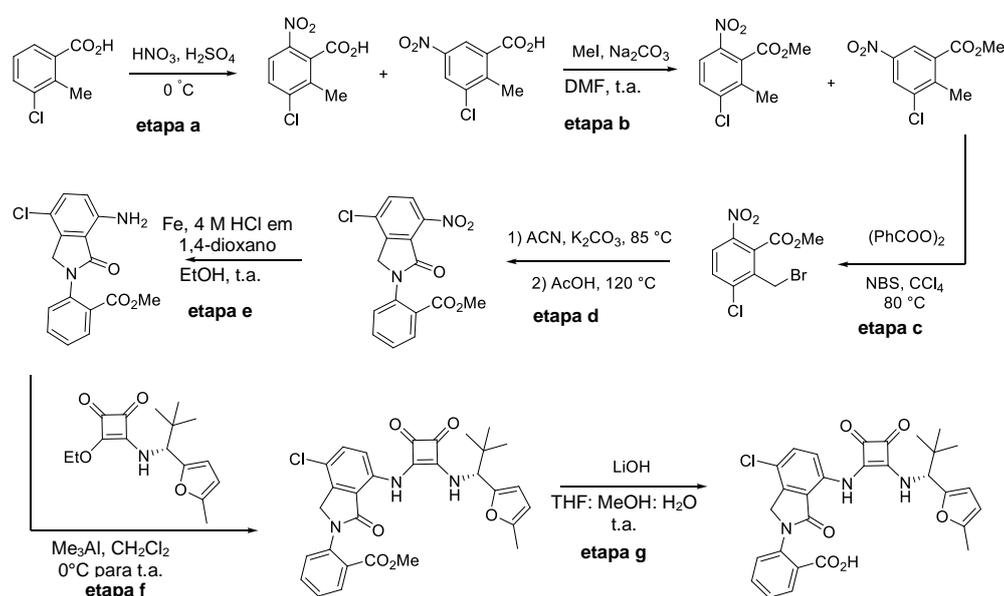
durante a noite. A mistura de reação foi lentamente extinguida com NH_4Cl aquoso saturado (400 mL) e água (400 mL), em seguida agitada em temperatura ambiente durante 15 min. A camada orgânica foi separada e lavada com salmoura (200 mL). As camadas aquosas combinadas foram extraídas com acetato de etila (300 mL). As orgânicas foram secadas em MgSO_4 , filtradas e evaporadas para produzir um óleo laranja. O produto cru foi dissolvido em hexanos (500 mL) e permitido cristalizar a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ durante a noite para produzir um sólido amarelo. O sólido foi filtrado, e o líquido mãe foi evaporado e cristalizado novamente a partir de hexanos (50 mL) para produzir o produto (51,9 g, 83%) como o diastereômero puro. MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 272,2, encontrado 272,2.

[00199] **Etapa c:** O *N*-[(1*R*)-2,2-dimetil-1-(5-metil-2-furil)propil]-2-metil-propano-2-sulfinaida da etapa anterior (51,9 g, 191,5 mmol) foi dissolvido em metanol (100 mL) e resfriado em um banho com gelo, em seguida HCl a 2M em éter (191,5 mL, 383,0 mmol, 2 equiv) foi adicionado. O banho de resfriamento foi removido, e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h. Os solventes foram removidos em vácuo, e éter anidroso (300 mL) foi adicionado ao resíduo. A mistura resultante foi filtrada. Ao sólido foi adicionado água (100 mL) e NaOH aquoso a 1M (200 mL). O produto foi extraído com diclorometano (3 x 100 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram secadas em MgSO_4 , filtradas e evaporadas para produzir um óleo amarelo (27,2 g, 85%). MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}$ $[(\text{M} - \text{NH}_3) + \text{H}]^+$ 151,1, encontrado 151,1.

[00200] **Etapa d:** 3,4-Dietoxiciclobut-3-eno-1,2-diona (15,9 g, 93,5 mmol, 1,05 equiv) foi dissolvido em etanol anidroso (150 mL) e resfriado em um banho com gelo. Em seguida, uma solução de (1*R*)-2,2-dimetil-1-(5-metil-2-furil)propan-1-amina (14,9 g, 89,0 mmol) em etanol anidroso (50 mL) foi adicionada gota a gota, e a mistura de reação foi

agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente em excesso foi evaporado, e o resíduo foi agitado com hexanos (500 mL) até precipitar um sólido. O sólido foi filtrado, lavado com hexanos (100 mL) e secado sob alto vácuo para proporcionar o composto título (24,4 g, 94%). MS: (ES) m/z calculado para $C_{16}H_{22}NO_4$ $[M + H]^+$ 292,1, encontrado 292,1.

Exemplo 2: Síntese de ácido 2-[4-cloro-7-[[2-[[[(1R)-2,2-dimetil-1-(5-metil-2-furil)propil]amino]-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il]amino]-1-oxo-isoindolin-2-il]benzoico



[00201] **Etapa a:** Um Frasco Erlenmeier de 4 L contendo ácido 3-cloro-2-metil-benzoico (100,0 g, 0,586 mol) em H_2SO_4 concentrado (500 mL) foi resfriado em um banho com gelo. HNO_3 a 70% (45,2 mL, 0,703 mole, 1,2 equiv.) foi adicionado gota a gota, e a mistura de reação foi agitada a $0^\circ C$ durante 2 h, em seguida cuidadosamente extinguida com gelo e diluída para 4 L com água fria. Um sólido branco foi filtrado, lavado com água e secado sob alto vácuo (127 g, quant) para proporcionar uma mistura de ácido 3-cloro-2-metil-6-nitro-benzoico e ácido 3-cloro-2-metil-5-nitro-benzoico em relação de 3:1. MS: (ES) m/z calculado para $C_8H_5ClNO_4$ $[M-H]^-$ 214,0, encontrado 214,0.

[00202] **Etapa b:** A mistura de ácidos isoméricos da etapa anterior (50 g, 232,0 mmol) foi dissolvida em DMF anidrosa (200 mL), Na₂CO₃ anidroso (27,0 g, 255,2 mmol, 1,1 equiv.) foi adicionado, e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Iodeto de metila (15,9 mL, 255,2 mmol, 1,1 equiv.) foi adicionado e a agitação foi continuada em temperatura ambiente durante 3 h. A mistura de reação foi diluída com água (1,2 L), e o produto foi extraído usando Et₂O (3 x 250 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (4 x 100 mL), secadas em MgSO₄, filtradas e evaporadas para produzir um óleo amarelo (49,7 g, 93%).

[00203] **Etapa c:** A mistura de ésteres isoméricos da etapa anterior (49,7 g, 216,5 mmol) foi dissolvida em CCl₄ (400 mL) e N-bromossuccinimida (57,8 g, 324,7 mmol, 1,5 equiv.) foi adicionada seguido por peróxido de benzoíla (10,4 g, 43,2 mmol, 0,20 equiv.). A mistura de reação foi agitada sob refluxo durante a noite, em seguida resfriada em temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi evaporado, e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel (100:0 a 9:1 Hex:EtOAc) para produzir um sólido amarelo como um isômero simples (44,1 g, 66%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,65 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 4,63 (s, 2 H), 4,01 (s, 3H).

[00204] **Etapa d:** Uma suspensão do produto da etapa anterior (616 mg, 2 mmol), antranilato de metila (302 mg, 2 mmol) e K₂CO₃ (553 mg, 4 mmol) em acetonitrila anidrosa foi aquecida a 85 °C em um frascote de reação de 40 mL fechado durante a noite. A reação foi em seguida resfriada em temperatura ambiente, diluída com acetato de etila e filtrada. O filtrado foi concentrado para proporcionar o produto cru não ciclizado (800 mg). Este produto cru foi dissolvido em ácido acético (5 mL) e aquecido a 120 °C durante a noite para proporcionar o produto ciclizado. Foi diluído com acetato de etila, lavado com água e NaHCO₃ aquoso saturado, em seguida secado (Na₂SO₄), filtrado e concentra-

do. O resíduo foi adsorvido em sílica e purificado por cromatografia em sílica-gel (0-50% de acetato de etila em hexanos) para proporcionar o produto desejado (350 mg, 50%). MS: (ES) m/z calculado para $C_{16}H_{11}ClN_2O_5$ $[M+H]^+$ 347,0, encontrado 347,0.

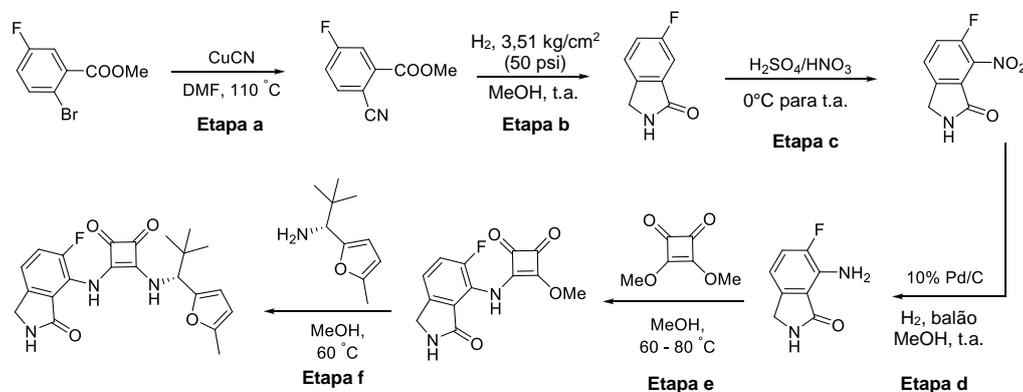
[00205] **Etapa e:** A uma mistura agitada de metil 2-(4-cloro-7-nitro-1-oxo-isoindolin-2-il)benzoato (347 mg, 1 mmol) em etanol em temperatura ambiente foi adicionado pó de ferro (224 mg, 4 mmol), seguido por HCl a 4 M em dioxano (2 mL, 8 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h, em seguida concentrada em vácuo. O resíduo foi diluído com acetato de etila e neutralizado com solução de bicarbonato de sódio saturada e extraído com acetato de etila (2 x 5 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas em vácuo. O produto cru foi purificado por cromatografia em sílica-gel (0-100% de acetato de etila em hexanos) para proporcionar metil 2-(7-amino-4-cloro-1-oxo-isoindolin-2-il)benzoato como um pó amarelo (200 mg, 0,63 mmol, 63%). MS: (ES) m/z calculado para $C_{16}H_{13}ClN_2O_3$ $[M+H]^+$ 317,0, encontrado 317,0.

[00206] **Etapa f:** Uma solução de metil 2-(7-amino-4-cloro-1-oxo-isoindolin-2-il)benzoato (109 mg, 0,34 mmol) e 3-[[*(1R)*-2,2-dimetil-1-(5-metil-2-furil)propil]amino]-4-etóxi-ciclobut-3-eno-1,2-diona (100 mg, 0,34 mmol) em diclorometano foi agitada a 0 °C e uma solução a 2M de trimetilalumínio em tolueno (0,68 mL, 1,36 mmol) foi adicionada. A solução foi agitada a 0 °C durante 1 hora, em seguida aquecida em temperatura ambiente e agitada por mais uma hora. A mistura de reação foi resfriada a 0 °C e extinguida com solução de ácido clorídrico a 5% e diluída com água, em seguida extraída com acetato de etila (2 x 5 mL). As camadas orgânicas foram secadas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas em vácuo. O produto cru foi purificado por HPLC para proporcionar metil 2-[4-cloro-7-[[2-[[*(1R)*-2,2-dimetil-1-(5-metil-2-

furil)propil]amino]-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il]amino]-1-oxo-isoindolin-2-il]benzoato como um sólido amarelo (65 mg, 0,12 mmol, 34%). MS: (ES) m/z calculado para $C_{30}H_{28}ClN_3O_6$ $[M-H]^+$ 560,0, encontrado 560,0.

[00207] **Etapa g:** A uma solução de metil 2-[4-cloro-7-[[2-[[[(1*R*)-2,2-dimetil-1-(5-metil-2-furil)propil]amino]-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il]amino]-1-oxo-isoindolin-2-il]benzoato (56 mg, 0,1 mmol) em tetra-hidrofurano (1 mL) e metanol (0,1 mL) e água (0,1 mL) foi adicionado hidróxido de lítio em excesso. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. A reação foi acidificada com uma solução de ácido clorídrico a 5% e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram secadas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas em vácuo. O produto cru foi purificado por HPLC para proporcionar ácido 2-[4-cloro-7-[[2-[[[(1*R*)-2,2-dimetil-1-(5-metil-2-furil)propil]amino]-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il]amino]-1-oxo-isoindolin-2-il]benzoico como um sólido amarelo (30 mg, 0,05 mmol, 50%). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,89 (s, 1 H), 9,06 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 7,85 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1 H), 7,65-7,41 (m, 5 H), 6,10 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 5,95 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 5,03 (d, $J = 10,4$ Hz, 1 H), 4,80 (dd, $J = 20, 10$ Hz, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 0,87 (s, 9 H). MS: (ES) m/z calculado para $C_{29}H_{26}ClN_3O_6$ $[M-H]^-$ 546,0, encontrado 546,0.

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



[00208] **Etapa a:** Um frasco com fundo redondo de 500 mL foi carregado com metil 2-bromo-5-fluorobenzoato (48 g, 206 mmol), cianeto

de cobre (37 g, 412 mmol) e DMF (200 mL). A mistura foi aquecida a 110 °C durante a noite e em seguida resfriada em temperatura ambiente. Éter (1,5 L) e Celite (100 g) foram adicionados, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. O sólido foi filtrado, e o filtrado foi lavado com salmoura (3 x 200 mL) e em seguida secado em MgSO₄. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir o produto desejado como um sólido incolor (31 g, 84%). MS: (ES) *m/z* calculado para C₉H₇FNO₂ [M+H]⁺ 180,1, encontrado 180,1.

[00209] **Etapa b:** A uma solução de metil 2-ciano-5-fluorobenzoato (10 g, 56 mmol) em metanol (200 mL) foi adicionado Pd-C a 10% (1,0 g) em temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio (3,51 kg/cm² (50 psi)) durante a noite. A mistura de reação foi filtrada por meio de Celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir o produto desejado como um sólido incolor (8,0 g, 90%). MS: (ES) *m/z* calculado para C₈H₇FNO[M+H]⁺ 152, encontrado 152.

[00210] **Etapa c:** A uma suspensão a 0 °C de 6-fluoroisoindolina-1-ona (8,0 g, 5,3 mmol) em H₂SO₄ concentrado foi adicionado gota a gota uma mistura pré-resfriada de H₂SO₄ concentrado (26 mL) e ácido nítrico (6 mL) ao mesmo tempo que mantendo a mistura de reação abaixo de 5 °C. Depois da adição, a mistura de reação foi lentamente aquecida em temperatura ambiente durante a noite. Gelo (50 g) foi adicionado à mistura, e o sólido foi coletado e secado, em seguida lavado com MTBE (50 mL) e acetato de etila (50 mL) para produzir o produto desejado como um sólido amarelo claro (5,1 g, 50%). MS: (ES) *m/z* calculado para C₈H₆FN₂O₃[M+H]⁺ 197,2, encontrado 197,2.

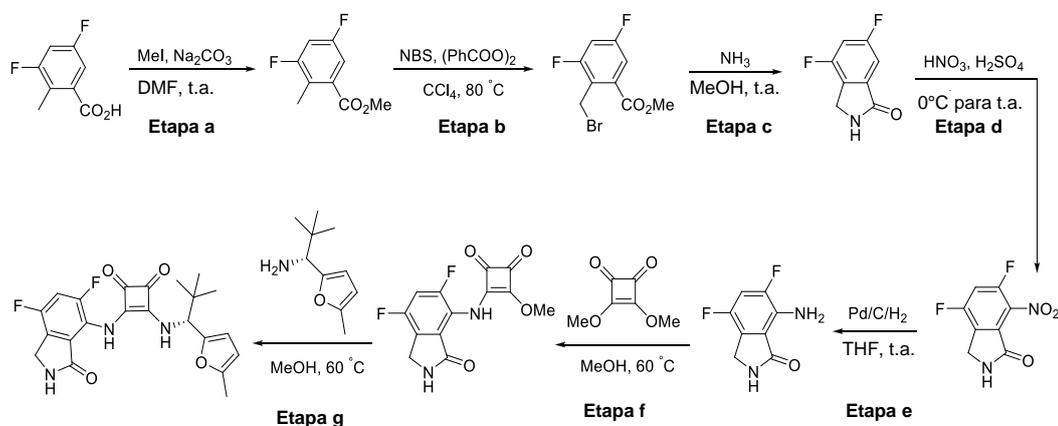
[00211] **Etapa d:** Uma solução de 6-fluoro-7-nitroisoindolina-1-ona (11,3 g, 57 mmol) e Pd/C a 10% (50% úmido, 6,2 g, 2,9 mmol, 0,05 equiv) em THF (300 mL) foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio

(balão) durante a noite. O sólido foi filtrado por meio de Celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir um sólido incolor, que foi purificado por cromatografia em sílica-gel (100% de acetato de etila) para produzir o produto desejado como um sólido branco (6,4 g, 67%). MS: (ES) m/z calculado para $C_8H_9FN_2O$ $[M+H]^+$ 168,1, encontrado 168,1.

[00212] **Etapla e:** Uma mistura de 7-amino-6-difluoro-isoindolin-1-ona (4,4 g, 26 mmol) e 3,4-dimetoxiciclobut-3-eno-1,2-diona (7,4 g, 52 mmol) em metanol anidroso (30 mL) foi agitada a 60 °C durante a noite e em seguida a 80 °C durante 5 h. A mistura de reação foi evaporada, e o resíduo foi agitado em acetato de etila (200 mL) a 50 °C durante 30 min, em seguida resfriada em temperatura ambiente. A mistura foi filtrada e secada para produzir um sólido de cor amarela clara (5,0 g, 70%). MS: (ES) m/z calculado para $C_{13}H_{10}FN_2O_4$ $[M+H]^+$ 277,2, encontrado 277,2.

[00213] **Etapla f:** Etanol anidroso (10 mL) foi adicionado a uma mistura de 3-[(7-fluoro-3-oxo-isoindolin-4-il)amino]-4-metóxi-ciclobut-3-eno-1,2-diona (1,5 g, 5,4 mmol) e (1*R*)-2,2-dimetil-1-(5-metil-2-furil)propan-1-amina (1,1 g, 6,5 mmol) e esta mistura foi agitada a 60 °C durante a noite. A reação foi permitida resfriar em temperatura ambiente, dissolvida em diclorometano mínimo, e adsorvido em sílica-gel. O produto foi purificado por cromatografia em sílica-gel (40% de acetato de etila em diclorometano) para produzir um sólido branco (800 mg, 45%). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,59 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,35 (d, $J = 10,4$ Hz, 1 H), 7,41 (dd, $J = 11,6, 8,4$ Hz, 1 H), 6,18 (dd, $J = 4,0, 8,4$ Hz, 1 H), 6,12 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 5,98 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 4,97 (d, $J = 4,10$ Hz, 1 H), 4,26 (s, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 0,90 (s, 9 H). MS: (ES) m/z calculado para $C_{22}H_{22}FN_3O_4$ $[M-H]^-$ 410,0, encontrado 410,0.

Exemplo 4: Síntese de 3-[(5,7-difluoro-3-oxo-isoindolin-4-il)amino]-4-[(1*R*)-2,2-dimetil-1-(5-metil-2-

furil)propil]amino]ciclobut-3-eno-1,2-diona

[00214] **Etapa a:** 3,5-Difluoro-2-metil-benzoico ácido (5,2 g, 30,2 mmol) foi dissolvido em DMF anidrosa (30 mL). Na₂CO₃ anidroso (3,5 g, 33,2 mmol, 1,1 equiv) foi adicionado, e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Iodeto de metila (2,1 mL, 33,2 mmol, 1,1 equiv) foi adicionado, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4 h, em seguida a reação foi diluída com água (200 mL), e o produto foi extraído usando Et₂O (3 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (4 x 30 mL), secadas em MgSO₄, filtradas e evaporadas para produzir um óleo amarelo (5,4 g, 96%).

[00215] **Etapa b:** O produto da Etapa a (5,4 g, 29,0 mmol) foi dissolvido em tetracloreto de carbono (60 mL) e N-bromossuccinimida (7,7 g, 43,5 mmol, 1,5 equiv) foi adicionado seguido por peróxido de benzoíla (1,4 g, 5,8 mmol, 0,20 equiv). A mistura de reação foi agitada em refluxo durante a noite, em seguida resfriada em temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi evaporado, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel, 100% de hexanos a 9:1 hexanos: acetato de etila) para produzir o produto como um óleo amarelo (7,4 g, 96%).

[00216] **Etapa c:** NH₃ em metanol (7 M, 45 mL, 6,4 mmol) foi resfriado a 0 °C, e o produto da Etapa b (6 g, 22,6 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 0 °C durante 10 minutos e em seguida

em temperatura ambiente durante a noite. Solvente em excesso 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 produzir o produto (3,4 g, 89%). MS: (ES) m/z calculado para $C_8H_6F_2NO$ $[M+H]^+$ 170,0, encontrado 170,3.

[00217] **Etapa d:** O 4,6-Difluoroisoindolin-1-ona da Etapa c (3,4 g, 20,1 mmol) foi dissolvido em H_2SO_4 concentrado (40 mL) e resfriado a 0 °C. HNO_3 a 70% (1,5 mL, 24,1 mmol, 1,2 equiv) foi adicionado gota a gota, e a mistura de reação foi agitada a 0 °C durante 10 minutos, em seguida permitida aquecer em temperatura ambiente durante 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 resultante amarelo foi filtrado, lavado com água (2 x 50 mL), em seguida hexanos (50 mL) e secado sob vácuo (3,4 g, 79%). MS: (ES) m/z calculado para $C_8H_5F_2N_2O_3$ $[M+H]^+$ 215,0, encontrado 215,2.

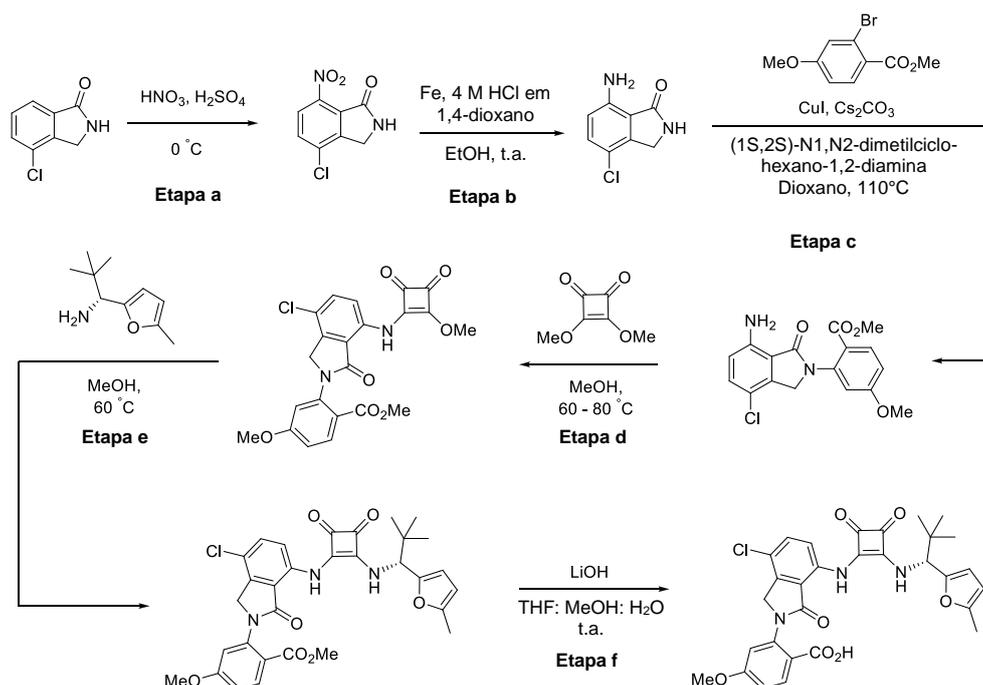
[00218] **Etapa e:** O 4,6-Difluoro-7-nitro-isoindolin-1-ona da Etapa d (3,4 g, 15,9 mmol) foi diluído com THF (50 mL) e Pd/C a 10%, 50% úmido, (1,7 g, 0,8 mmol, 5% de mmol) foi adicionado sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi vigorosamente agitada sob H_2 (balão) durante 1 dia em temperatura ambiente, em seguida filtrada por meio de Celite e evaporada para produzir o produto sólido (2,7 g, 92%). MS: (ES) m/z calculado para $C_8H_7F_2N_2O$ $[M+H]^+$ 185,1, encontrado 185,3.

[00219] **Etapa f:** Uma mistura de 7-amino-4,6-difluoro-isoindolin-1-ona da Etapa e (2,3 g, 12,5 mmol) e 3,4-dimetoxiciclobut-3-eno-1,2-diona (3,5 g, 25,0 mmol, 2,0 equiv) em MeOH anidroso (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 durante 30 min, em seguida resfriada em temperatura ambiente. O produto sólido foi filtrado, lavado com MTBE, em seguida dissolvido em MeOH:DCM (1:1, 200 mL) e filtrado por meio de Celite. O filtrado

foi evaporado para produzir um sólido cinza (2,0 g, 54%). MS: (ES) m/z calculado para $C_{13}H_9F_2N_2O_4$ $[M+H]^+$ 295,1, encontrado 295,2.

[00220] **Etapa g:** Metanol anidro (30 mL) foi adicionado a uma mistura da 3-[(5,7-difluoro-3-oxo-isoindolin-4-il)amino]-4-metóxi-ciclobut-3-eno-1,2-diona da Etapa f (1,5 g, 5,1 mmol) e (1*R*)-2,2-dimetil-1-(5-metil-2-furil)propan-1-amina (852 mg, 5,1 mmol) e esta mistura foi agitada a 60 °C durante 1 dia. A reação foi permitida resfriar em temperatura ambiente, dissolvida em uma quantidade mínima de diclorometano, e adsorvida em sílica-gel. O produto foi purificado por cromatografia em sílica-gel (100:0 a 50:50 diclorometano:acetato de etila) para produzir um sólido marrom (1,4 g, 64%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,59 (s, 1 H), 8,92 (s, 1 H), 8,37 (d, *J* = 10,2 Hz, 1 H), 7,62 (dd, *J* = 10,9, 8,6 Hz, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 6,04 (d, *J* = 3,1 Hz, 1 H), 5,01 (d, *J* = 10,2 Hz, 1 H), 4,41 (s, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 0,96 (s, 9 H). MS: (ES) m/z calculado para $C_{22}H_{21}F_2N_3O_4$ $[M-H]^-$ 428,1, encontrado 428,1.

Exemplo 5: ácido 2-[4-cloro-7-[[2-[[[(1*R*)-2,2-dimetil-1-(5-metil-2-furil)propil]amino]-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il]amino]-1-oxo-isoindolin-2-il]-4-metóxi-benzoico



[00221] **Etapa a:** Um frasco com fundo redondo de 1 L contendo 4-cloroisoindolin-1-ona (25,0 g, 0,149 mol) em H₂SO₄ concentrado (50 mL) foi resfriado em um banho com gelo. Uma mistura de H₂SO₄ concentrado (50 mL) com 70% de HNO₃ (10 mL, 0,16 mol, 1,05 equiv.) foi adicionado gota a gota, e a mistura de reação foi agitada a 0 °C durante 2 h, em seguida cuidadosamente extinguida com gelo e diluída a 1 L com água fria. O sólido foi filtrado, lavado com água e secado sob alto vácuo para proporcionar 4-cloro-7-nitro-isoindolin-1-ona (23 g, 73%). MS: (ES) *m/z* calculado para C₈H₅ClN₂O₃ [M-H]⁻ 212,0, encontrado 212,0.

[00222] **Etapa b:** A uma mistura agitada de 4-cloro-7-nitro-isoindolin-1-ona (23 g, 108 mmol) em etanol em temperatura ambiente foi adicionado pó de ferro (18,2 g, 324 mmol), seguido por HCl a 4 M em dioxano (162 mL, 648 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h, em seguida concentrado em vácuo. O resíduo foi diluído com acetato de etila e neutralizado com solução de bicarbonato de sódio saturada e extraído com acetato de etila (2 x 500 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas em vácuo para proporcionar 7-amino-4-cloro-isoindolin-1-ona (16,5 g, 72%). MS: (ES) *m/z* calculado para C₈H₇ClN₂O [M+H]⁺ 183,2, encontrado 183,2.

[00223] **Etapa c:** A um frasconete de reação contendo 7-amino-4-cloro-isoindolin-1-ona (250 mg, 1,37 mmol) em dioxano (10 mL) foi adicionado metil 2-bromo-5-metóxi-benzoato (502 mg, 2,05 mmol), carbonato de céσιο (893 mg, 2,74 mmol), 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 a 110 °C. A reação foi agitada a 110 °C durante 1 h, e a reação foi monitorada por LC-MS. Depois da conclusão, a reação foi permitida resfriar e foi em seguida filtrada por meio de Celite e enxaguada com

acetato de etila. O cru foi purificado por cromatografia em sílica-gel (0-50% de acetato de etila/hexano) para produzir metil 2-(7-amino-4-cloro-1-oxo-isoindolin-2-il)-5-metóxi-benzoato como um sólido branco (284 mg, 60%). MS: (ES) m/z calculado para $C_{17}H_{15}ClN_2O_4[M+H]^+$ 347,1, encontrado 347,1.

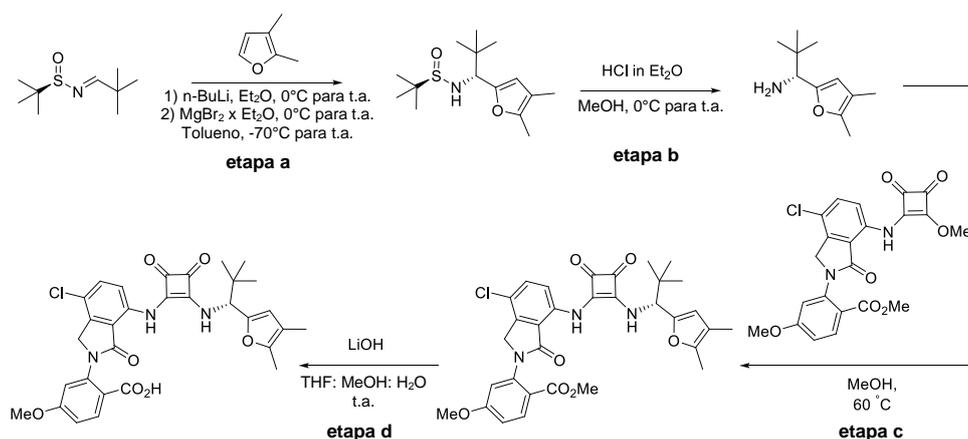
[00224] **Etapa d:** Uma mistura de metil 2-(7-amino-4-cloro-1-oxo-isoindolin-2-il)-5-metóxi-benzoato (160 mg, 0,46 mmol) e 3,4-dimetoxiciclobutano-1,2-diona (131 mg, 0,92 mmol) em metanol anidroso (5 mL) foi agitada a 60 °C durante a noite. A mistura de reação foi evaporada, e o resíduo foi agitado em acetato de etila (5 mL) a 50 °C durante 30 min, em seguida permitida resfriar em temperatura ambiente. A mistura foi filtrada e secada para produzir o produto metil 2-[4-cloro-7-[(2-metóxi-3,4-dioxo-ciclobutil)amino]-1-oxo-isoindolin-2-il]-5-metóxi-benzoato como um sólido amarelo claro (170 mg, 81%). MS: (ES) m/z calculado para $C_{22}H_{17}ClN_2O_7 [M+H]^+$ 457,1, encontrado 457,1.

[00225] **Etapa e:** Metanol anidroso (10 mL) foi adicionado a uma mistura de metil 2-[4-cloro-7-[(2-metóxi-3,4-dioxo-ciclobutil)amino]-1-oxo-isoindolin-2-il]-5-metóxi-benzoato (170 mg, 0,37 mmol) e (1*R*)-2,2-dimetil-1-(5-metil-2-furil)propan-1-amina (62 mg, 0,37 mmol) e esta mistura foi agitada a 60 °C durante a noite. A reação foi em seguida concentrada, e o metil 2-[4-cloro-7-[[2-[[(1*R*)-2,2-dimetil-1-(5-metil-2-furil)propil]amino]-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il]amino]-1-oxo-isoindolin-2-il]-4-metóxi-benzoato cru (218 mg, 0,37 mmol) foi usado na próxima etapa sem outra purificação.

[00226] **Etapa f:** A uma solução de metil 2-[4-cloro-7-[[2-[[(1*R*)-2,2-dimetil-1-(5-metil-2-furil)propil]amino]-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il]amino]-1-oxo-isoindolin-2-il]-4-metóxi-benzoato (218 mg, 0,37 mmol) em tetra-hidrofurano (4,0 mL), metanol (0,5 mL) e água (0,5 mL) foi adicionado hidróxido de lítio (78 mg, 1,85 mmol). A mistura resultante foi agitada a

60 °C durante 6 h. A reação foi acidificada com uma solução de ácido clorídrico a 5% e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram secadas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas em vácuo. O produto cru foi purificado por cromatografia de fase reversa para proporcionar ácido 2-[4-cloro-7-[[2-[[[(1*R*)-2,2-dimetil-1-(5-metil-2-furil)propil]amino]-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il]amino]-1-oxo-isoindolin-2-il]-4-metóxi-benzoico como um sólido amarelo (37 mg, 17%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,94 (s, 1 H), 9,12 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 7,90 (d, $J = 9,2$, 1 H), 7,66 (d, $J = 8,8$, 1 H), 7,49 (d, $J = 9,2$, 1 H), 7,19 (d, $J = 2,4$, 1 H), 7,04 (dd, $J = 8,8$, 2,4, 1 H), 6,16 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 6,02 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 5,09 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 4,78 (dd, $J = 23$, 5,6 Hz, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 0,87 (s, 9 H). MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_7$ $[\text{M-H}]^-$ 576,0, encontrado 576,0.

Exemplo 6: ácido 2-[4-cloro-7-[[2-[[[(1*R*)-1-(4,5-dimetil-2-furil)-2,2-dimetil-propil]amino]-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il]amino]-1-oxo-isoindolin-2-il]-4-metóxi-benzoico



[00227] **Etapa a:** Um frasco com 3 gargalos de 1 L equipado com um funil de adição foi carregado com 2,3-dimetilfurano (30,0 g, 312,5 mmol, 1,3 equiv.) e Et_2O anidro (300 mL), em seguida resfriado em um banho com gelo. $n\text{-BuLi}$ em hexanos (2,5 M, 125 mL, 312,5 mmol, 1,3 equiv) foi adicionado gota a gota durante aproximadamente 35

min. A mistura foi agitada a 0 °C durante 30 min, em seguida em temperatura ambiente durante 40 min, em seguida foi novamente resfriada a 0 °C. MgBr₂ sólido x Et₂O (80,6 g, 312,5 mmol, 1,3 equiv) foi adicionado, e a mistura foi agitada a 0 °C durante 30 min, em seguida em temperatura ambiente durante 20 min.

[00228] Em frasco com 3 gargalos de 5 L equipado com agitação mecânica e termômetro interno, a imina (45,4 g, 240,4 mmol) foi dissolvida em tolueno anidro (1,2 L) e este foi resfriado a uma temperatura interna de -70 °C. A solução salina de lítio do parágrafo acima foi adicionada durante 56 minutos, mantendo a temperatura interna entre -70 a -67,8 °C. Depois da adição, a mistura de reação foi agitada a -70 °C durante 1 h, em seguida em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi lentamente extinguida com NH₄Cl aquoso saturado (400 mL) e água (400 mL), em seguida agitada em temperatura ambiente durante 15 min. A camada orgânica foi em seguida separada e lavada com salmoura (200 mL). As camadas aquosas combinadas foram extraídas com acetato de etila (300 mL). As orgânicas foram secadas em MgSO₄, filtradas e concentradas para produzir um óleo amarelo. O produto cru foi purificado por cromatografia em sílica-gel (0-10% de MTBE/DCM) para produzir o produto (18,0 g, 26%) como um diastereômero simples. MS: (ES) m/z calculado para C₁₅H₂₈NO₂S [M+H]⁺ 286,1, encontrado 286,1.

[00229] **Etapa b:** O *N*-[(1*R*)-2,2-dimetil-1-(4,5-dimetil-2-furil)propil]-2-metil-propano-2-sulfinaida da etapa anterior (18 g, 63,1 mmol) foi dissolvido em metanol (200 mL) e resfriado em um banho com gelo, em seguida HCl a 2M em éter (31,5 mL, 126,2 mmol, 2 equiv) foi adicionado. O banho de resfriamento foi removido, e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h. Os solventes foram removidos em vácuo, e éter anidro (100 mL) foi adicionado ao resíduo. A mistura resultante foi filtrada. Ao sólido foi adicionado água

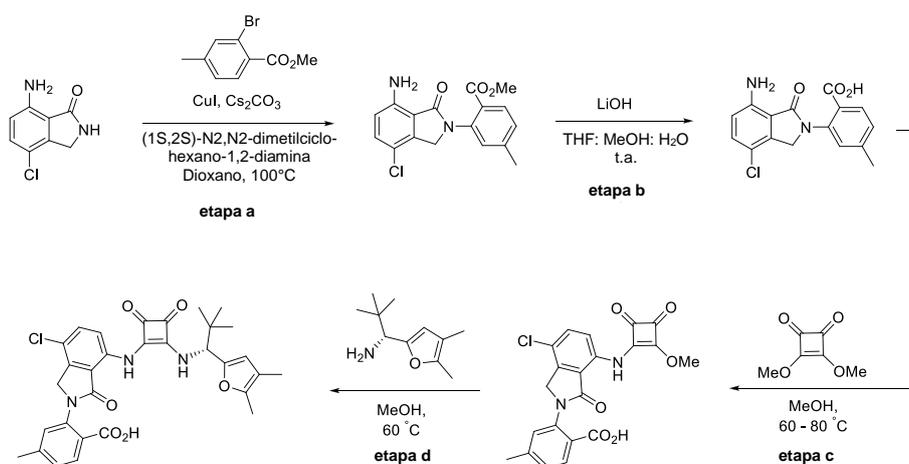
(100 mL) e NaOH aquoso a 1M (100 mL). O produto foi extraído com diclorometano (3 x 100 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram secadas em MgSO₄, filtradas e evaporadas para produzir (1*R*)-1-(4,5-dimetil-2-furil)-2,2-dimetil-propan-1-amina como um óleo amarelo (9,7 g, 85%). MS: (ES) m/z calculado para C₁₁H₁₇O [(M-NH₃)+H]⁺ 165,1, encontrado 165,1.

[00230] **[0002] Etapa c:** Metanol anidroso (1 mL) foi adicionado a uma mistura de metil 2-[4-cloro-7-[(2-metóxi-3,4-dioxociclobutil)amino]-1-oxo-isoindolin-2-il]-5-metóxi-benzoato (60 mg, 0,13 mmol) e (1*R*)-1-(4,5-dimetil-2-furil)-2,2-dimetil-propan-1-amina (24 mg, 0,13 mmol). Esta mistura foi agitada a 60 °C durante 3 h. A reação foi concentrada até a secura, e o metil 2-[4-cloro-7-[[2-[[[(1*R*)-1-(4,5-dimetil-2-furil)-2,2-dimetil-propil]amino]-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il]amino]-1-oxo-isoindolin-2-il]-4-metóxi-benzoato cru (78 mg, 0,13 mmol) foi para a próxima etapa sem outra purificação.

[00231] **Etapa d:** A uma solução de metil 2-[4-cloro-7-[[2-[[[(1*R*)-1-(4,5-dimetil-2-furil)-2,2-dimetil-propil]amino]-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il]amino]-1-oxo-isoindolin-2-il]-4-metóxi-benzoato (78 mg, 0,13 mmol) em tetra-hidrofurano (1,0 mL), metanol (0,1 mL) e água (0,1 mL) foi adicionado hidróxido de lítio (27 mg, 0,65 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi acidificada com uma solução de ácido clorídrico a 5% e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram secadas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas em vácuo. O produto cru foi purificado por cromatografia de fase reversa para proporcionar ácido 2-[4-cloro-7-[[2-[[[(1*R*)-1-(4,5-dimetil-2-furil)-2,2-dimetil-propil]amino]-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il]amino]-1-oxo-isoindolin-2-il]-4-metóxi-benzoico como um sólido amarelo (12 mg, 15%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,93 (s, 1 H), 9,09 (d, *J* = 10 Hz, 1 H), 7,90 (d, *J* = 9,2, 1 H), 7,66 (d, *J* = 8,8, 1 H), 7,49 (d, *J* = 9,2, 1 H), 7,19 (d, *J* = 2,4, 1 H), 7,04 (dd, *J* = 8,8, 2,4,

1 H), 6,06 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 5,04 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 4,83 (dd, $J = 23, 5,6$ Hz, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 2,15 (s, 3 H), 1,85 (s, 3 H), 0,87 (s, 9 H). MS: (ES) m/z calculado para $C_{31}H_{30}ClN_3O_7$ $[M-H]^-$ 590,2, encontrado 590,2.

Exemplo 7: ácido 2-[4-cloro-7-[[2-[[[(1R)-1-(4,5-dimetil-2-furil)-2,2-dimetil-propil]amino]-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il]amino]-1-oxo-isoindolin-2-il]-4-metil-benzoico



[00232] **Etapa a:** A um frascote de reação contendo 7-amino-4-cloro-isoindolin-1-ona (305 mg, 1,67 mmol) em dioxano (10 mL) foi adicionado metil 2-bromo-5-metil-benzoato (575 mg, 2,51 mmol), carbonato de césio (1,63 g, 5 mmol), iodeto de cobre (190 mg, 1,0 mmol) e (1S,2S)-N1,N2-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (285 mg, 2,0 mmol). A mistura foi purgada com nitrogênio, e em seguida aquecida a 110 °C. A reação foi agitada a 110 °C durante 1 h e monitorada por LC-MS. Depois da conclusão, a reação foi permitida resfriar e em seguida filtrada por meio de Celite e enxaguada com EtOAc. O cru foi purificado por cromatografia em sílica-gel (0-50% de acetato de etila/hexano) para produzir metil 2-(7-amino-4-cloro-1-oxo-isoindolin-2-il)-5-metil-benzoato como um sólido branco (345 mg, 62%). MS: (ES) m/z calculado para $C_{17}H_{15}ClN_2O_3$ $[M+H]^+$ 331,1, encontrado 331,1.

[00233] **Etapa b:** A uma solução de metil 2-(7-amino-4-cloro-1-oxo-

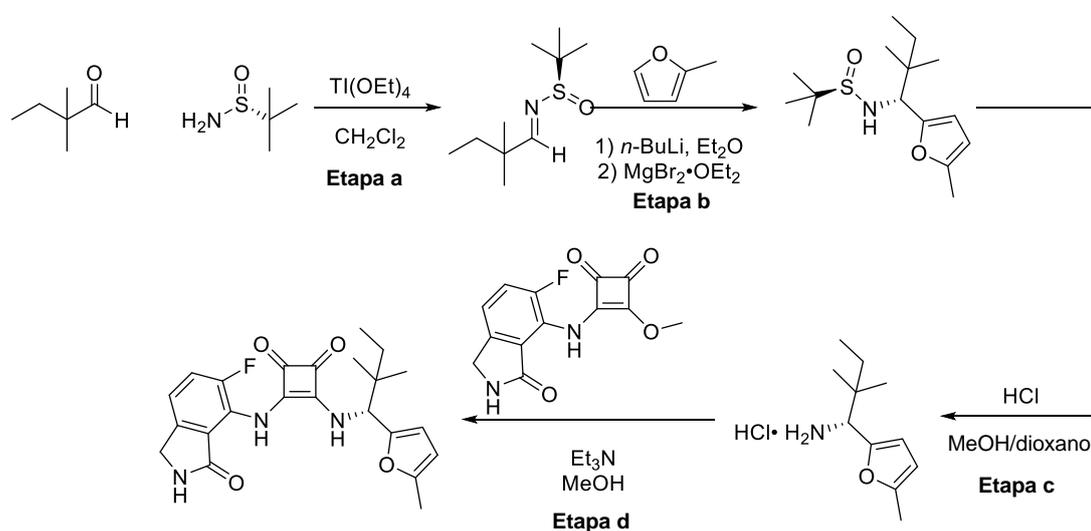
isoindolin-2-il)-5-metil-benzoato (689 mg, 2,08 mmol) em tetra-hidrofurano (10 mL), metanol (1 mL) e água (1 mL) foi adicionado hidróxido de lítio (874 mg, 20,83 mmol). A mistura resultante foi agitada a 60 °C durante a noite. A reação foi em seguida permitida resfriar, em seguida acidificada com uma solução a 1N de ácido clorídrico em pH = 5 e extraída com acetato de etila/MeOH (10:1). As camadas orgânicas foram secadas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas em vácuo. Hexano foi adicionada ao produto cru, e o sólido resultante foi filtrado e enxaguado com hexano para proporcionar ácido 2-(7-amino-4-cloro-1-oxo-isoindolin-2-il)-4-metil-benzoico como um sólido amarelo (572 mg, 87%).

[00234] **Etapa c:** Uma solução de ácido 2-(7-amino-4-cloro-1-oxo-isoindolin-2-il)-4-metil-benzoico (570 mg, 1,80 mmol) e 3,4-dimetoxiciclobutano-1,2-diona (307 mg, 2,16 mmol) em metanol anidroso (5 mL) foi agitada a 60 °C durante a noite. A mistura de reação foi em seguida permitida resfriar em temperatura ambiente e filtrada. O sólido foi em seguida lavado com EtOAc e secado para produzir ácido 2-[4-cloro-7-[(2-metóxi-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il)amino]-1-oxo-isoindolin-2-il]-4-metil-benzoico como um sólido amarelo (565 mg, 71%). MS: (ES) m/z calculado para C₂₁H₁₅ClN₂O₆ [M+H]⁺ 427,1, encontrado 427,1.

[00235] **Etapa d:** Metanol anidroso (2 mL) foi adicionado a uma mistura de ácido 2-[4-cloro-7-[(2-metóxi-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il)amino]-1-oxo-isoindolin-2-il]-4-metil-benzoico (60 mg, 0,14 mmol) e (1*R*)-1-(4,5-dimetil-2-furil)-2,2-dimetil-propan-1-amina (27 mg, 0,15 mmol) e esta mistura foi agitada a 60 °C durante a noite. A reação foi em seguida concentrada, e o cru foi purificado por cromatografia de fase reversa para proporcionar ácido 2-[4-cloro-7-[[2-[[[(1*R*)-1-(4,5-dimetil-2-furil)-2,2-dimetil-propil]amino]-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il]amino]-1-oxo-isoindolin-2-il]-4-metil-benzoico (30 mg, 37%). ¹H RMN

(400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,94 (s, 1 H), 9,09 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 7,81 (d, $J = 9,2$, 1 H), 7,66 (d, $J = 8,8$, 1 H), 7,49 (d, $J = 9,2$, 1 H), 7,42 (d, $J = 2,4$, 1 H), 7,30 (dd, $J = 8,8$, 2,4, 1 H), 6,07 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 5,04 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 4,83 (dd, $J = 23$, 5,6 Hz, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 2,15 (s, 3 H), 1,85 (s, 3 H), 0,87 (s, 9 H). MS: (ES) m/z calculado para $C_{31}H_{30}ClN_3O_6$ $[M-H]^-$ 574,0, encontrado 574,0.

Exemplo 8: Síntese de 3-[[*(1R)*-2,2-dimetil-1-(5-metil-2-furil)butil]amino]-4-[(5-fluoro-3-oxo-isoindolin-4-il)amino]ciclobut-3-eno-1,2-diona



[00236] **Etapa a:** 2,2-Dimetilbutanal (5,0 g, 50 mmol) e (*R*)-terc-butanossulfonamida (6,36 g, 52,5 mmol) foram dissolvidos em CH_2Cl_2 (100 mL) e $Ti(OEt)_4$ (85-95%, 22,81 g, ~90 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi em seguida diluída com CH_2Cl_2 (200 mL), em seguida celite e H_2O (90 mL) foram adicionados ao mesmo tempo que vigorosamente agitando. A mistura foi agitada durante 5 h, em seguida filtrada por meio de celite, enxaguando a massa filtrante com CH_2Cl_2 . O filtrado foi concentrado e purificado em sílica (1% a 30% de EtOAc em hexanos) para produzir o produto.

[00237] **Etapa b:** 2-Metilfurano (5,06 mL, 56,2 mmol) em Et_2O (52 mL) foi resfriada em gelo. *N*-BuLi (2,5 M, 22,5 mL, 56,3 mmol) foi adi-

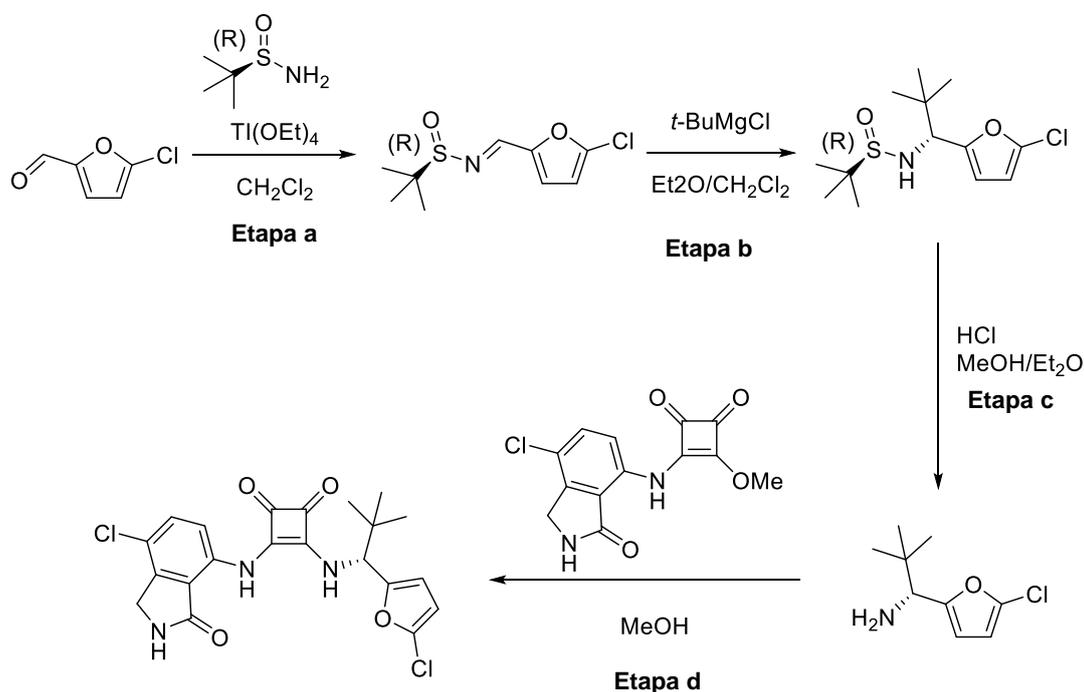
cionado gota a gota, e a reação foi agitada em gelo durante 15 min, em seguida o banho foi removido, e a agitação foi continuada em RT durante 1 h. A reação foi em seguida resfriada em gelo novamente, e MgBr₂ (14,5 g, 56,2 mmol) foi adicionado em uma porção. A reação foi agitada em gelo durante 20 min, em seguida o banho foi removido e a agitação foi continuada em RT durante 50 min. A reação foi em seguida resfriada em um banho a -78 °C, e (*R,E*)-*N*-(2,2-dimetilbutilideno)-2-metil-propano-2-sulfinamida (7,6 g, 37,4 mmol) em Et₂O (52 mL) foi adicionado gota a gota. A reação foi permitida lentamente aquecer em temperatura ambiente durante a noite. NH₄Cl aquoso saturado foi adicionado para extinção, e a mistura foi agitada vigorosamente, em seguida diluída com H₂O e extraída com EtOAc (3 x 150 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em MgSO₄, filtradas e concentradas para produzir o cru. Este foi em seguida purificado em sílica (5% a 40% de EtOAc em hexanos) para produzir o produto isomericamente puro.

[00238] **Etapa c:** A *N*-[(1*R*)-2,2-dimetil-1-(5-metil-2-furil)butil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (6,0 g, 21 mmol) foi adicionado MeOH (60 mL) e HCl em dioxano (4M, 21 mL, 84 mmol). Este foi agitada em temperatura ambiente durante 45 min. A reação foi em seguida concentrada e secada sob vácuo para produzir o produto.

[00239] **Etapa d:** Et₃N (0,072 mL, 0,52 mmol) foi adicionado a uma mistura de esquarato (72 mg, 0,26 mmol) e cloridrato de (1*R*)-2,2-dimetil-1-(5-metil-2-furil)butan-1-amina (57 mg, 0,26 mmol) em MeOH (1,3 mL). A reação foi agitada a 60 °C durante 4 h, em seguida em temperatura ambiente durante a noite. Sílica-gel foi adicionada à reação, a mistura foi concentrada, e esta foi purificada por cromatografia em sílica-gel (1% a 10% de MeOH em CH₂Cl₂) para produzir o produto. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,65 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,39 (d, *J* = 10,2 Hz, 1 H), 7,47 (dd, *J* = 11,2, 8,2 Hz, 1 H), 7,33 (dd, *J* = 8,3, 3,8

H_z, 1 H), 6,17 (d, *J* = 3,1 Hz, 1 H), 6,06 - 6,02 (m, 1 H), 5,11 (d, *J* = 10,2 Hz, 1 H), 4,32 (s, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 1,36-1,21(m, 2 H), 0,94 (s, 3 H), 0,88 (s, 3 H), 0,83 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₃H₂₅FN₃O₄ [M+H]⁺ 426,2, encontrado 426,0.

Exemplo 9: Síntese de 3-[[*(1R)*-1-(5-cloro-2-furil)-2,2-dimetilpropil]amino]-4-[(7-cloro-3-oxo-isoindolin-4-il)amino]ciclobut-3-eno-1,2-diona



[00240] **Etapa a:** 5-clorofuran-2-carbaldeído (5,0 g, 38 mmol) e *(R)*-*terc*-butanossulfinaida (4,2 g, 35 mmol) foram dissolvidos em CH₂Cl₂ (75 mL) e Ti(OEt)₄ (85-95%, 17,6 g, 77 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi em seguida diluída com CH₂Cl₂ (150 mL), Na₂SO₄•10H₂O (100 g) foi adicionado, e a mistura foi agitada durante 90 min. Esta foi em seguida filtrada por meio de celite, enxaguando a massa filtrante com CH₂Cl₂ (200 mL). O filtrado foi concentrado para produzir o produto.

[00241] **Etapa b:** *(R,E)*-*N*-[(5-cloro-2-furil)metileno]-2-metil-propano-2-sulfinaida (7,65 g, 32,7 mmol) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (131 mL) e resfriado em um banho a -78 °C ao mesmo tempo que sob uma at-

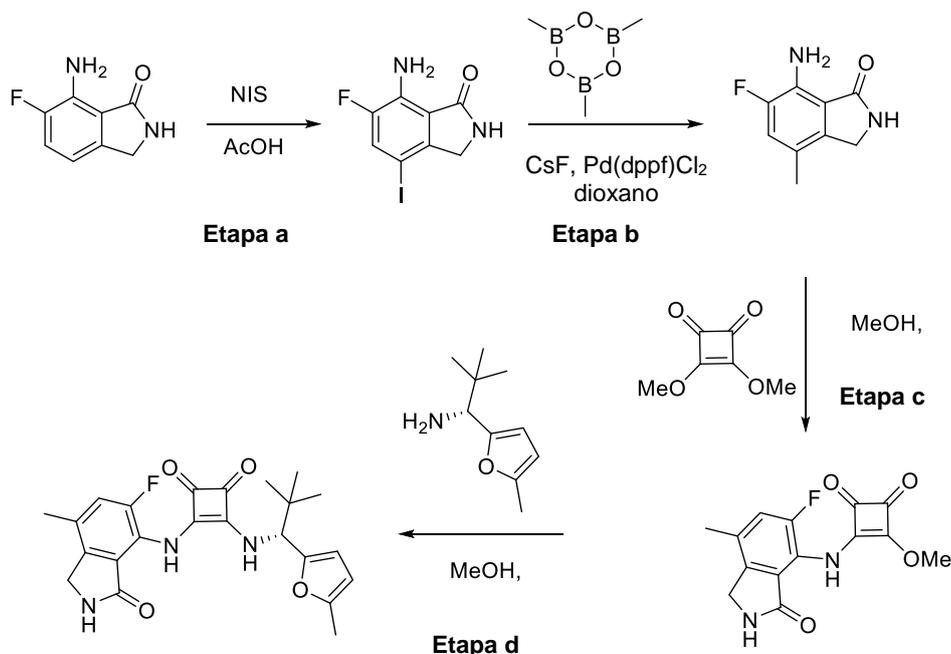
mosfera de nitrogênio. *t*-BuMgCl (2M em Et₂O, 33 mL, 66 mmol) foi adicionado por meio de funil de adição durante 30 min, e a reação foi em seguida permitida agitar durante 4 h. NH₄Cl aquoso saturado foi adicionado, e a mistura foi permitida aquecer em temperatura ambiente. H₂O (50 mL) foi em seguida adicionado, e a mistura foi extraída com CH₂Cl₂ (2x), secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada para produzir uma mistura de diastereômeros. O cru foi adsorvido em sílica e purificado por cromatografia de coluna (10% de metil *terc*-butil éter em CH₂Cl₂). O diastereômero de eluição precoce foi coletado e concentrado para produzir o produto.

[00242] **Etapa c:** *N*-[(1*R*)-1-(5-cloro-2-furil)-2,2-dimetil-propil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (0,98 g, 3,4 mmol) foi dissolvido em MeOH (3,4 mL), e HCl (2M em Et₂O, 3,4 mL, 6,8 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada durante a noite, e em seguida concentrada. Et₂O (25 mL) foi adicionado, e a mistura foi agitada durante 30 min, e em seguida filtrada. O sólido foi lavado com Et₂O (2x), em seguida KOH aquoso (3M, 5 mL) foi adicionado, e o produto foi extraído com CH₂Cl₂ (3x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas duas vezes com KOH aquoso (1,5 M), secadas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas para produzir o produto.

[00243] **Etapa d:** 3-[(7-cloro-3-oxo-isoindolin-4-il)amino]-4-metóxiciclobut-3-eno-1,2-diona (59 mg, 0,2 mmol) e (1*R*)-1-(5-cloro-2-furil)-2,2-dimetil-propan-1-amina (38 mg, 0,2 mmol) foram combinados em MeOH (0,2 mL), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi concentrada, em seguida purificada por cromatografia de fase reversa (MeCN:H₂O com 0,1% de TFA como eluente) para produzir o produto. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,96 (s, 1 H), 9,17 (d, *J* = 10,0 Hz, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 7,61 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,45 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 6,53 - 6,43 (m, 2 H), 5,17 (d, *J* = 9,9 Hz, 1 H), 4,38 (s, 2 H), 3,17 (s, 1 H), 0,99 (s, 9H). MS: (ES) *m/z* calculado

para $C_{21}H_{20}Cl_2N_3O_4$ $[M + H]^+$ 448,1, encontrado 448,1.

Exemplo 10: (R)-3-((2,2-dimetil-1-(5-metilfuran-2-il)propil)amino)-4-((5-fluoro-7-metil-3-oxoisindolin-4-il)amino)ciclobut-3-eno-1,2-diona



[00244] **Etapa a:** A uma solução de 7-amino-6-fluoroisindolin-1-ona (2,4 g, 14,4 mmol) em AcOH (30 mL) em um banho de água, foi adicionado *N*-iodossuccinimida (4,55 g, 20,2 mmol) em porções em temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada durante 30 minutos em um banho de água, extinguida com água (20 mL), e extraída com acetato de etila (100 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura (100 mL) e em seguida secada em MgSO₄. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir um sólido marrom, que foi purificado por cromatografia em sílica-gel (0-60% de acetato de etila em hexanos) para produzir o produto. MS: (ES) *m/z* calculado para C₈H₆FIN₂O $[M+H]^+$ 293,0, encontrado 293,0.

[00245] **Etapa b:** A uma solução de 7-amino-6-fluoro-4-iodoisindolin-1-ona (2,2 g, 7,53 mmol) em dioxano (44 mL), foi adicionado CsF (4,57 g, 30,1 mmol), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (1,35 g, 22,6 mmol) e [1,1'-

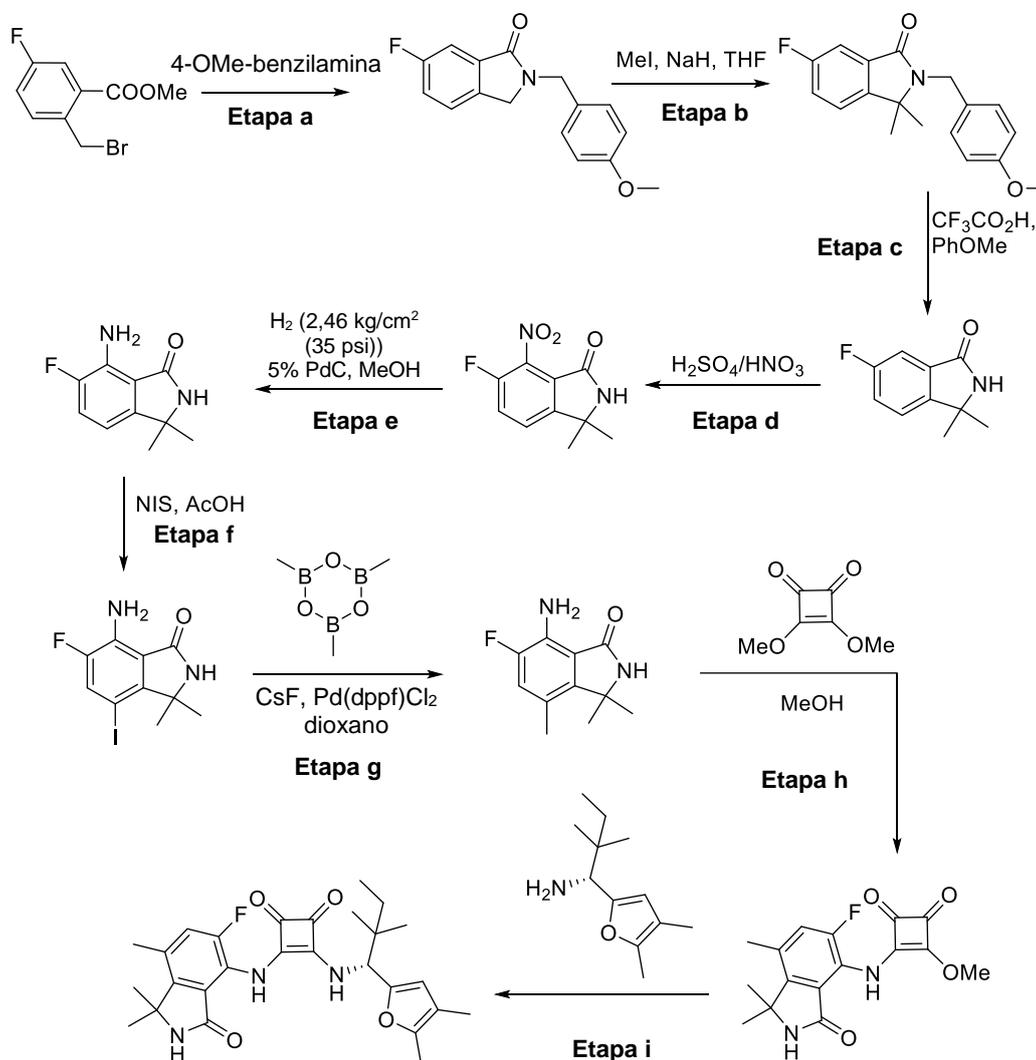
bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) (551 mg, 0,753 mmol). A mistura resultante foi agitada a 80 °C durante a noite. A reação foi em seguida dividida entre água (100 mL) e acetato de etila (100 mL), e a camada orgânica foi lavada com salmoura (80 mL) e em seguida seca em MgSO₄. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir um sólido marrom, que foi purificado por cromatografia em sílica-gel (0-80% de acetato de etila em hexanos) para produzir o produto. MS: (ES) *m/z* calculado para C₉H₉FN₂O[M+H]⁺ 181,1, encontrado 181,1

[00246] **Etapa c:** Uma mistura de 7-amino-6-fluoro-4-metilisoindolin-1-ona (200 mg, 1,11 mmol) e 3,4-dimetoxiciclobut-3-eno-1,2-diona (189,3 mg, 1,33 mmol) em metanol anidro (3 mL) foi agitada a 60 °C durante a noite e em seguida a 80 °C durante 5 h. A mistura de reação foi evaporada e purificada por cromatografia em sílica-gel (0-100% de acetato de etila em hexanos) para produzir o produto. MS: (ES) *m/z* calculado para C₁₄H₁₁FN₂O₄ [M+H]⁺ 291,1, encontrado 291,1

[00247] **Etapa d:** Metanol anidro (2 mL) foi adicionado a uma mistura de 3-((5-fluoro-7-metil-3-oxoisoindolin-4-il)amino)-4-metoxiciclobut-3-eno-1,2-diona (95 mg, 0,327 mmol) e (*R*)-2,2-dimetil-1-(5-metilfuran-2-il)propan-1-amina (55 mg, 0,329 mmol) e esta mistura foi agitada a 60 °C durante a noite. A reação foi permitida resfriar em temperatura ambiente, dissolvida em diclorometano mínimo, e adsorvida em sílica-gel. O produto foi purificado por cromatografia em sílica-gel (40% de acetato de etila em diclorometano) para produzir o produto. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,46 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,24 (d, *J* = 10,4 Hz, 1 H), 7,21 (d, *J* = 11,6 Hz, 1 H), 6,07 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 5,94 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 4,90 (s, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 2,15 (s, 3 H), 0,90 (s, 9 H). MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₃H₂₄FN₃O₄ [M-H]⁻ 426,2, encontrado 426,2.

Exemplo 11: (*R*)-3-((1-(4,5-dimetilfuran-2-il)-2,2-dimetilbutil)amino)-

4-((5-fluoro-1,1,7-trimetil-3-oxoisoindolin-4-il)amino)ciclobut-3-eno-1,2-diona



[00248] **Etapa a:** A um frasco com fundo redondo de 500 mL carregado com metil 2-(bromometil)-5-fluorobenzoato (25 g, 101 mmol) e THF (300 mL) a 0 °C foi lentamente adicionado 4-metoxibenzilamina (34,7 g, 253 mmol). A mistura foi permitida aquecer em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi vertida em um funil separador de 2L com acetato de etila (300 mL) e HCl (1 N aquosa, 200 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura (2 x 200 mL) e em seguida secada em MgSO_4 , filtrada, concentrada e purificada por cromatografia em sílica-gel (0-30% de acetato de etila em hexanos) para produzir 6-fluoro-2-(4-metoxibenzil)isoindolin-1-ona. MS: (ES) *m/z* calculado para

$C_{16}H_{14}FNO_2$ $[M+H]^+$ 272,1, encontrado 272,1.

[00249] **Etapa b:** A uma solução de 6-fluoro-2-(4-metoxibenzil)isoindolin-1-ona (10 g, 36,9 mmol) em THF (50 mL) foi adicionado NaH (7,4 g, 184,5 mmol) a 0 °C. A mistura resultante foi agitada sob nitrogênio durante 30 minutos. À mistura de reação foi adicionado iodeto de metila (31,4 g, 221,2 mmol) a 0 °C, em seguida esta foi aquecida a 70 °C durante a noite, permitida resfriar em temperatura ambiente, extinguida com água (40 mL), e extraída com acetato de etila (100 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura (100 mL) e secada em $MgSO_4$. O solvente foi concentrado para produzir o cru, que foi purificado por cromatografia em sílica-gel (0-80% de acetato de etila em hexanos) para produzir 6-fluoro-2-(4-metoxibenzil)-3,3-dimetilisoindolin-1-ona. MS: (ES) m/z calculado para $C_{18}H_{18}FNO_2$ $[M+H]^+$ 300,1, encontrado 300,1.

[00250] **Etapa c:** Uma solução de 6-fluoro-2-(4-metoxibenzil)-3,3-dimetilisoindolin-1-ona (5 g, 16,7 mmol) em TFA (25 mL) e anisol (5 mL) foi aquecida a 100 °C durante a noite. A mistura de reação foi vertida em gelo (20 g), neutralizada com $NaHCO_3$ aquoso saturado (50 mL) e extraída com acetato de etila (100 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura (100 mL) e em seguida secada em $MgSO_4$. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir o cru, que foi purificado por cromatografia em sílica-gel (0-100% de acetato de etila em hexanos) para produzir 6-fluoro-3,3-dimetilisoindolin-1-ona. MS: (ES) m/z calculado para $C_{10}H_{10}FNO$ $[M+H]^+$ 180,1, encontrado 180,1.

[00251] **Etapa d:** A uma suspensão a 0 °C de 6-fluoro-3,3-dimetilisoindolin-1-ona (3,1 g, 17,3 mmol) em H_2SO_4 concentrado (12 mL) foi adicionado ácido nítrico (1,34 mL) gota a gota ao mesmo tempo que mantendo a mistura de reação abaixo de 5 °C. Depois de adição, a mistura de reação foi lentamente permitida aquecer em tempe-

ratura ambiente durante a noite. Gelo (20 g) foi adicionado à mistura, e o sólido foi filtrado, em seguida lavado com MTBE (50 mL) e acetato de etila (50 mL) para produzir 6-fluoro-3,3-dimetil-7-nitroisindolin-1-ona. MS: (ES) m/z calculado para $C_{10}H_9FN_2O_3$ $[M+H]^+$ 225,1, encontrado 225,1.

[00252] **Etapa e:** Uma solução de 6-fluoro-3,3-dimetil-7-nitroisindolin-1-ona (2,0 g, 8,93 mmol) e Pd/C a 10% (50% úmido, 0,89 g, 0,45 mmol, 0,05 equiv) em MeOH (50 mL) foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio (2,46 kg/cm² (35 psi)) durante 2 horas. O sólido foi filtrado por meio de Celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir o cru que foi purificado por cromatografia em sílica-gel (100% de acetato de etila) para produzir 7-amino-6-fluoro-3,3-dimetilisindolin-1-ona. MS: (ES) m/z calculado para $C_{10}H_{11}FN_2O$ $[M+H]^+$ 195,1, encontrado 195,1.

[00253] **Etapa f:** 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 em temperatura ambiente foi adicionado N-iodossuccinimida (244 mg, 1,08 mmol) em porções em temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada em um banho de água durante 30 minutos, extinguida com água (1 mL) e extraída com acetato de etila (10 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura (10 mL) e em seguida secada em MgSO₄. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir o cru, que foi purificado por cromatografia em sílica-gel (0-60% de acetato de etila em hexanos) para produzir 7-amino-6-fluoro-4-iodo-3,3-dimetilisindolin-1-ona. MS: (ES) m/z calculado para $C_{10}H_{10}FIN_2O$ $[M+H]^+$ 321,0, encontrado 321,0.

[00254] **Etapa g:** 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 mmol), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (435 mg, 3,47 mmol) e [1,1'-

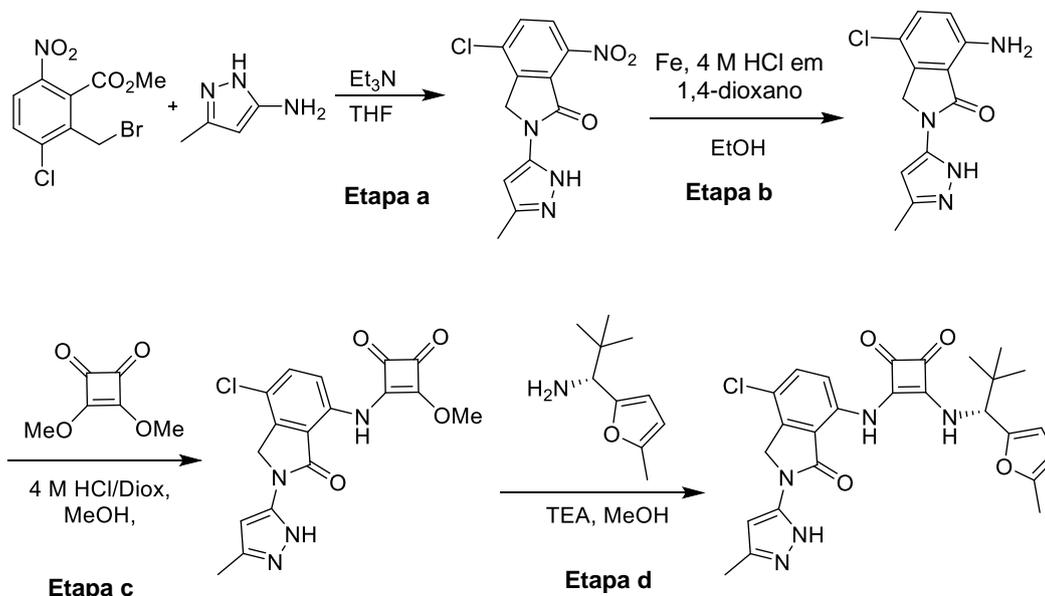
bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) (95 mg, 0,116 mmol). A mistura resultante foi agitada a 80 °C durante a noite, em seguida permitida resfriar em temperatura ambiente. A reação foi dividida entre água (20 mL) e acetato de etila (30 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura (20 mL) e em seguida secada em MgSO₄, filtrada e concentrada para produzir o cru, que foi purificado por cromatografia em sílica-gel (0-80% de acetato de etila em hexanos) para produzir 7-amino-6-fluoro-3,3,4-trimetilisoindolin-1-ona. MS: (ES) *m/z* calculado para C₁₁H₁₃FN₂O [M+H]⁺ 209,1, encontrado 209,1.

[00255] **Etapa h:** Uma mistura de 7-amino-6-fluoro-3,3,4-trimetilisoindolin-1-ona (129 mg, 0,62 mmol) e 3,4-dimetoxiciclobut-3-eno-1,2-diona (176,3 mg, 1,24 mmol) em metanol anidroso (2,5 mL) foi agitada a 60 °C durante a noite e em seguida a 80 °C durante 5 h. A mistura de reação foi concentrada, e o cru foi purificado por cromatografia em sílica-gel (0-100% de acetato de etila em hexanos) para produzir 3-((5-fluoro-1,1,7-trimetil-3-oxoisoindolin-4-il)amino)-4-metoxiciclobut-3-eno-1,2-diona. MS: (ES) *m/z* calculado para C₁₆H₁₅FN₂O₄ [M+H]⁺ 319,1, encontrado 319,1.

[00256] **Etapa i:** Metanol anidroso (2 mL) foi adicionado a uma mistura de 3-((5-fluoro-1,1,7-trimetil-3-oxoisoindolin-4-il)amino)-4-metoxiciclobut-3-eno-1,2-diona (22 mg, 0,07 mmol) e (R)-1-(4,5-dimetilfuran-2-il)-2,2-dimetilbutan-1-amina (15 mg, 0,077 mmol), e esta mistura foi agitada a 60 °C durante a noite. A reação foi permitida resfriar em temperatura ambiente, dissolvida em uma quantidade mínima de diclorometano, e adsorvida em sílica-gel. Esta foi purificada por cromatografia em sílica-gel (40% de acetato de etila em diclorometano) para produzir o composto título. ¹H RMN (400 MHz, Cd₃OD) δ 7,21 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 5,16 (d, *J* = 4,10 Hz, 1 H), 2,47 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 1,92 (s, 3 H), 1,60 (s, 6 H), 1,40 (q, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 1,03 (s, 3 H), 0,97 (s, 3 H), 0,91 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H). MS: (ES) *m/z* cal-

culado para $C_{27}H_{32}FN_3O_4$ $[M-H]^-$ 482,2, encontrado 482,2.

Exemplo 12: Síntese de (R)-3-((7-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-3-oxoisindolin-4-il)amino)-4-((2,2-dimetil-1-(5-metilfuran-2-il)propil)amino)ciclobut-3-eno-1,2-diona



[00257] **Etapa a:** A uma solução de metil 2-(bromometil)-3-cloro-6-nitrobenzoato (500 mg, 1,62 mmol) e 3-metil-1H-pirazol-5-amina (158 mg, 1,62 mmol) em tetra-hidrofurano anidroso (3 ml) foi adicionado trietilamina (0,5 ml, 3,56 mmol). A solução de reação resultante foi aquecida a 60 °C em um frasconete de reação de 40 mL fechado durante 1 h. Um sólido precipitou durante a reação. A reação foi em seguida resfriada em temperatura ambiente e filtrada. O sólido foi enxaguado com diclorometano para proporcionar o produto. MS: (ES) m/z calculado para $C_{12}H_9ClN_4O_3$ $[M+H]^+$ 293,0, encontrado 293,0.

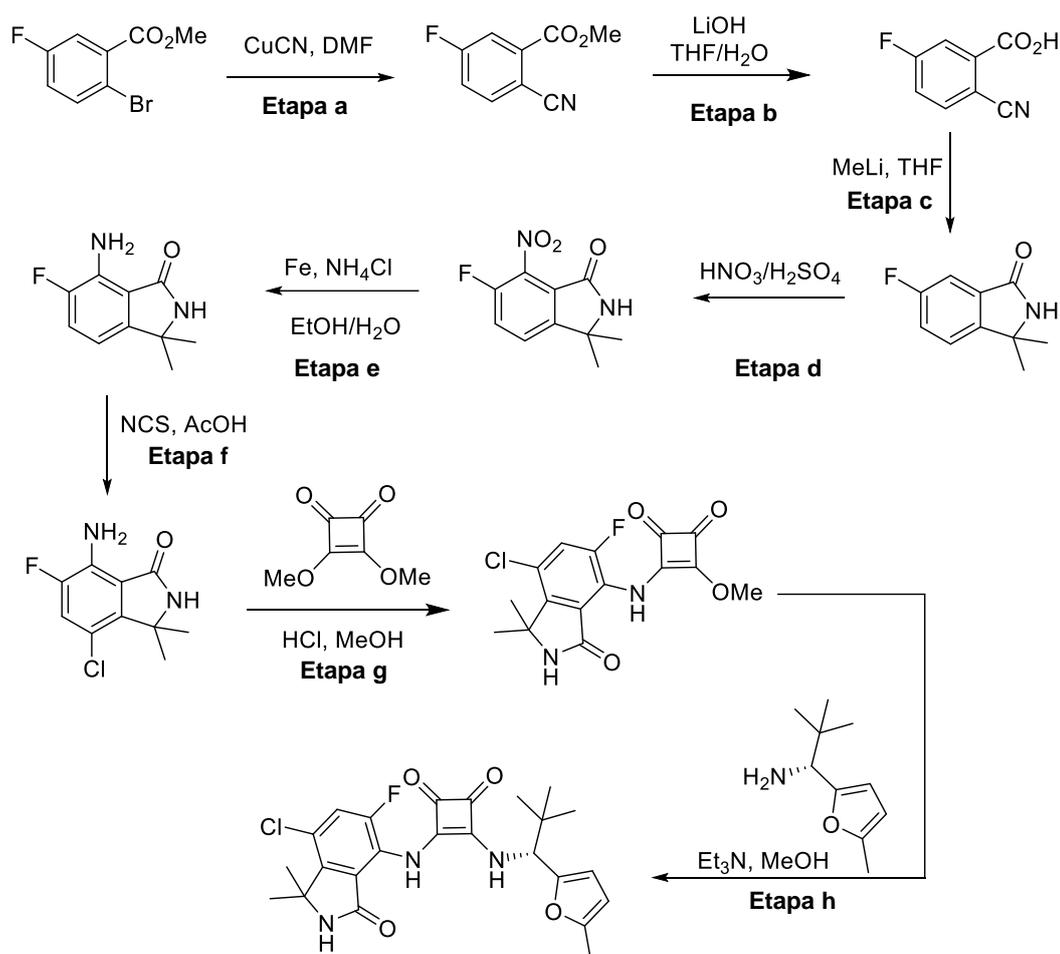
[00258] **Etapa b:** A uma mistura agitada de 4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-7-nitroisindolin-1-ona (266 mg, 0,91 mmol) em etanol em temperatura ambiente foi adicionado pó de ferro (203 mg, 3,60 mmol), seguido por HCl a 4 M em dioxano (0,91 ml, 3,64 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h, em seguida concentrada até a secura. O resíduo foi diluído com acetato de etila e neutralizado com solução de bicarbonato de sódio saturada e extraído

com acetato de etila (2 × 5 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas em vácuo. O cru foi purificado por cromatografia em sílica-gel (0-100% de acetato de etila em hexanos) para proporcionar o produto. MS: (ES) *m/z* calculado para C₁₂H₁₁ClN₄O [M+H]⁺ 263,0, encontrado 263,0.

[00259] **Etapa c:** A uma suspensão de 7-amino-4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-5-il)isoindolin-1-ona (200 mg, 0,76 mmol) e 3,4-dimetoxiciclobut-3-eno-1,2-diona (130 mg, 0,91 mmol) em metanol (1 ml) foi adicionado HCl a 4 M em dioxano (0,19 ml, 0,76 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 60 °C e agitada durante 1 hora. Em seguida, foi permitida resfriar em temperatura ambiente, filtrada e enxaguada com metanol para produzir o produto. MS: (ES) *m/z* calculado para C₁₇H₁₃ClN₄O₄ [M+H]⁺ 373,0, encontrado 373,0.

[00260] **Etapa d:** A uma suspensão de 3-((7-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-3-oxoisoindolin-4-il)amino)-4-metoxiciclobut-3-eno-1,2-diona (100 mg, 0,27 mmol) em metanol (1 ml) foi adicionado (*R*)-2,2-dimetil-1-(5-metilfuran-2-il)propan-1-amina (45 mg, 0,27 mmol) e trietilamina (0,04 ml, 0,27 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e em seguida diluída com diclorometano. O sólido foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado até a secura. Este foi purificado por cromatografia de fase reversa para proporcionar o produto. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,33 (s, 1 H), 10,00 (s, 1 H), 9,13 (d, *J* = 10 Hz, 1 H), 7,63 (d, *J* = 10 Hz, 1 H), 7,46 (d, *J* = 10 Hz, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 6,20 (d, *J* = 3,2 Hz, 1 H), 6,04 (d, *J* = 3,2 Hz, 1 H), 5,12 (d, *J* = 10 Hz, 1 H), 4,85 (s, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 0,97 (s, 9 H). MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₆H₂₆ClN₅O₄ [M-H]⁻ 506,1, encontrado 506,1.

Exemplo 13: Síntese de (*R*)-3-((7-cloro-5-fluoro-1,1-dimetil-3-oxoisoindolin-4-il)amino)-4-((2,2-dimetil-1-(5-metilfuran-2-il)propil)amino)ciclobut-3-eno-1,2-diona



[00261] **Etapa a:** Uma mistura de metil 2-bromo-5-fluorobenzoato (5,00 g, 21,5 mmol) e cianeto de cobre (2,12 g, 23,6 mmol) em DMF foi aquecida a 90 °C durante 1 dia, em seguida permitida resfriar em 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 aquoso sat. (50 mL). A camada orgânica foi secada em MgSO_4 , filtrada e concentrada em vácuo. Este produto foi usado na próxima etapa sem outra purificação. MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_9\text{H}_6\text{FNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 180,0, encontrado 180,0.

[00262] **Etapa b:** A uma solução agitada de metil 2-ciano-5-fluorobenzoato (3,85 g, 21,5 mmol) em tetra-hidrofurano (30 mL) e água (3 mL) a 0 °C foi adicionado monidrato de hidróxido de lítio (1,11 g, 26,5 mmol). A reação foi aquecida em rt e agitada durante 1 h. Em seguida, o solvente foi evaporado, e o resíduo foi diluído com água

(100 mL) e HCl a 2 M aquoso (20 mL). O sólido foi coletado por filtração e secado sob vácuo para produzir o produto desejado. MS: (ES) m/z calculado para $C_8H_4FNO_2$ $[M+H]^+$ 166,0, encontrado 166,0.

[00263] **Etapa c:** A uma solução agitada de ácido 2-ciano-5-fluorobenzoico (1,70 g, 10,3 mmol) em tetra-hidrofurano anidro (105 mL) a -78 °C foi adicionado uma solução a 1,6 M de metil lítio em éter (25,74 mL, 41,2 mmol) gota a gota. A mistura foi agitada a -78 °C durante 1 h e em seguida lentamente aquecida em rt, extinguida com cloreto de amônio aquoso saturado, e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi purificada por cromatografia em sílica-gel (0-100% de acetato de etila em hexanos) para produzir 6-fluoro-3,3-dimetilisindolin-1-ona. MS: (ES) m/z calculado para $C_{10}H_{10}FNO$ $[M+H]^+$ 180,0, encontrado 180,0.

[00264] **Etapa d:** Um frasconete de reação contendo 6-fluoro-3,3-dimetilisindolin-1-ona (620 mg, 3,46 mmol) em H_2SO_4 concentrado (1 mL) foi resfriado em um banho com gelo. Uma mistura de H_2SO_4 concentrado (1 mL) com 70% de HNO_3 (0,25 mL, 3,8 mmol) foi adicionada gota a gota, e a mistura de reação foi agitada a 0 °C durante 2 h, em seguida cuidadosamente extinguida com gelo e diluída a 10 mL com água fria. O sólido foi filtrado, lavado com água e secado sob vácuo para produzir 6-fluoro-3,3-dimetil-7-nitroisindolin-1-ona. MS: (ES) m/z calculado para $C_{10}H_9FN_2O_3$ $[M+H]^+$ 225,0, encontrado 225,0.

[00265] **Etapa e:** A uma solução de 6-fluoro-3,3-dimetil-7-nitroisindolin-1-ona (0,56 g, 2,50 mmol) em etanol (10 mL) e água (1 mL) em temperatura ambiente foi adicionado pó de ferro (0,58 g, 10,38 mmol) e cloreto de amônio (1,90 g, 34,6 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 90 °C e agitada durante 1 hora. Em seguida, a reação foi permitida resfriar em temperatura ambiente, filtrada por meio de Celite e enxaguada com metanol (20 mL). O filtrado foi concentrado até a secura, e o resíduo foi diluído com acetato de etila, em seguida lavada

com água e salmoura. As camadas orgânicas combinadas foram secadas (Na_2SO_4), filtradas, concentradas em vácuo e purificadas por cromatografia em sílica-gel (0-100% de acetato de etila em hexanos) para fornecer 7-amino-6-fluoro-3,3-dimetilisoindolin-1-ona. MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 195,0, encontrado 195,0.

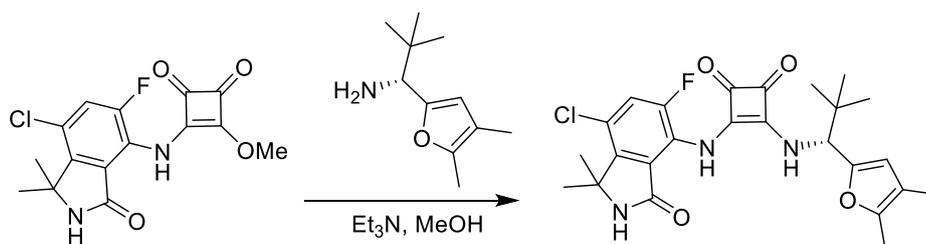
[00266] **Etapa f:** A uma solução de 7-amino-6-fluoro-3,3-dimetilisoindolin-1-ona (116 mg, 0,59 mmol) em ácido acético (1 mL) em temperatura ambiente foi adicionado N-clorossuccinimida (80 mg, 0,59 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 45 °C e agitada durante a noite. Em seguida, foi permitida resfriar em temperatura ambiente, diluída com acetato de etila e lavada com água e salmoura. As camadas orgânicas combinadas foram secadas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas em vácuo. O cru foi purificado por cromatografia em sílica-gel (0-30% de acetato de etila em hexanos) para fornecer 7-amino-4-cloro-6-fluoro-3,3-dimetilisoindolin-1-ona. MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClFN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 229,0, encontrado 229,0.

[00267] **Etapa g:** A uma suspensão de 7-amino-4-cloro-6-fluoro-3,3-dimetilisoindolin-1-ona (73 mg, 0,32 mmol) e 3,4-dimetoxiciclobut-3-eno-1,2-diona (54 mg, 0,38 mmol) em metanol (3 mL) foi adicionado HCl a 4 M em dioxano (0,08 mL, 0,32 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 60 °C e agitada durante 1 hora. Em seguida, foi permitida resfriar em temperatura ambiente e diluída com diclorometano (2 ml) para gerar uma solução clara. Esta solução foi concentrada em vácuo. O cru foi purificado por cromatografia em sílica-gel (0-10% de metanol em diclorometano) para fornecer o produto desejado. MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClFN}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 338,0, encontrado 338,0.

[00268] **Etapa h:** A uma suspensão de 3-((7-cloro-5-fluoro-1,1-dimetil-3-oxoisoindolin-4-il)amino)-4-metoxiciclobut-3-eno-1,2-diona (71 mg, 0,21 mmol) em metanol (2 mL) foi adicionado (*R*)-2,2-dimetil-1-(5-metilfuran-2-il)propan-1-amina (35 mg, 0,21 mmol) e trietilamina

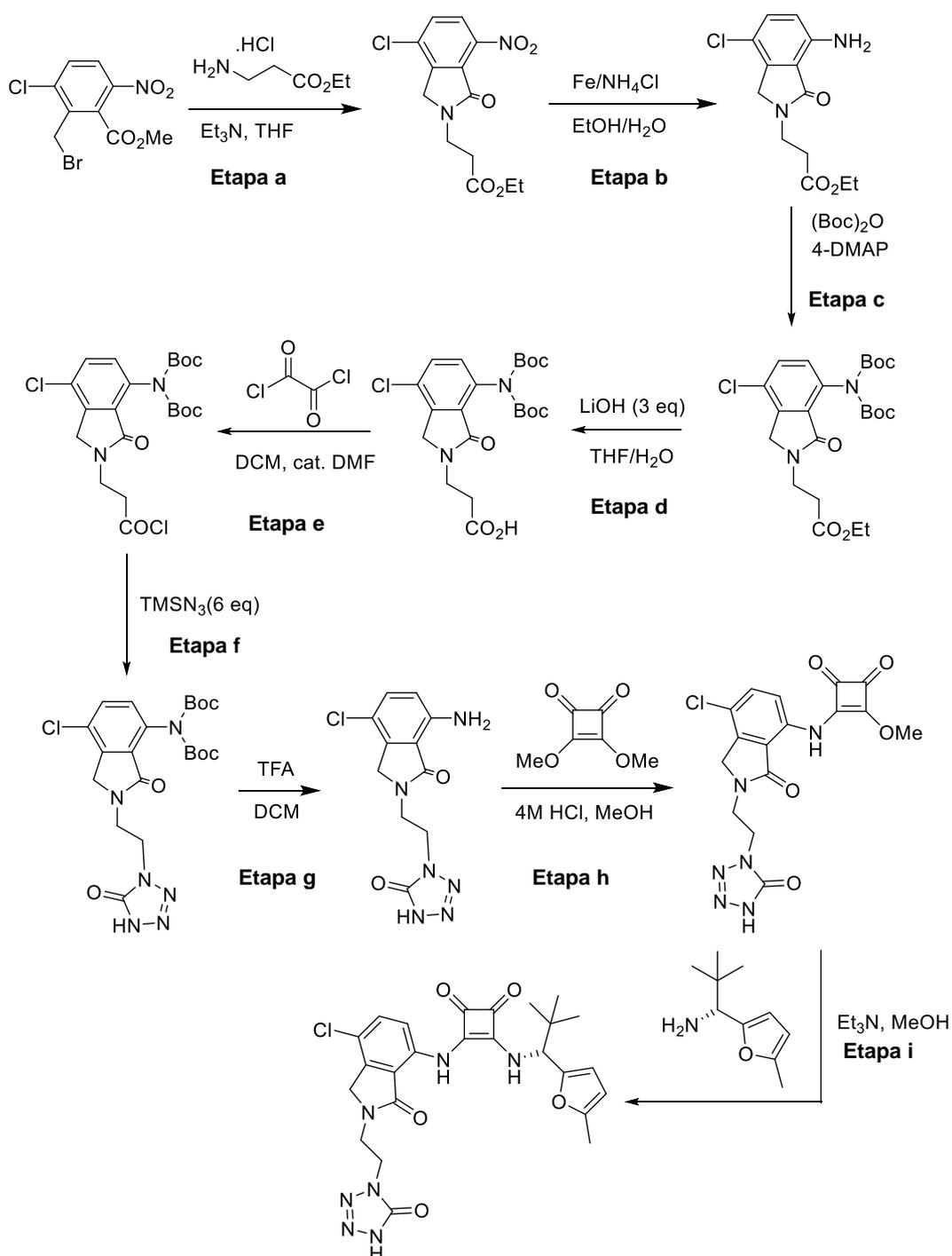
(0,03 mL, 0,21 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e em seguida diluída com diclorometano. Esta foi em seguida purificada por cromatografia em sílica-gel (0-10% de metanol em diclorometano) para proporcionar o composto título. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,61 (s, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 8,40 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 7,62 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 6,10 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 5,95 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 4,92 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 2,19 (s, 3 H), 1,46 (s, 6 H), 0,87 (s, 9 H). MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClFN}_3\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 472,0, encontrado 472,0.

Exemplo 14: Síntese de 3-[(7-cloro-5-fluoro-1,1-dimetil-3-oxoisoindolin-4-il)amino]-4-[[1-(4,5-dimetil-2-furil)-2,2-dimetilpropil]amino]ciclobut-3-eno-1,2-diona



[00269] A uma suspensão de 3-((7-cloro-5-fluoro-1,1-dimetil-3-oxoisoindolin-4-il)amino)-4-metoxiciclobut-3-eno-1,2-diona (15 mg, 0,04 mmol) em metanol (2 ml) foi adicionado (*R*)-1-(4,5-dimetilfuran-2-il)-2,2-dimetilpropan-1-amina (11 mg, 0,05 mmol) e trietilamina (0,01 ml, 0,05 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e concentrada até a secura. O cru foi purificado por cromatografia de fase reversa para proporcionar o produto. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,68 (s, 1 H), 9,06 (s, 1 H), 8,44 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 7,70 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 4,94 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 2,17 (s, 3 H), 1,87 (s, 3 H), 1,54 (s, 6 H), 0,94 (s, 9 H). MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClFN}_3\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 486,0, encontrado 486,0.

Exemplo 15: Síntese de 3-[[7-cloro-3-oxo-2-[2-(5-oxo-1H-tetrazol-4-il)etil]isoindolin-4-il]amino]-4-[[1-(2,2-dimetil-1-(5-metil-2-furil)propil]amino]ciclobut-3-eno-1,2-diona



[00270] **Etapa a:** A uma mistura de metil 2-(bromometil)-3-cloro-6-nitrobenzoato (10,0 g, 32,4 mmol) e sal de cloridrato de etil 3-aminopropanoato (5,5 g, 35,6 mmol) em tetra-hidrofurano (120 ml) foi adicionado trietilamina (10 ml, 71,3 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi em seguida diluída com acetato de etila e lavada com água e salmoura. As ca-

camadas orgânicas combinadas foram secadas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas em vácuo para produzir o produto, que foi usado sem outra purificação. MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 313,0, encontrado 313,0.

[00271] **Etapa b:** A uma solução de etil 3-(4-cloro-7-nitro-1-oxoindolin-2-il)propanoato (10,1 g, 32,4 mmol) em etanol (90 ml) e água (10 ml) em temperatura ambiente foi adicionado pó de ferro (6,0 g, 97,2 mmol) e cloreto de amônio (9,0 g, 162 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 90 °C e agitada durante 1 hora. Foi em seguida permitida resfriar em temperatura ambiente, filtrada por meio de Celite e enxaguada com metanol (120 ml). O filtrado foi concentrado até a secar, e o resíduo foi diluído com acetato de etila, lavado com água, e em seguida lavado com salmoura. As camadas orgânicas combinadas foram secadas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas em vácuo para produzir o produto, que foi usado sem outra purificação. MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 283,0, encontrado 283,0.

[00272] **Etapa c:** A uma solução de etil 3-(7-amino-4-cloro-1-oxoindolin-2-il)propanoato (6,60 g, 23,2 mmol) em tetra-hidrofuran(40 ml) em temperatura ambiente foi adicionado di terc-butil dicarbonato (12,67 g, 58,0 mmol) e 4-di(metilamino)piridina (142 mg, 1,16 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 100 °C e agitada durante a noite. Foi em seguida permitida resfriar em temperatura ambiente, diluída com NaHCO_3 aquoso saturado (100 ml) e agitada durante 20 min. A mistura de reação foi em seguida diluída com acetato de etila e lavada com água, em seguida salmoura. As camadas orgânicas combinadas foram secadas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas em vácuo. O produto cru foi purificado por cromatografia em sílica-gel (0-40% de acetato de etila em hexanos) para fornecer o produto. MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 505,0, encontrado 505,0.

[00273] **Etapa d:** A uma solução de etil 3-[7-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-4-cloro-1-oxo-isoindolin-2-il]propanoato (7,43 g, 15,4 mmol) em tetra-hidrofurano (40 ml), metanol (4 ml) e água (4 ml) em temperatura ambiente foi adicionado monoidrato de hidróxido de lítio (1,9 g, 46,2 mmol). A mistura de reação foi agitada durante a noite, em seguida concentrado até a secura, e o resíduo foi acidificado com HCl a 1 M em pH = 4. A mistura foi em seguida extraída com acetato de etila e lavada com água e salmoura. As camadas orgânicas combinadas foram secadas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas em vácuo para produzir o produto, que foi usado sem outra purificação. MS: (ES) *m/z* calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 455,0, encontrado 455,0.

[00274] **Etapa e:** A uma suspensão de ácido 3-[7-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-4-cloro-1-oxo-isoindolin-2-il]propanoico (4,66g, 10,2 mmol) em diclorometano (40 ml) a 0 °C foi adicionado cloreto de oxalila (1,3 ml, 15,4 mmol) gota a gota. Depois de adição, duas gotas de DMF foram adicionadas. A mistura de reação foi agitada a 0 °C durante 10 min, em seguida permitida aquecer em temperatura ambiente durante 3 h. A solução resultante foi concentrada até a secura. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (40 ml) e concentrado até a secura mais uma vez para remover cloreto de oxalila em excesso. O cru foi usado na próxima etapa sem outra purificação.

[00275] **Etapa f:** Azidotrimetilsilano foi adicionado em uma porção ao cloreto ácido acima em temperatura ambiente ao mesmo tempo que sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi aquecida a 100 °C durante 2 h e em seguida permitida resfriar em temperatura ambiente. A mistura foi em seguida concentrada até a secura para remover azidotrimetilsilano em excesso. O cru foi diluído com acetato de etila e acidificado em pH = 3 com HCl a 1 M aquoso. A camada orgânica foi lavada com água, em seguida salmoura. As camadas orgânicas combinadas foram secadas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas em vácuo.

O produto cru foi purificado por cromatografia em sílica-gel (0-100% de acetato de etila em hexanos) para fornecer o produto. MS: (ES) m/z calculado para $C_{21}H_{27}ClN_6O_6$ $[M+Na]^+$ 517,0, encontrado 517,0.

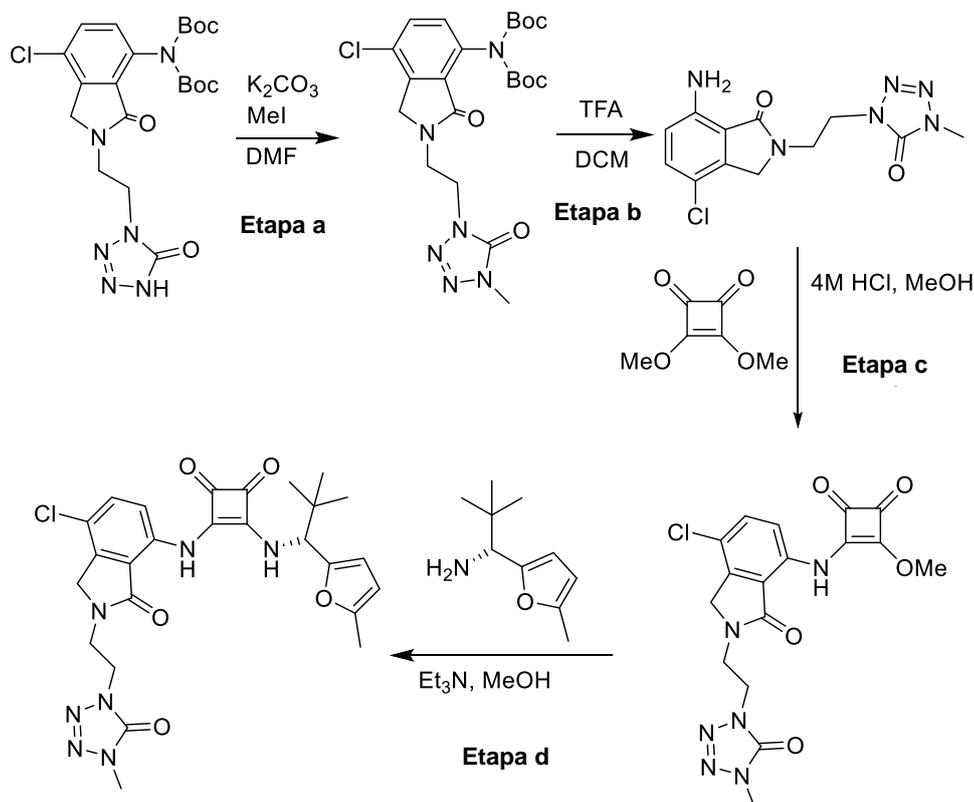
[00276] **Etapa g:** A uma solução de terc-butil *N*-terc-butoxicarbonil-*N*-[7-cloro-3-oxo-2-[2-(5-oxo-1H-tetrazol-4-il)etil]isoindolin-4-il]carbamato (135 mg, 0,27 mmol) em diclorometano (1 ml) foi adicionado ácido trifluoroacético (0,25 ml) em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h, e em seguida neutralizada com $NaHCO_3$ aquoso saturado. A mistura foi extraída com diclorometano, em seguida a camada orgânica foi lavada com água e salmoura. As camadas orgânicas combinadas foram secadas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas em vácuo. O produto cru foi purificado por cromatografia em sílica-gel (0-100% de acetato de etila em hexanos) para fornecer o produto. MS: (ES) m/z calculado para $C_{11}H_{11}ClN_6O_2$ $[M+H]^+$ 295,0, encontrado 295,0.

[00277] **Etapa h:** A uma suspensão de 7-amino-4-cloro-2-(2-(5-oxo-4,5-di-hidro-1H-tetrazol-1-il)etil)isoindolin-1-ona (60 mg, 0,21 mmol) e 3,4-dimetoxiciclobut-3-eno-1,2-diona (44 mg, 0,31 mmol) em metanol (1 ml) foi adicionado HCl a 4 M em dioxano (0,05 ml, 0,21 mmol). A solução clara resultante foi aquecida a 60 °C e agitada durante 1 hora, e durante este tempo um sólido precipitou. A mistura de reação foi permitida resfriar em temperatura ambiente, e o sólido foi filtrado e enxaguado com acetato de etila (2 ml) para fornecer o produto. MS: (ES) m/z calculado para $C_{16}H_{13}ClN_6O_5$ $[M-H]^-$ 403,0, encontrado 403,0.

[00278] **Etapa i:** A uma suspensão de 3-((7-cloro-3-oxo-2-(2-(5-oxo-4,5-di-hidro-1H-tetrazol-1-il)etil)isoindolin-4-il)amino)-4-metoxiciclobut-3-eno-1,2-diona (40 mg, 0,10 mmol) em metanol (2 ml) foi adicionado (*R*)-2,2-dimetil-1-(5-metilfuran-2-il)propan-1-amina (20 mg, 0,12 mmol) e uma gota de trietilamina. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, e em seguida concentrada até a secura. O cru foi

purificado por cromatografia em sílica-gel (0-100% de acetato de etila em hexanos) para proporcionar o produto. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,84 (s, 1 H), 9,11 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 7,58 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7,42 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 6,18 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,03 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 5,10 (d, $J = 10,4$ Hz, 1 H), 4,54 (s, 2 H), 4,22 (t, $J = 5,6, 5,6$ Hz, 2 H), 3,85 (t, $J = 5,6, 5,6$ Hz, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 0,95 (s, 9 H). MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClN}_7\text{O}_5$ $[\text{M-H}]^-$ 538,0, encontrado 538,0.

Exemplo 16: Síntese de (R)-3-((7-cloro-2-(2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)etil)-3-oxoisoindolin-4-il)amino)-4-((2,2-dimetil-1-(5-metilfuran-2-il)propil)amino)ciclobut-3-eno-1,2-diona



[00279] **Etapa a:** A uma solução de terc-butil *N*-terc-butoxicarbonil-*N*-[7-cloro-3-oxo-2-[2-(5-oxo-1H-tetrazol-4-il)etil]isoindolin-4-il] (100 mg, 0,20 mmol) em DMF (1 ml) foi adicionado carbonato de potássio (70 mg, 0,51 mmol) e iodometano em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h e em seguida extinguida com água. O sólido precipitou e foi filtrado, e em seguida enxaguado com água e hexano. O sólido coletado foi secado sob vá-

cuo para fornecer o produto. MS: (ES) m/z calculado para $C_{22}H_{29}ClN_6O_6$ $[M+H]^+$ 509,0, encontrado 509,0.

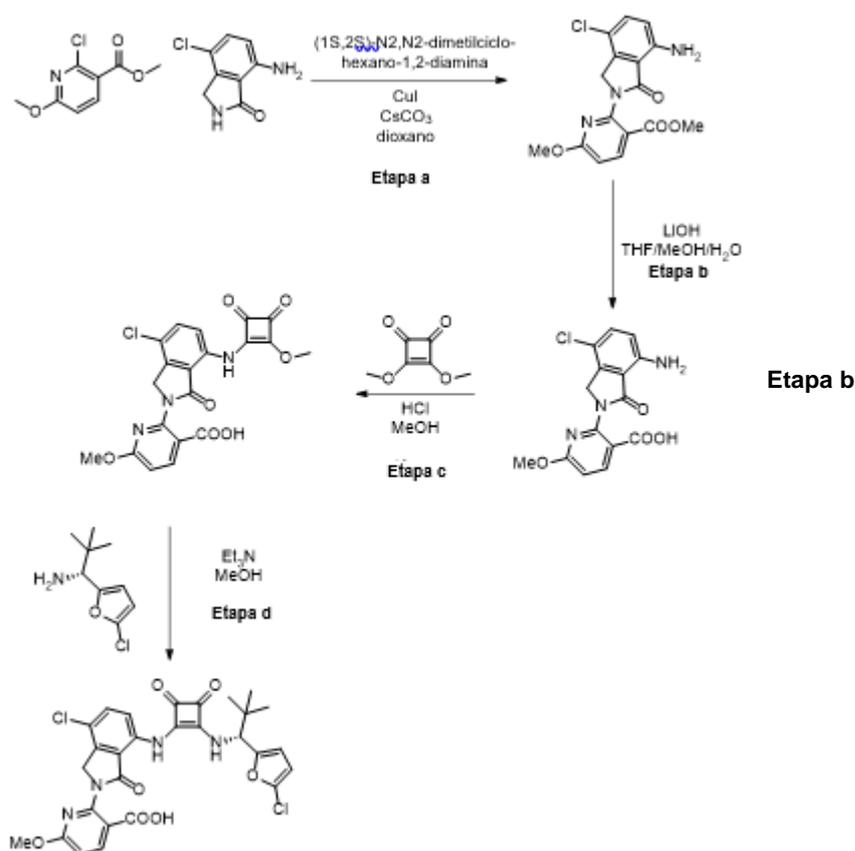
[00280] **Etapa b:** A uma solução de *tert*-butil *N*-*tert*-butoxicarbonil-N-[7-cloro-2-[2-(4-metil-5-oxo-tetrazol-1-il)etil]-3-oxo-isoindolin-4-il]carbamato (80 mg, 0,16 mmol) em diclorometano (1 ml) foi adicionado ácido trifluoroacético (0,25 mL) em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h, e em seguida neutralizada com $NaHCO_3$ aquoso saturado. A mistura foi extraída com diclorometano, e a camada orgânica foi lavada com água e em seguida salmoura. As camadas orgânicas combinadas foram secadas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas em vácuo. O cru foi purificado por cromatografia em sílica-gel (0-100% de acetato de etila em hexanos) para fornecer o produto. MS: (ES) m/z calculado para $C_{12}H_{13}ClN_6O_2$ $[M+H]^+$ 309,0, encontrado 309,0.

[00281] **Etapa c:** A uma suspensão de 7-amino-4-cloro-2-(2-(4-metil-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-tetrazol-1-il)etil)isoindolin-1-ona (31 mg, 0,10 mmol) e 3,4-dimetoxiciclobut-3-eno-1,2-diona (21 mg, 0,15 mmol) em metanol (1 ml) foi adicionado HCl a 4 M em dioxano (0,025 ml, 0,10 mmol). A solução clara resultante foi aquecida a 60 °C e agitada durante 1 hora. A mistura de reação foi permitida resfriar em temperatura ambiente, e o sólido precipitado foi filtrado e em seguida enxaguado com acetato de etila (2 ml) para fornecer o produto. MS: (ES) m/z calculado para $C_{17}H_{15}ClN_6O_5$ $[M-H]^-$ 417,0, encontrado 417,0.

[00282] **Etapa d:** A uma suspensão de 3-((7-cloro-2-(2-(4-metil-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-tetrazol-1-il)etil)-3-oxoisoindolin-4-il)amino)-4-metoxiciclobut-3-eno-1,2-diona (32 mg, 0,076 mmol) em metanol (2 ml) foi adicionado (*R*)-2,2-dimetil-1-(5-metilfuran-2-il)propan-1-amina (15 mg, 0,09 mmol) e uma gota de trietilamina. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e concentrada até a *secura*. O cru foi purificado por cromatografia em sílica-gel (0-100% de acetato de

etila em hexanos) para proporcionar o produto. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,85 (s, 1 H), 9,10 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 7,59 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,44 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 6,18 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 6,03 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 5,10 (d, $J = 10,4$ Hz, 1 H), 4,54 (s, 2 H), 4,22 (t, $J = 5,6, 5,6$ Hz, 2 H), 3,86 (t, $J = 5,6, 5,6$ Hz, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 0,95 (s, 9 H). MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClN}_7\text{O}_5$ $[\text{M-H}]^-$ 552,0, encontrado 552,0.

Exemplo 17: Síntese de ácido 2-[4-cloro-7-[[2-[[[(1R)-1-(5-cloro-2-furil)-2,2-dimetil-propil]amino]-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il]amino]-1-oxo-isoindolin-2-il]-6-metóxi-piridina-3-carboxílico



[00283] **Etapa a:** A um frascote de reação contendo 7-amino-4-cloro-isoindolin-1-ona (365 mg, 2,0 mmol) em dioxano (2,0 mL) foi adicionado 2-cloro-6-metoxinicotinato de metila (603 mg, 3,0 mmol), carbonato de céσιο (1,3 g, 4,0 mmol), iodeto de cobre (152 mg, 80 mmol) e (1S,2S)-N1,N2-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (227 mg, 1,6 mmol). A mistura foi purgada com nitrogênio, em seguida aquecida a 110 °C. A reação foi agi-

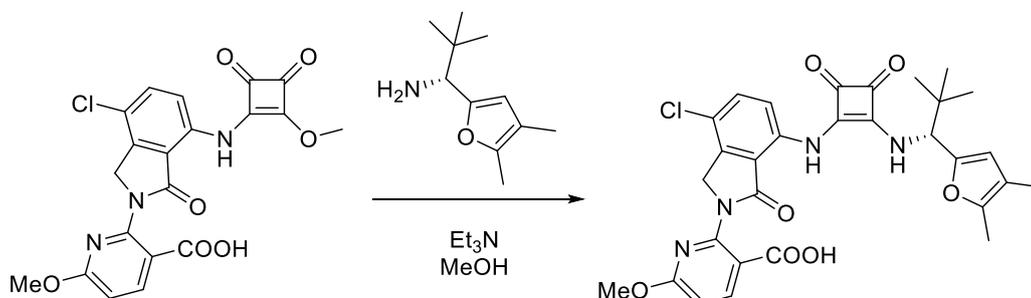
tada a 110 °C e monitorada por LC-MS. Depois da conclusão, a reação foi permitida resfriar e foi em seguida filtrada por meio de Celite e enxaguada com acetato de etila. O cru foi purificado por cromatografia em sílica-gel (0-50% de acetato de etila/hexano) para produzir o produto.

[00284] **Etapa b:** A uma solução de metil 2-(7-amino-4-cloro-1-oxoisoindolin-2-il)-6-metóxi-piridina-3-carboxilato (440 mg, 1,27 mmol) em tetra-hidrofurano (5,0 mL), metanol (0,5 mL) e água (0,5 mL) foi adicionado hidróxido de lítio (533 mg, 12,7 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente. Após a conclusão, a reação foi acidificada em pH 5-7 usando HCl a 1N aquoso e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada em vácuo para produzir o produto.

[00285] **Etapa c:** Uma mistura de ácido 2-(7-amino-4-cloro-1-oxoisoindolin-2-il)-6-metóxi-piridina-3-carboxílico (334 mg, 1,00 mmol) e 3,4-dimetoxiciclobut-3-eno-1,2-diona (156 mg, 1,10 mmol) em metanol anidroso (5 mL) foi agitada a 60 °C durante 3 h. A mistura de reação foi em seguida filtrada, e o sólidos foram lavados com acetato de etila, em seguida secados para produzir o produto.

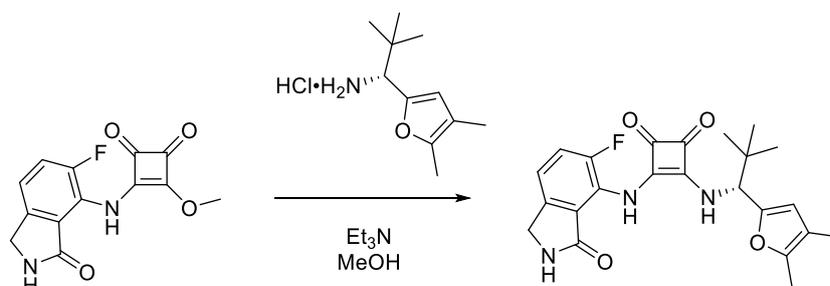
[00286] **Etapa d:** Et_3N (0,08 mL, 0,6 mmol) foi adicionado a uma mistura de ácido 2-[4-cloro-7-[(2-metóxi-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il)amino]-1-oxo-isoindolin-2-il]-6-metóxi-piridina-3-carboxílico (97 mg, 0,22 mmol) e (1*R*)-1-(5-cloro-2-furil)-2,2-dimetil-propan-1-amina (45 mg, 0,24 mmol) em MeOH (3,0 mL). A reação foi agitada a 60 °C durante 4 h, e em seguida concentrada. O cru resultante foi purificado por cromatografia de fase reversa (MeCN:H₂O com 0,1% de TFA como eluente) para produzir o produto. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,20 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,94 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 7,62 (d, *J* = 8,8, 1 H), 6,81 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 6,25 (d, *J* = 3,5 Hz, 1 H), 5,28 (s, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 1,06 (s, 9H). MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₈H₂₃Cl₂N₄O₇ [M-H]⁻ 597,1, encontrado 597,1.

Exemplo 18: Síntese de ácido 2-[4-cloro-7-[[2-[[[(1R)-1-(4,5-dimetil-2-furil)-2,2-dimetil-propil]amino]-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il]amino]-1-oxo-isoindolin-2-il]-6-metóxi-piridina-3-carboxílico



[00287] Et₃N (0,08 mL, 0,6 mmol) foi adicionado a uma mistura de ácido 2-[4-cloro-7-[(2-metóxi-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il)amino]-1-oxo-isoindolin-2-il]-6-metóxi-piridina-3-carboxílico (90 mg, 0,15 mmol) e cloreto de (1R)-1-(4,5-dimetil-2-furil)-2,2-dimetil-propan-1-amina (45 mg, 0,23 mmol) em MeOH (3,0 mL). A reação foi agitada a 60 °C durante 4 h, em seguida concentrada. O cru resultante foi purificado por cromatografia de fase reversa (MeCN:H₂O com 0,1% de TFA como eluente) para produzir o produto. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,19 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,92 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 7,61 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 6,80 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 6,06 (s, 1 H), 5,24 - 5,09 (m, 3 H), 4,02 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 1,91 (s, 3 H), 1,04 (s, 9H). MS: (ES) *m/z* calculado para C₃₀H₂₈ClN₄O₇ [M-H]⁻ 591,2, encontrado 591,1.

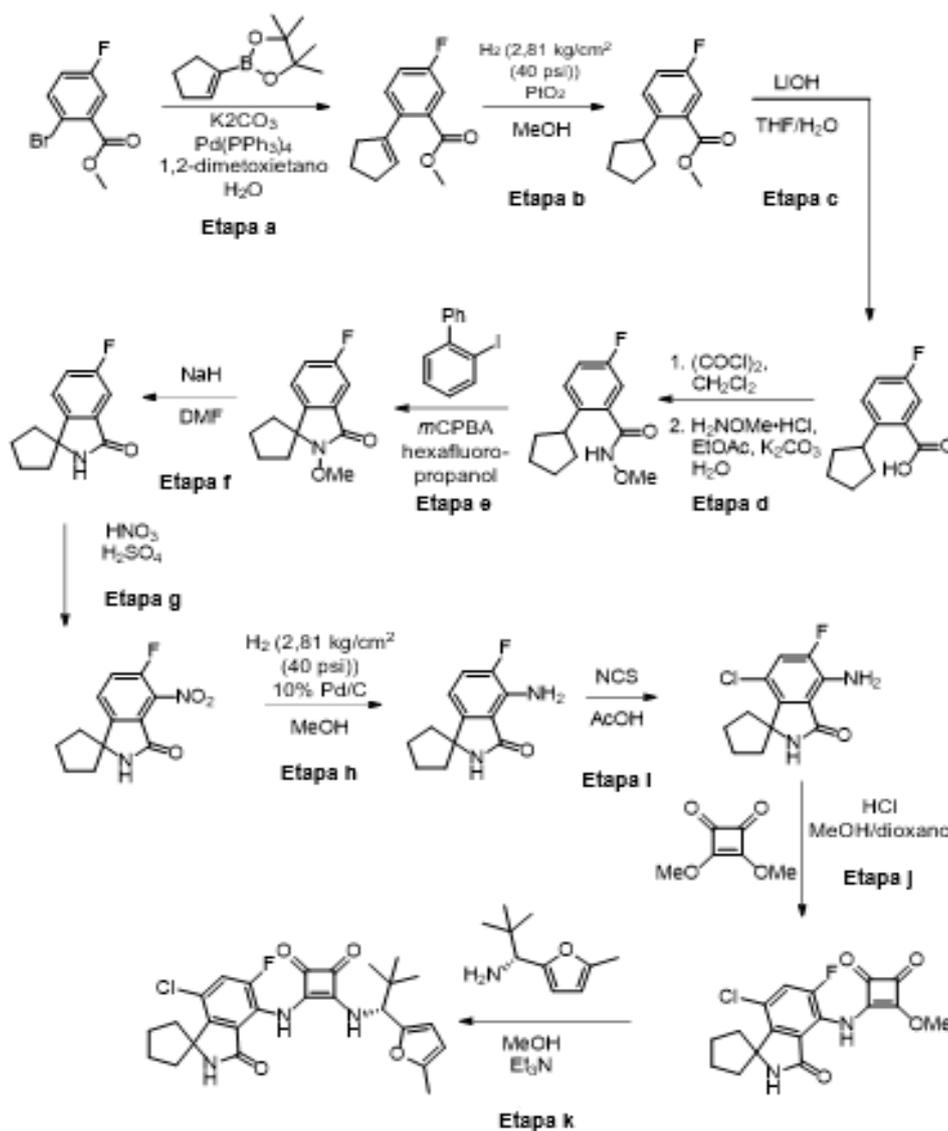
Exemplo 19: Síntese de 3-[[[(1R)-1-(4,5-dimetil-2-furil)-2,2-dimetil-propil]amino]-4-[(5-fluoro-3-oxo-isoindolin-4-il)amino]ciclobut-3-eno-1,2-diona



[00288] Et₃N (0,08 mL, 0,6 mmol) foi adicionado a uma mistura de 3-[(5-fluoro-3-oxo-isoindolin-4-il)amino]-4-metóxi-ciclobut-3-eno-1,2-diona

(81 mg, 0,30 mmol) e cloridrato de (1*R*)-2,2-dimetil-1-(5-metil-2-furil)butan-1-amina (72 mg, 0,33 mmol) em MeOH (3,0 mL). A reação foi agitada a 60 °C durante 4 h. A reação foi concentrada e em seguida purificada por cromatografia de fase reversa (MeCN:H₂O com 0,1% de TFA como eluente) para produzir o produto. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,64 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,39 (d, *J* = 10,2 Hz, 1 H), 7,47 (dd, *J* = 11,2, 8,2 Hz, 1 H), 7,33 (dd, *J* = 8,3, 3,8 Hz, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 4,97 (d, *J* = 10,2 Hz, 1 H), 4,32 (s, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 1,87 (s, 3 H), 0,95 (s, 9H).

Exemplo 20: Síntese de 3-[(7'-cloro-5'-fluoro-3'-oxo-espiro[ciclopentano-1,1'-isoindolina]-4'-il)amino]-4-[[1*R*)-2,2-dimetil-1-(5-metil-2-furil)propil]amino]ciclobut-3-eno-1,2-diona



[00289] **Etapa a:** Uma mistura de metil 2-bromo-5-fluorobenzoato (2,5 g, 10,8 mmol), 2-ciclopentenil-4, 4, 5, 5-tetrametil-1, 3, 2-dioxaborolano (2,3 g, 11,9 mmol), e K_2CO_3 (3,7 g, 27,0 mmol) em 1, 2-dimetoxietano (27 mL) e H_2O (3,0 mL) foi purgada com N_2 durante 2 minutos. $Pd(PPh_3)_4$ (0,62 g, 0,54 mmol) foi em seguida adicionado em temperatura ambiente. A mistura resultante foi aquecida a 95 °C durante 14 h, e depois da conclusão da reação, a mistura foi permitida resfriar em temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (100 mL), e a camada orgânica foi lavada com H_2O seguido por salmoura, em seguida secada em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O composto cru foi purificado por cromatografia em sílica-gel (0-20%etil acetato em hexanos) para produzir metil 2-ciclopentenil-5-fluorobenzoato.

[00290] **Etapa b:** A uma solução de metil 2-ciclopentenil-5-fluorobenzoato (2,2 g, 10,0 mmol) em MeOH (25 mL) foi adicionado PtO_2 (448 mg, 2,0 mmol). Este foi agitada sob H_2 (2,81 kg/cm² (40 psi)) durante 3 h. A mistura foi filtrada por meio de celite e lavada com MeOH (40 mL), e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O produto cru foi usado diretamente na próxima etapa sem outra purificação.

[00291] **Etapa c:** A uma solução agitada de metil 2-ciclopentil-5-fluorobenzoato (2,0 g, 14,9 mmol) em THF/ H_2O (20:6 mL) em temperatura ambiente foi adicionado $LiOH \cdot 2H_2O$ (1,89 g, 61,0 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 16 h. Depois da conclusão, a reação foi extinguida com HCl aquoso a 2N (4 mL) para ajustar em pH = 7. A solução aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 75 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em Na_2SO_4 , filtradas e concentradas. O produto cru foi usado diretamente na próxima etapa sem outra purificação. MS: (ES) m/z calculado para $C_{12}H_{13}FO_2$ $[M+H]^+$ 209,1, encontrado 209,1.

[00292] **Etapa d:** A uma solução agitada de ácido 2-ciclopentil-5-

fluorobenzoico (3,0 g, 14,4 mmol) em diclorometano (30 mL) a 0 °C foi adicionado DMF (2 gotas). Cloreto de oxalila (2,27 g, 18,0 mmol) foi em seguida adicionado gota a gota durante 5 minutos, e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. Depois da conclusão da reação, o solvente foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo foi secado sob vácuo durante 2 h para produzir cloreto de 2-ciclopentil-5-fluorobenzoíla.

[00293] O cloreto de 2-ciclopentil-5-fluorobenzoíla acima obtido (3,0 g, 13,2 mmol) em 5 ml de EtOAc foi adicionado a uma solução fria de cloridrato de O-metil-hidroxilamina (1,32 g, 15,8 mmol) e K₂CO₃ (3,6 g, 26,4 mmol) em EtOAc e H₂O (32:10 mL) a 0 °C. A mistura de reação foi em seguida agitada em temperatura ambiente durante 14 h. Depois da conclusão da reação, a mistura foi extraída com acetato de etila (2x50 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de salmoura, secadas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O composto cru foi purificado por cromatografia em sílica-gel (10-40% de acetato de etila em hexanos) para produzir 2-ciclopentil-5-fluoro-*N*-metoxibenzamida. MS: (ES) *m/z* calculado para C₁₃H₁₆FNO₂ [M + H]⁺ 238,2, encontrado 238,1.

[00294] **Etapa e:** A uma mistura de 2-ciclopentil-5-fluoro-*N*-metoxibenzamida (2,0 g, 8,4 mmol) e *m*CPBA (2,16 g, 12,6 mmol) em hexafluoropropanol (3,5 mL) foi adicionado 2-iodobifenila (468 mg, 1,68 mmol) em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Depois da conclusão, a mistura de reação foi extinguida com NaHCO₃ aquoso saturado e diluída com acetato de etila (100 mL). A camada orgânica foi lavada com H₂O, em seguida solução de salmoura, secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O composto cru foi purificado por cromatografia em sílica-gel (10-60% de acetato de etila em hexanos) para produzir 5'-fluoro-2'-metoxiespiro[ciclopentano-1,1'-isoindolin]-3'-ona. MS: (ES) *m/z* calcu-

lado para $C_{13}H_{14}FNO_2$ $[M + H]^+$ 236,1, encontrado 236,0.

[00295] **Etapa f:** A uma solução agitada de 5'-fluoro-2'-metoxiespiro-[ciclopentano-1,1'-isoindolin]-3'-ona (0,95 g, 4,04 mmol), em DMF (3,5 mL) foi adicionado NaH a 60% (185 mg, 8,08 mmol) em temperatura ambiente. A mistura resultante foi aquecida a 95 °C durante 3 h, e a mistura foi em seguida permitida resfriar em temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (75 mL), e a camada orgânica foi lavada com H_2O , em seguida salmoura, secada em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O produto cru foi usado diretamente na próxima etapa sem outra purificação.

[00296] **Etapa g:** O 5'-fluoroespiro[ciclopentano-1,1'-isoindolin]-3'-ona da **Etapa f** (0,75 g, 3,65 mmol) foi dissolvido em H_2SO_4 concentrado (5 mL) e resfriado a 0 °C. HNO_3 a 70% (0,46 g, 7,31 mmol, 2,0 equiv) foi adicionado gota a gota, e a mistura de reação foi agitada a 0 °C durante 10 minutos, em seguida permitida aquecer em 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 (2 x 25 mL), lavada com H_2O e em seguida solução de salmoura, secada em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O cru foi usado diretamente na próxima etapa sem outra purificação (0,55 g). MS: (ES) m/z calculado para $C_{12}H_{11}FN_2O_3$ $[M+H]^+$ 251,1, encontrado 251,0.

[00297] **Etapa h:** 5'-fluoro-4'-nitrospiro[ciclopentano-1,1'-isoindolin]-3'-ona (0,55 g, 1,32 mmol) e Pd/C a 10% (50% úmido, 200 mg) em MeOH (20 mL) foram agitados sob uma atmosfera de hidrogênio (2,81 kg/cm² (40 psi)) durante 1 h. A mistura foi filtrada por meio de celite e lavada com MeOH (40 mL), e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir o cru, que foi purificado por cromatografia em sílica-gel (20-100% de acetato de etila em hexanos) para produzir 4'-amino-5'-fluoroespiro[ciclopentano-1,1'-isoindolin]-3'-ona (0,45 g, 56%). MS: (ES) m/z calculado para $C_{12}H_{13}FN_2O$ $[M+H]^+$ 221,1, encontrado 221,0.

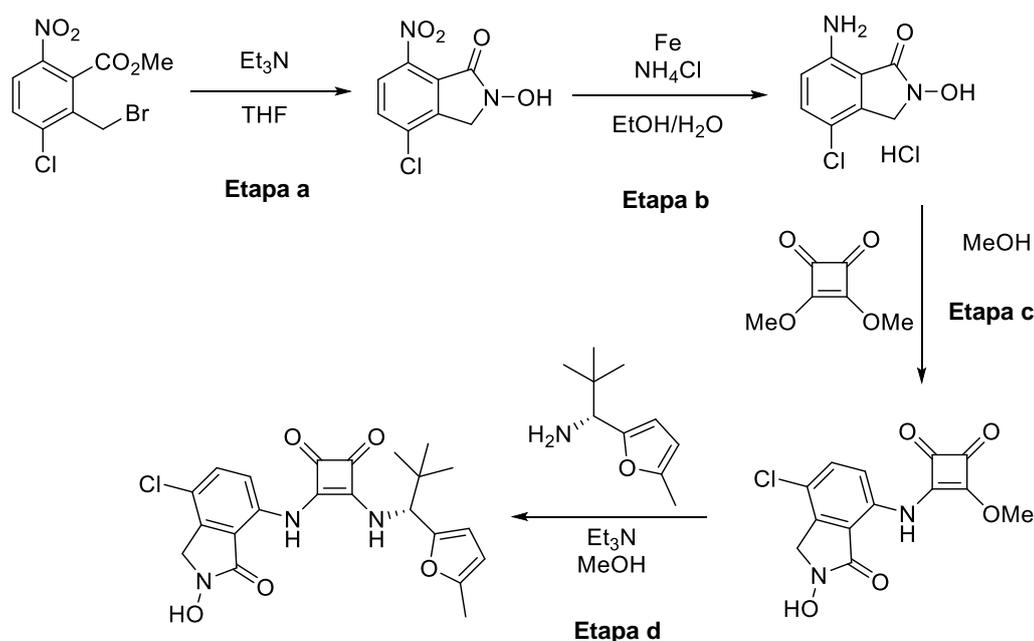
[00298] **Etapa i:** A uma solução agitada de 7'-amino-6'-fluoro-espiro[ciclopentano-1,3'-isoindolina]-1'-ona (135 mg, 0,61 mmol) em AcOH (1,5 mL) foi adicionado N-clorossuccinimida (89 mg, 0,67 mmol) em temperatura ambiente. A mistura resultante foi aquecida a 45 °C durante 16 h, e em seguida permitida resfriar em temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (50 mL). A camada orgânica foi lavada com H₂O e em seguida solução de salmoura, secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O produto cru foi usado diretamente na próxima etapa sem outra purificação.

[00299] **Etapa j:** A uma mistura de 4'-amino-7'-cloro-5'-fluoroespiro[ciclopentano-1,1'-isoindolin]-3'-ona (125 mg, 0,490 mmol) e 3,4-dimetoxiciclobut-3-eno-1,2-diona (104 mg, 0,735 mmol) em metanol anidro (2 mL) foi adicionado HCl a 4N em dioxano (0,122 µl, 0,490 mmol) em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada a 60 °C durante 3 h, em seguida concentrada. Acetato de etila (5 mL) foi adicionado ao resíduo e esta foi agitada a 50 °C durante 10 min, em seguida permitida resfriar em temperatura ambiente. A mistura foi filtrada e secada para produzir 3-((7'-cloro-5'-fluoro-3'-oxoespiro[ciclopentano-1,1'-isoindolin]-4'-il)amino)-4-metoxiciclobut-3-eno-1,2-diona. MS: (ES) m/z calculado para C₁₇H₁₄ClFN₂O₄ [M+H]⁺ 365,1, encontrado 365,0.

[00300] **Etapa k:** A uma mistura de 3-((7'-cloro-5'-fluoro-3'-oxoespiro[ciclopentano-1,1'-isoindolin]-4'-il)amino)-4-metoxiciclobut-3-eno-1,2-diona da **etapa i** (70 mg, 0,205 mmol) e (1*R*)-2,2-dimetil-1-(5-metil-2-furil)propan-1-amina (32 mg, 0,205 mmol) em metanol (2,0 mL) foi adicionado trietilamina (114 mg, 0,41 mmol, 2,0 equiv.) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada a 60 °C durante 3 horas, e foi em seguida permitida resfriar em temperatura ambiente. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o composto cru foi purificado por cromatografia em sílica-gel (20-100% de acetato de etila em hexanos)

para produzir (*R*)-3-((7'-cloro-5'-fluoro-3'-oxospiro[ciclopentano-1,1'-isoindolin]-4'-il)amino)-4-((2,2-dimetil-1-(5-metilfuran-2-il)propil)amino)ciclobut-3-eno-1,2-diona. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,71 (s, 1 H), 9,42 (s, 1 H), 8,50 (d, $J = 10,2$ Hz, 1 H), 7,70 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 6,19 (d, $J = 4,2$ Hz, 1 H), 6,03 - 6,01 (m, 1 H), 5,02 (d, $J = 10,2$ Hz, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 1,95 - 1,80 (m, 6 H), 1,70 - 1,80 (m, 2 H), 0,95 (s, 9 H). MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{ClFN}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 500,2, encontrado 500,2.

Exemplo 21: Síntese de 3-[(7-cloro-2-hidróxi-3-oxo-isoindolin-4-il)amino]-4-[(1*R*)-2,2-dimetil-1-(5-metil-2-furil)propil]amino]ciclobut-3-eno-1,2-diona



[00301] **Etapa a:** Trietilamina (983 mg, 9,71 mmol) foi adicionada a uma mistura de metil 2-(bromometil)-3-cloro-6-nitro-benzoato (1,5 g, 4,87 mmol) e *terc*-butil *N*-hidroxicarbamato (710 mg, 5,35 mmol) em THF (10 mL), e esta mistura foi aquecida a 65 °C durante 16 horas. Depois da conclusão, a reação foi diluída com EtOAc e lavada com H₂O (3x). A camada orgânica foi secada com Na₂SO₄, filtrada e concentrada para produzir o produto, que foi usado imediatamente na próxima etapa.

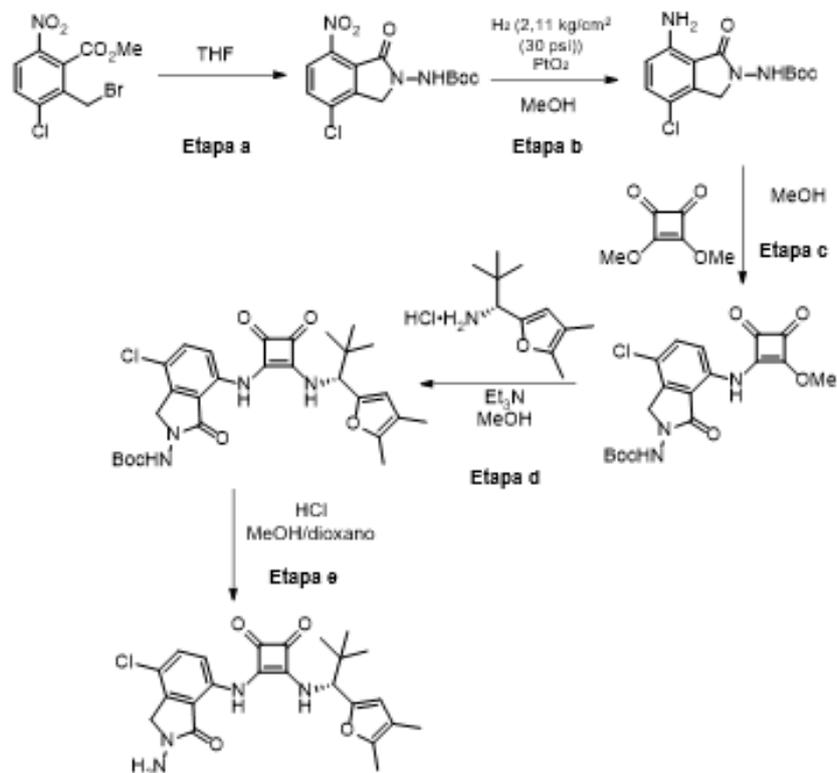
[00302] **Etapa b:** Uma mistura de 8:2 EtOH:H₂O (24 mL) foi adicio-

nada a 4-cloro-2-hidróxi-7-nitro-isoindolin-1-ona cru da etapa anterior. A esta solução foi adicionado NH_4Cl (2,67 g, 49,9 mmol) e pó de ferro (800 mg, 14,3 mmol). A reação foi aquecida a 85 °C. Uma vez concluída, a reação foi concentrada para remover o EtOH, e EtOAc e H_2O foram adicionados. A mistura foi filtrada para remover o ferro, em seguida lavada com H_2O , secada em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. HCl em MeOH (4M, 2,0 mL) foi adicionada ao cru, e o sólido foi coletado por filtração para produzir o produto.

[00303] **Etapa c:** Uma mistura de (75 mg, 0,38 mmol) e 3,4-dimetoxiciclobut-3-eno-1,2-diona (80 mg, 0,56 mmol) em metanol anidroso (2,5 mL) foi agitada a 60 °C durante a noite. A mistura de reação foi filtrada, e o sólido foi enxaguado com MeOH, em seguida secado sob vácuo para produzir o cru.

[00304] **Etapa d:** O 3-[(7-cloro-2-hidróxi-3-oxo-isoindolin-4-il)amino]-4-metóxi-ciclobut-3-eno-1,2-diona cru da etapa anterior e (1*R*)-2,2-dimetil-1-(5-metil-2-furil)propan-1-amina cloridrato (66 mg, 0,40 mmol) foram combinados em MeOH (2,0 mL) e trietilamina (76 mg, 0,76 mmol) foi adicionada. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi concentrada e purificada por cromatografia em sílica-gel, seguido por cromatografia de fase reversa (MeCN:H₂O com 0,1% de TFA como eluente) para produzir o produto. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,76 (s, 1 H), 10,42 (s, 1 H), 9,19 (d, *J* = 9,7 Hz, 1 H), 7,65 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,39 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 6,22 - 6,18 (m, 1 H), 6,05 - 6,03 (m, 1 H), 5,09-5,15 (m, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 0,95 (s, 9 H). MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₂H₂₂ClN₃O₅ [M + Na]⁺ 464,1, encontrado 464,0.

Exemplo 22: Síntese de 3-[(2-amino-7-cloro-3-oxo-isoindolin-4-il)amino]-4-[(1*R*)-1-(4,5-dimetil-2-furil)-2,2-dimetilpropil]amino]ciclobut-3-eno-1,2-diona



[00305] **Etapa a:** Uma mistura de metil 2-(bromometil)-3-cloro-6-nitro-benzoato (1,5 g, 4,87 mmol) e *terc*-butil N-aminocarbamato (670 mg, 5,11 mmol) em THF (10 mL) foi aquecida a 65 °C durante 3 horas. Depois da conclusão, a reação foi diluída com EtOAc e lavada com H₂O (3x). A camada orgânica foi secada com Na₂SO₄, filtrada e concentrada para produzir o cru, que foi purificado por cromatografia em sílica-gel para produzir o produto.

[00306] **Etapa b:** MeOH (15 mL) foi adicionado a *terc*-butil N-(4-cloro-7-nitro-1-oxo-isoindolin-2-il)carbamato (1,6 g, 4,9 mmol) da etapa anterior. A esta solução foi adicionado PtO₂ (221 mg, 0,97 mmol) e esta mistura foi agitada em um aparelho de hidrogenação sob H₂ (30 psi). Depois da conclusão da reação, a mistura foi filtrada e secada sob vácuo para produzir o produto.

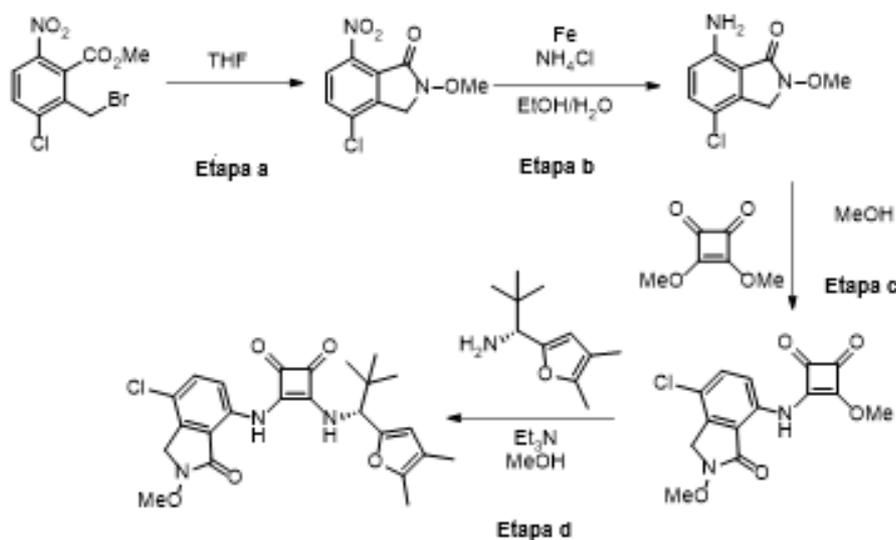
[00307] **Etapa c:** Uma mistura de *terc*-butil N-(7-amino-4-cloro-1-oxo-isoindolin-2-il)carbamato (420 mg, 1,84 mmol) e 3,4-dimetoxiciclobut-3-eno-1,2-diona (392 mg, 2,7 mmol) em metanol anidro (5,0 mL) foi agitada a 60 °C durante 12 horas. A mistura de reação foi filtrada, e o sólido

purificado por cromatografia em sílica-gel para produzir o produto.

[00308] **Etapa d:** *terc*-Butil N-[4-cloro-7-[(2-metóxi-3,4-dioxociclobuten-1-il)amino]-1-oxo-isoindolin-2-il]carbamato (50 mg, 0,12 mmol) e cloridrato de (1*R*)-1-(4,5-dimetil-2-furil)-2,2-dimetil-propan-1-amina (27 mg, 0,13 mmol) foram combinadas em MeOH (4,0 mL), e trietilamina (24 mg, 0,244 mmol) foi adicionada. A mistura foi agitada a 65 °C durante a noite. A reação foi em seguida concentrada para produzir o cru, que foi usado na próxima etapa sem outra purificação.

[00309] **Etapa e:** O cru da etapa anterior foi dissolvido em MeOH (2,0 mL) e HCl em dioxano (4M, 10 gotas) foi adicionado, e a reação foi agitada em temperatura ambiente. Depois da conclusão, a reação foi concentrada e purificada por cromatografia de fase reversa (MeCN:H₂O com 0,1% de TFA como eluente) para produzir o produto. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,87 (s, 1 H), 9,01 (d, *J* = 10,2 Hz, 1 H), 8,05 (d, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 7,43 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,23 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 6,1 (d, *J* = 3,2 Hz, 1 H), 5,04 (d, *J* = 4,2 Hz, 1 H), 4,40 (d, *J* = 11,2 Hz, 2 H), 2,09 (s, 3 H), 1,79 (s, 3 H), 0,86 (s, 9 H). MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₃H₂₅ClN₄O₄ [M + H]⁺ 457,2, encontrado 457,0.

Exemplo 23: Síntese de 3-[(7-cloro-2-metóxi-3-oxo-isoindolin-4-il)amino]-4-[(1*R*)-1-(4,5-dimetil-2-furil)-2,2-dimetil-propil]amino]ciclobut-3-eno-1,2-diona



[00310] **Etapa a:** Uma mistura de metil 2-(bromometil)-3-cloro-6-nitro-benzoato (5,0 g, 16,2 mmol) e cloridrato de O-metil-hidroxilamina (2,12 g, 17,9 mmol) em THF (30 mL) foi aquecida a 65 °C durante 2 horas. Depois da conclusão, a reação foi diluída com EtOAc e lavada com H₂O (3x). A camada orgânica foi secada com Na₂SO₄, **Etapa c** e concentrada para produzir o produto, que foi usado na próxima etapa sem outra purificação.

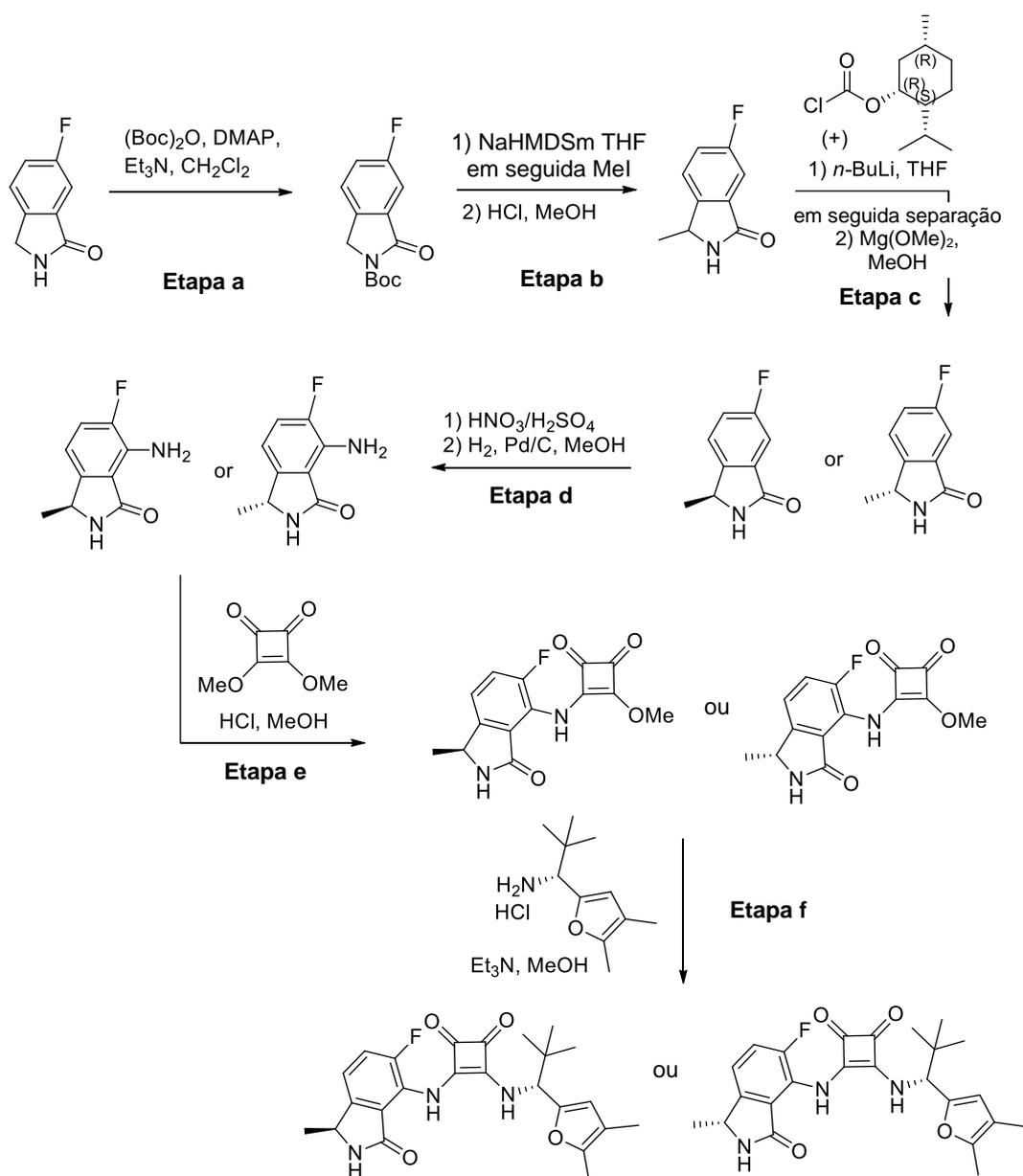
[00311] **Etapa b:** Uma mistura de 8:2 EtOH:H₂O (26 mL) foi adicionada ao produto da etapa anterior. A esta solução foi adicionado NH₄Cl (9,0 g, 170 mmol) e pó de ferro (2,27 g, 40,6 mmol), e a mistura foi aquecida a 85 °C. Uma vez concluída, a reação foi concentrada para remover o EtOH, e em seguida EtOAc e H₂O foram adicionados. A mistura foi filtrada para remover o ferro, em seguida lavada com H₂O, secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O cru foi purificado por cromatografia em sílica-gel (10% a 80% de EtOAc em hexanos) para produzir o produto.

[00312] **Etapa c:** Uma mistura de 7-amino-4-cloro-2-metóxi-isoindolin-1-ona (1,0 g, 4,1 mmol) e 3,4-dimetoxiciclobut-3-eno-1,2-diona (0,88 g, 6,2 mmol) em metanol anidro (10 mL) foi agitada a 60 °C durante a noite. Esta foi em seguida filtrada, e o sólido foi enxaguado com MeOH e secado sob vácuo para produzir o produto.

[00313] **Etapa d:** 3-[(7-Cloro-2-metóxi-3-oxo-isoindolin-4-il)amino]-4-metóxi-ciclobut-3-eno-1,2-diona (125 mg, 0,39 mmol) e cloridrato de (1*R*)-1-(4,5-dimetil-2-furil)-2,2-dimetil-propan-1-amina (87 mg, 0,41 mmol) foram combinados em MeOH (4,0 mL) e trietilamina (117 mg, 1,15 mmol) foi adicionada. A mistura foi agitada a 60 °C durante a noite. A reação foi em seguida concentrada para produzir o cru, que foi purificado por cromatografia em sílica-gel (CH₂Cl₂:MeOH) para produzir o produto. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,87 (s, 1 H), 9,01 (d, *J*

= 10,2 Hz, 1 H), 7,63 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,42 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,04 (d, $J = 10,1$ Hz, 1 H), 4,73 (s, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 1,87 (s, 3 H), 0,95 (s, 9 H). MS: (ES) m/z calculado para $C_{24}H_{26}ClN_3O_5$ $[M - H]^-$ 470,2, encontrado 470,1.

Exemplo 24: Síntese de 3-(((R)-1-(4,5-dimetilfuran-2-il)-2,2-dimetilpropil)amino)-4-(((S)-5-fluoro-1-metil-3-oxoisindolin-4-il)amino)ciclobut-3-eno-1,2-diona e 3-(((R)-1-(4,5-dimetilfuran-2-il)-2,2-dimetilpropil)amino)-4-(((R)-5-fluoro-1-metil-3-oxoisindolin-4-il)amino)ciclobut-3-eno-1,2-diona



[00314] **Etapa a:** A uma solução agitada de 6-fluoroisindolin-1-ona

(10 g, 66,2 mmol) em diclorometano anidroso (100 mL) foram adicionados trietilamina (16,72, 165,5 mmol, 21,8 mL), di-*terc*-butil dicarbonato (17,3 g, 79,4 mmol) e DMAP catalítico (100 mg) em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. Depois da conclusão, esta foi diluída com CH₂Cl₂, lavada com H₂O, e em seguida lavada com NaHCO₃ aquoso saturado. A camada orgânica foi secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada em vácuo. O composto cru foi purificado por cromatografia em sílica-gel (0-30% de acetato de etila em hexanos) para produzir o produto. MS: (ES) *m/z* calculado para C₁₃H₁₄FNO₃[M + H]⁺ 252,3, encontrado 252,3.

[00315] **Etapa b: 1)** A uma solução agitada de *terc*-butil-6-fluoro-1-oxoisoindolina-2-carboxilato (5,0 g, 19,9 mmol) em THF anidroso (40 mL) a -78 °C sob atmosfera de N₂ foi adicionado LiHMDS (21,89 mL, 21,89 mmol) gota a gota. Depois da agitação durante 30 min, uma solução de iodeto de metila (2,82 g, 19,92 mmol) em THF (5 mL) foi adicionada à mistura. A mistura de reação foi agitada a -78 °C durante 1 h, e em seguida permitida aquecer em temperatura ambiente e agitada durante 2 h. Depois da conclusão, a mistura de reação foi extinguida com NH₄Cl aquoso saturado, diluída com EtOAc (100 mL), e a camada orgânica foi lavada com H₂O e em seguida solução de salmoura. A camada orgânica foi em seguida secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada em vácuo. O cru foi usado diretamente na próxima etapa sem qualquer outra purificação. **2)** A uma solução agitada de *terc*-butil-5-fluoro-1-metil-3-oxoisoindolina-2-carboxilato (6,2 g, 66,2 mmol) em MeOH (60 mL) foi adicionado HCl a 4N em dioxano (79,6 mmol, 20 mL). Esta foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h. Depois da conclusão da reação, o solvente foi removido, e a mistura de reação foi diluída com EtOAc (3 x 50 mL). Esta foi lavada com H₂O, e em seguida NaHCO₃ aquoso saturado. A camada orgânica foi em seguida secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O composto cru foi purifica-

do por cromatografia em sílica-gel (10-80% de acetato de etila em hexanos) para produzir o produto. MS: (ES) m/z calculado para $C_9H_8FNO[M + H]^+$ 166,2, encontrado 166,2.

[00316] **Etapas:** **1)** A uma solução agitada de 6-fluoro-3-metilisoindolin-1-ona (2,5 g, 15,1 mmol) em THF anidro (25 mL) a -78 °C sob atmosfera de N_2 foi adicionado *n*-BuLi (6,64 mL, 16,61 mmol, 2,5 M em hexano) gota a gota, e a mistura de reação foi agitada a -78 °C durante 30 min. Uma solução de cloroformiato de (1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclo-hexila (3,96 g, 18,18 mmol) em THF (5 mL) foi em seguida adicionada à mistura, e esta foi agitada a -78 °C durante 30 min. A mistura de reação foi em seguida permitida aquecer em temperatura ambiente e agitada durante 3 h. Depois da conclusão da reação, a mistura de reação foi extinguida com NH_4Cl aquoso saturado, extraída com EtOAc (2 x 75 mL), e a camada orgânica combinada foi em seguida lavada com H_2O , em seguida solução de salmoura, secada em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada em vácuo. O composto cru foi purificado por cromatografia em sílica-gel para produzir (1*S*)-(1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclo-hexil 5-fluoro-1-metil-3-oxoisoindolina-2-carboxilato e (1*R*)-(1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclo-hexil 5-fluoro-1-metil-3-oxoisoindolina-2-carboxilato separadamente. **2)** A uma solução agitada de um diastereômero obtido acima (1,2 g, 3,45 mmol) em MeOH (10 mL) foi adicionado $Mg(OMe)_2$ (10-12% em peso) em MeOH (17,2 mmol, 10 mL) em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h. Depois da conclusão da reação, o solvente foi removido, e a mistura de reação foi extinguida com NH_4Cl aquoso saturado, e extraída com EtOAc (2 x 75 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com H_2O , em seguida solução de salmoura, secada em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada em vácuo. O composto cru foi purificado por cromatografia em sílica-gel (20-60% de acetato de etila em hexanos) para produzir o produto dese-

jado. MS: (ES) m/z calculado para C_9H_8FNO $[M + H]^+$ 166,2, encontrado 166,2. O outro diastereômero foi tratado similarmente para produzir o outro produto desejado.

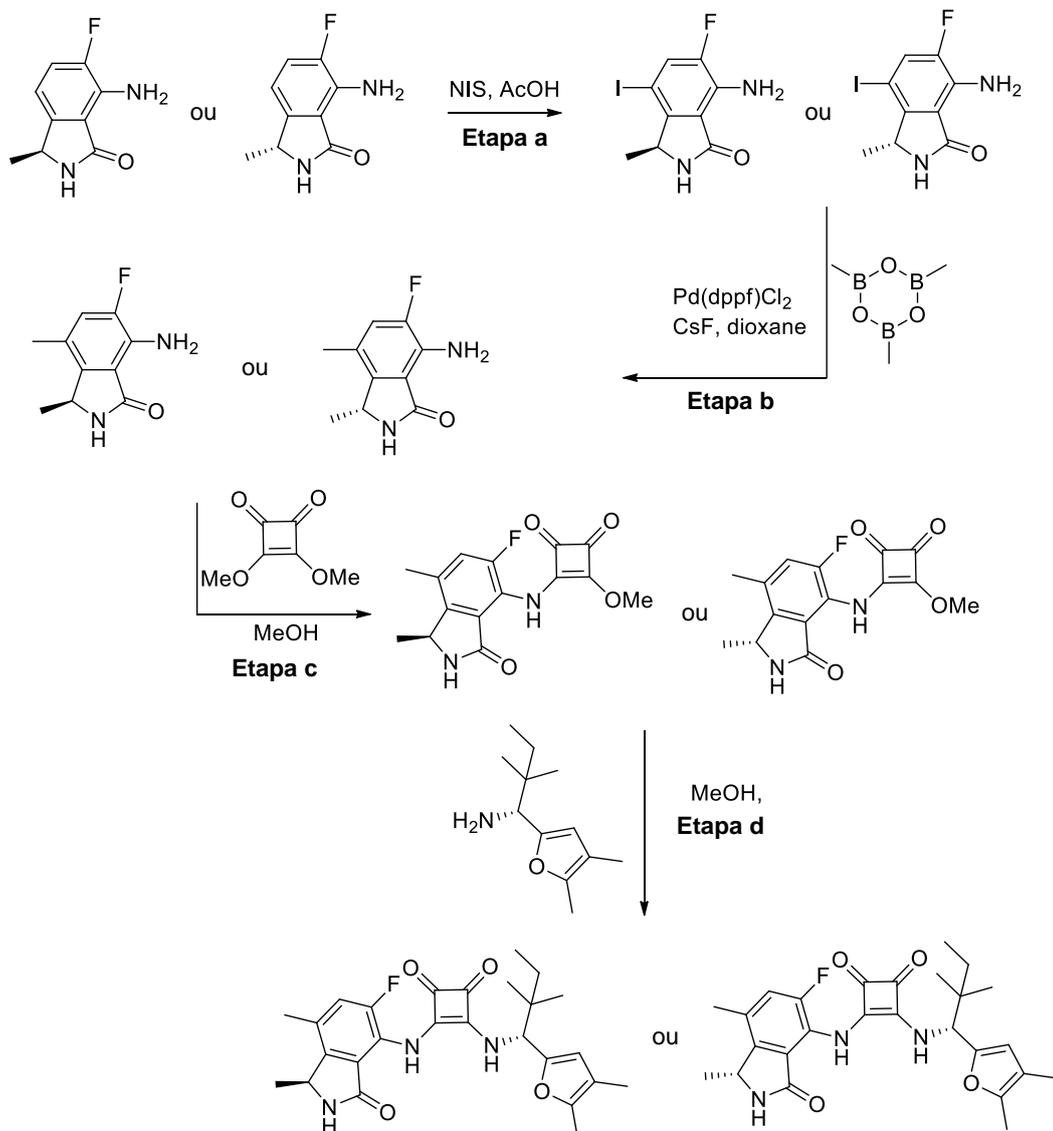
[00317] **Etapa d: 1)** Um dos compostos obtidos da Etapa c (0,45 g, 2,72 mmol) foi dissolvido em H_2SO_4 concentrado (5 mL) e resfriado a 0 °C. HNO_3 a 70% (0,34 g, 24,1 mmol, 2,0 equiv) foi adicionado gota a gota, e a mistura de reação foi agitada a 0 °C durante 10 minutos, em seguida permitida aquecer em temperatura ambiente e agitada durante a noite. Gelo foi adicionado, e a mistura foi em seguida diluída com água fria (10 mL) e extraída com EtOAc (2 x 25 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com H_2O , em seguida solução de salmoura, e em seguida secadas em Na_2SO_4 , filtradas e concentradas. O cru foi usado diretamente na próxima etapa sem qualquer outra purificação. MS: (ES) m/z calculado para $C_9H_7F_2N_2O_3$ $[M+H]^+$ 211,0, encontrado 211,2. O outro enantiômero foi tratado similarmente para produzir o outro produto desejado. **2)** Um dos compostos obtidos acima (0,35 g, 1,32 mmol) e Pd/C a 10% (50% úmido, 100 mg) em MeOH (25 mL) foram agitados sob uma atmosfera de hidrogênio (2,81 kg/cm² (40 psi)) durante 1 h. A mistura foi filtrada por meio de Celite e lavada com MeOH (40 mL). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir o cru, que foi purificado por cromatografia em sílica-gel (20-100% de acetato de etila/hexanos) para produzir o produto desejado. MS: (ES) m/z calculado para $C_9H_9FN_2O$ $[M+H]^+$ 181,1, encontrado 181,2. O outro enantiômero foi tratado similarmente para produzir o outro produto desejado.

[00318] **Etapa 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 durante 3 h. A mistura de reação foi evaporada, e o resíduo foi agitado em acetato de etila (10 mL) a 50 °C durante 30 min, em seguida permi-

tida resfriar em temperatura ambiente. A mistura foi filtrada e secada para produzir o produto desejado. MS: (ES) m/z calculado para $C_{14}H_{11}FN_2O_4$ $[M+H]^+$ 291,1, encontrado 291,2. O outro enantiômero foi tratado similarmente para produzir o outro produto desejado.

[00319] **Etapa f:** A uma solução da sal de cloridrato de (1*R*)-1-(4, 5-dimetil-2-furil)-2,2-dimetil-propan-1-amina (62 mg, 0,288 mmol, 1,05 equiv.) em metanol (2,5 mL) foi adicionado trietilamina (75 mg, 0,687 mmol, 2,5 equiv). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 10 min para tornar-se uma solução clara, e em seguida um dos compostos obtidos acima foi adicionado em temperatura ambiente. A solução resultante foi agitada a 60 °C durante 3 horas. Depois da conclusão, a reação foi permitida resfriar em temperatura ambiente. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o produto cru foi purificado por HPLC preparativa (acetonitrila-água com 0,1% de TFA) para produzir o produto desejado. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,64 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,38 (d, $J = 10,2$ Hz, 1 H), 7,46 (dd, $J = 11,4, 8,2$ Hz, 1 H), 7,34 (dd, $J = 3,9, 8,2$ Hz, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 4,95 (d, $J = 10,1$ Hz, 1 H), 4,58 (q, $J = 6,6$ Hz, 1 H), 2,18 (s, 3 H), 1,87 (s, 3 H), 1,33 (d, $J = 6,6$ Hz, 3 H), 0,95 (s, 9 H). MS: (ES) m/z calculado para $C_{24}H_{26}FN_3O_4$ $[M - H]^-$ 438,2, encontrado 438,0. O outro diastereômero foi obtido similarmente. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,64 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,37 (d, $J = 10,2$ Hz, 1 H), 7,44 (dd, $J = 11,0, 8,2$ Hz, 1 H), 7,33 (dd, $J = 3,9, 8,8$ Hz, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 4,95 (d, $J = 10,1$ Hz, 1 H), 4,56 (q, $J = 6,3$ Hz, 1 H), 2,18 (s, 3 H), 1,87 (s, 3 H), 1,33 (d, $J = 6,6$ Hz, 3 H), 0,95 (s, 9 H). MS: (ES) m/z calculado para $C_{24}H_{26}FN_3O_4$ $[M - H]^-$ 438,2, encontrado 438,0.

Exemplo 25: 3-(((*R*)-1-(4,5-dimetilfuran-2-il)-2,2-dimetilbutil)amino)-4-(((*S*)-5-fluoro-1,7-dimetil-3-oxoisoindolin-4-il)amino)ciclobut-3-eno-1,2-diona e 3-(((*R*)-1-(4,5-dimetilfuran-2-il)-2,2-dimetilbutil)amino)-4-(((*R*)-5-fluoro-1,7-dimetil-3-oxoisoindolin-4-

ii) amino)ciclobut-3-eno-1,2-diona

[00320] **Etapa a:** A uma solução de um dos enantiômeros de 7-amino-6-fluoro-3-metilisoindolin-1-ona (200 mg, 1,11 mmol) em AcOH (2,2 mL) em um banho de água em temperatura ambiente foi adicionado N-iodossuccinimida (350 mg, 1,56 mmol) em porções em temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada durante 30 minutos no banho de água, extinguida com água (1 mL), e em seguida extraída com acetato de etila (10 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura (10 mL), e em seguida secada em MgSO₄, filtrada e concentrada. O cru foi purificado por cromatografia em sílica-gel (0-60% de acetato de etila em hexanos) para produzir o produto desejado. MS: (ES) *m/z* calculado para

$C_9H_8FIN_2O$ $[M+H]^+$ 307,0, encontrado 307,0. O outro enantiômero foi tratado similarmente para produzir o outro produto desejado.

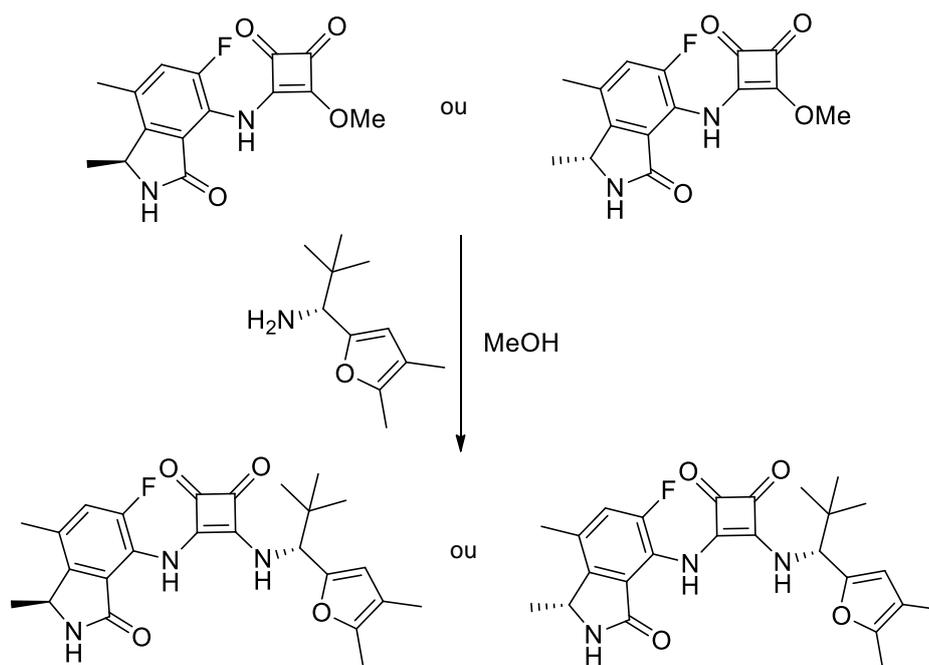
[00321] **Etapa b:** A uma solução de um dos compostos obtidos na etapa a (248 mg, 0,81 mmol) em dioxano (8,1 mL) foi adicionado CsF (493 mg, 3,24 mmol), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (305 mg, 2,43 mmol) e [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaládio(II) (66 mg, 0,08 mmol). A mistura 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 secada em $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O cru foi purificado por cromatografia em sílica-gel (0-80% de acetato de etila em hexanos) para produzir o produto desejado. MS: (ES) m/z calculado para $C_{10}H_{11}FN_2O$ $[M+H]^+$ 195,1, encontrado 195,1. O outro enantiômero foi tratado similarmente para produzir o outro produto desejado.

[00322] **Etapa c:** Uma mistura de um dos compostos obtidos na etapa b (127 mg, 0,65 mmol) e 3,4-dimetoxiciclobut-3-eno-1,2-diona (186 mg, 1,3 mmol) em metanol anidroso (3 mL) foi agitada a 60 °C durante a noite e em seguida a 80 °C durante 5 h. A mistura de reação foi concentrada e purificada por cromatografia em sílica-gel (0-100% de acetato de etila em hexanos) para produzir o produto desejado. MS: (ES) m/z calculado para $C_{15}H_{13}FN_2O_4$ $[M+H]^+$ 305,1, encontrado 305,1. O outro enantiômero foi tratado similarmente para produzir o outro produto desejado.

[00323] **Etapa d:** Metanol anidroso (2 mL) foi adicionado a uma mistura de um dos compostos obtidos na Etapa c (40 mg, 0,13 mmol) e (*R*)-1-(4,5-dimetilfuran-2-il)-2,2-dimetilbutan-1-amina (33,6 mg, 0,145 mmol), e esta mistura foi agitada a 60 °C durante a noite. A reação foi permitida resfriar em temperatura ambiente, dissolvida em diclorometano mínimo, e adsorvida em sílica-gel. Esta foi purificada por cromatografia em sílica-gel (40% de acetato de etila em diclorometano) para produzir o produto desejado. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,55 (s,

1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,32 (d, $J = 10,0$ Hz, 1 H), 7,29 (d, $J = 11,6$ Hz, 1 H), 6,06 (s, 1 H), 5,05 (d, $J = 10,4$ Hz, 1 H), 4,63 (q, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 1,87 (s, 3 H), 1,34 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H), 1,26 (q, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 0,93 (s, 3 H), 0,88 (s, 3 H), 0,82 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H). MS: (ES) m/z calculado para $C_{26}H_{30}FN_3O_4$ $[M-H]^-$ 468,2, encontrado 468,2. O outro diastereômero foi obtido similarmente.

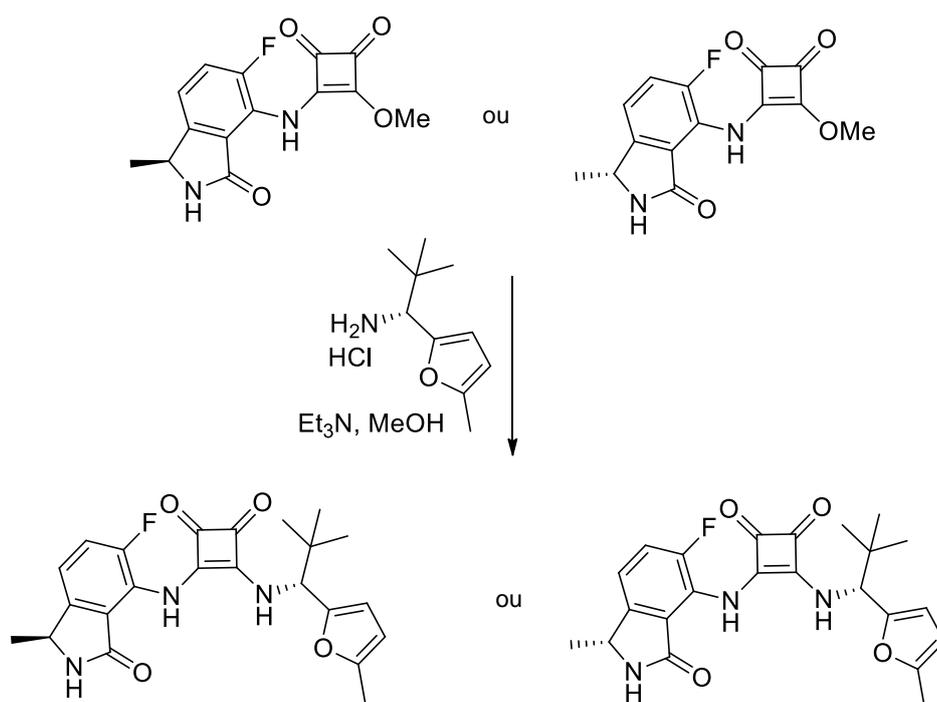
Exemplo 26: 3-(((R)-1-(4,5-dimetilfuran-2-il)-2,2-dimetilpropil)amino)-4-(((S)-5-fluoro-1,7-dimetil-3-oxoisindolin-4-il)amino)ciclobut-3-eno-1,2-diona e 3-(((R)-1-(4,5-dimetilfuran-2-il)-2,2-dimetilpropil)amino)-4-(((R)-5-fluoro-1,7-dimetil-3-oxoisindolin-4-il)amino)ciclobut-3-eno-1,2-diona



[00324] Metanol anidroso (2 mL) foi adicionado a uma mistura de um dos enantiômeros de 3-((5-fluoro-1,7-dimetil-3-oxoisindolin-4-il)amino)-4-metoxiciclobut-3-eno-1,2-diona (40 mg, 0,13 mmol) e (R)-1-(4,5-dimetilfuran-2-il)-2,2-dimetilbutan-1-amina (31,6 mg, 0,145 mmol) e esta mistura foi agitada a 60 °C durante a noite. A reação foi permitida resfriar em temperatura ambiente, dissolvida em diclorometano mínimo, e adsorvida em sílica-gel. Esta foi purificada por cromatografia em sílica-gel (40% de acetato de etila em diclorometano) para produzir

o produto desejado. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,55 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,34 (d, $J = 10,4$ Hz, 1 H), 7,28 (d, $J = 11,6$ Hz, 1 H), 6,06 (s, 1 H), 4,95 (d, $J = 10,0$ Hz, 1 H), 4,61 (q, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 1,86 (s, 3 H), 1,33 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H), 0,94 (s, 9 H). MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_4$ $[\text{M-H}]^-$ 454,2, encontrado 454,2. O outro diastereômero foi obtido similarmente.

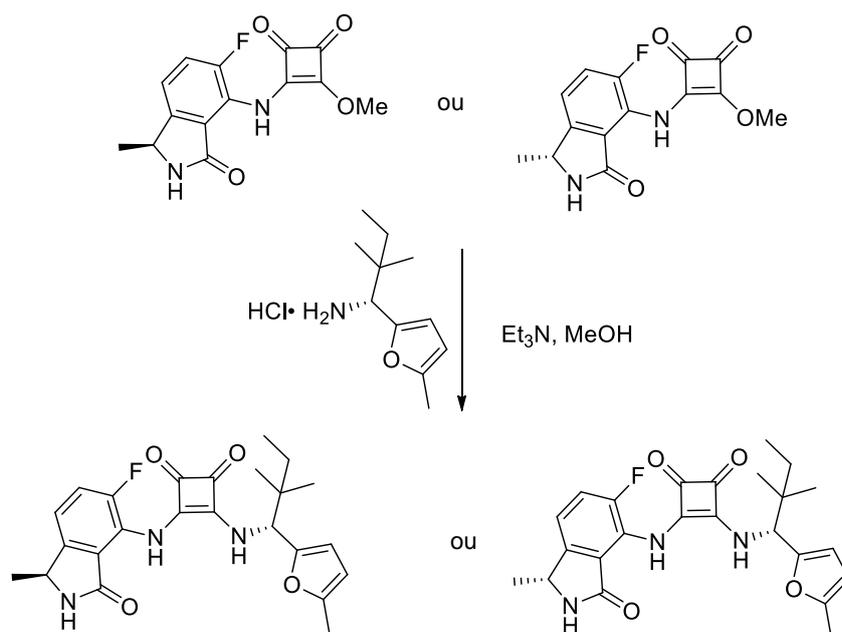
Exemplo 27: Síntese de 3-(((R)-2,2-dimetil-1-(5-metilfuran-2-il)propil)amino)-4-(((S)-5-fluoro-1-metil-3-oxoisindolin-4-il)amino)ciclobut-3-eno-1,2-diona e 3-(((R)-2,2-dimetil-1-(5-metilfuran-2-il)propil)amino)-4-(((R)-5-fluoro-1-metil-3-oxoisindolin-4-il)amino)ciclobut-3-eno-1,2-diona



[00325] A uma mistura de um dos enantiômeros de 3-((5-fluoro-1-metil-3-oxoisindolin-4-il)amino)-4-metoxiciclobut-3-eno-1,2-diona (50 mg, 0,171 mmol) e (1*R*)-2,2-dimetil-1-(5-metil-2-furil)propan-1-amina (30 mg, 0,180 mmol) em metanol (3,0 mL) foi adicionado trietilamina (43 mg, 0,42 mmol, 2,5 equiv.) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada a 60 °C durante 3 horas, e foi em seguida permitida resfriar em temperatura ambiente. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o produto

cru foi purificado por HPLC preparativa (acetonitrila-água com 0,1% de TFA) para produzir o produto desejado. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,65 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,42 (d, $J = 10,1\text{ Hz}$, 1 H), 7,46 (dd, $J = 3,1, 8,4\text{ Hz}$, 1 H), 7,36 (dd, $J = 3,9, 8,2\text{ Hz}$, 1 H), 6,18 (d, $J = 3,2, \text{ Hz}$, 1 H), 6,03 (d, $J = 2,4\text{ Hz}$, 1 H), 5,00 (d, $J = 10,5\text{ Hz}$, 1 H), 4,56 (q, $J = 7,1\text{ Hz}$, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 1,33 (d, $J = 6,6\text{ Hz}$, 3 H), 0,95 (s, 9 H). MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_4$ $[\text{M} - \text{H}]^-$ 424,2, encontrado 424,0. O outro diastereômero foi obtido similarmente. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,64 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,40 (d, $J = 10,5\text{ Hz}$, 1 H), 7,46 (dd, $J = 11,3, 8,6\text{ Hz}$, 1 H), 7,34 (dd, $J = 3,9, 8,2\text{ Hz}$, 1 H), 6,17 (d, $J = 3,2, \text{ Hz}$, 1 H), 6,04 - 6,03 (m, 1 H), 5,00 (d, $J = 10,1\text{ Hz}$, 1 H), 4,56 (q, $J = 6,6\text{ Hz}$, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 1,33 (d, $J = 6,6\text{ Hz}$, 3 H), 0,95 (s, 9 H). MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 426,2, encontrado 426,0.

Exemplo 28: Síntese de 3-[[*(1R)*-2,2-dimetil-1-(5-metil-2-furil)butil]amino]-4-[[*(1S)*-5-fluoro-1-metil-3-oxo-isoindolin-4-il]amino]ciclobut-3-eno-1,2-diona e 3-[[*(1R)*-2,2-dimetil-1-(5-metil-2-furil)butil]amino]-4-[[*(1R)*-5-fluoro-1-metil-3-oxo-isoindolin-4-il]amino]ciclobut-3-eno-1,2-diona



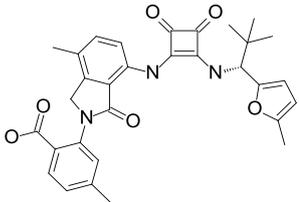
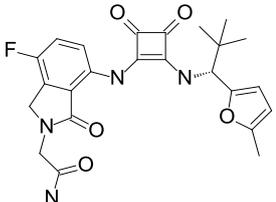
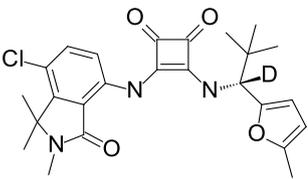
[00326] Trietilamina (0,025 mL, 0,18 mmol) foi adicionada a uma

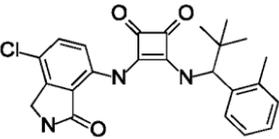
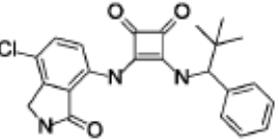
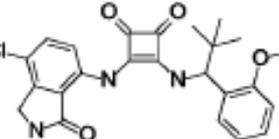
mistura de um dos enantiômeros de 3-((5-fluoro-1-metil-3-oxoisindolin-4-il)amino)-4-metoxiciclobut-3-eno-1,2-diona (26 mg, 0,09 mmol) e cloridrato de (1*R*)-2,2-dimetil-1-(5-metil-2-furil)butan-1-amina (20 mg, 0,09 mmol) em MeOH (1,0 mL). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 18 h. Sílica-gel foi em seguida adicionada à reação, a mistura foi concentrada, e esta foi purificada por cromatografia em sílica-gel (1% a 10% de MeOH em CH₂Cl₂). O produto foi em seguida purificado por cromatografia de fase reversa (MeCN:H₂O com 0,1% de TFA como eluente) para produzir o produto final. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,65 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,40 (d, *J* = 10,2 Hz, 1 H), 7,47 (dd, *J* = 11,1, 8,2 Hz, 1 H), 7,35 (dd, *J* = 8,3, 3,8 Hz, 1 H), 6,17 (d, *J* = 3,1 Hz, 1 H), 6,06 - 6,01 (m, 1 H), 5,10 (d, *J* = 10,2 Hz, 1 H), 4,58 (q, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 1,34 (d, *J* = 6,7 Hz, 3 H), 1,32 - 1,24 (m, 2 H), 0,94 (s, 3 H), 0,88 (s, 3 H), 0,83 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₄H₂₇FN₃O₄ [M+H]⁺ 440,2, encontrado 440,4. O outro diastereômero foi obtido similarmente.

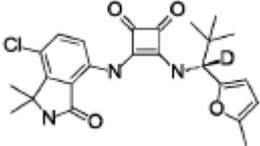
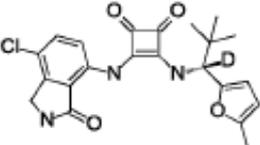
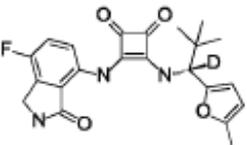
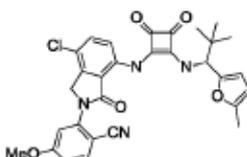
[00327] Os seguintes compostos foram feitos usando métodos sintéticos similares como descrito aqui com os reagentes apropriados e foram caracterizados por MS (Espectrometria de massa) e/ou RMN como ilustrado na Tabela 1.

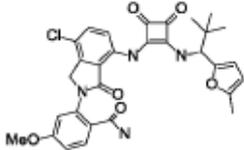
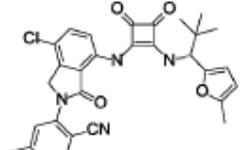
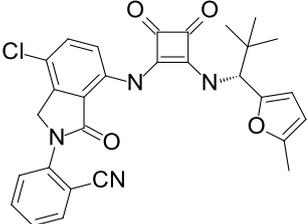
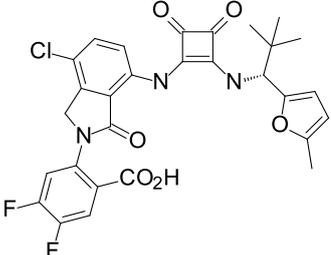
Tabela 1. Caracterização de compostos

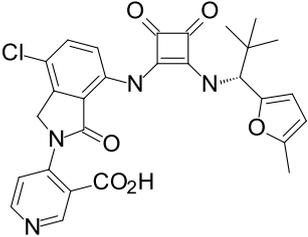
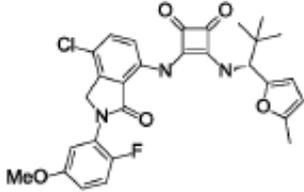
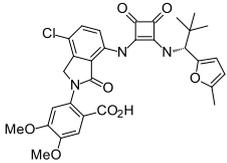
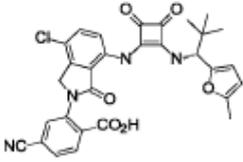
Estrutura	RMN	MS
-----------	-----	----

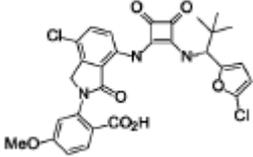
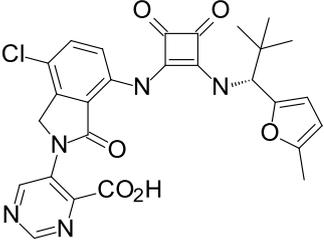
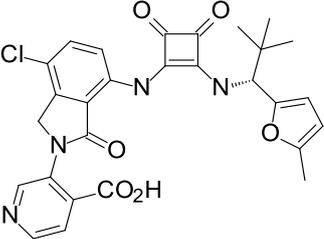
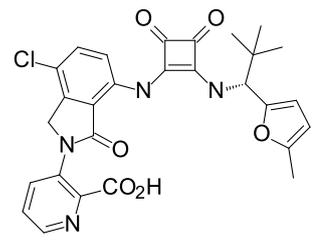
Estrutura	RMN	MS
	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,88 (s, 1 H), 9,06 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 7,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,40 - 7,37 (m, 3 H), 7,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,16 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 6,02 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 5,12 (d, $J = 10,4$ Hz, 1 H), 4,82 (s, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 0,96 (s, 9 H).	MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 542,2, encontrado 542,2.
	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,86 (s, 1 H), 9,04 (d, $J = 10,4$ Hz, 1 H), 7,5 (m, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,19 (m, 1 H), 6,18 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 6,03 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 5,11 (d, $J = 10,4$ Hz, 1 H), 4,56 (s, 2 H), 4,11 (s, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 0,96 (s, 9 H).	MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 469,2, encontrado 469,2.
	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,00 (s, 1 H), 9,18 (s, 1 H), 7,56 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,19 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 6,04 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 2,94 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 1,56 (s, 6 H), 0,95 (s, 9 H).	MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{DCIN}_3\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 471,2, encontrado 471,2.

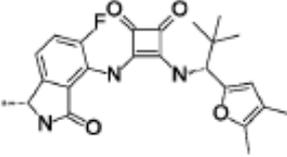
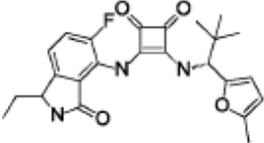
Estrutura	RMN	MS
	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,84 (s, 1 H), 8,98 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 8,94 (s, 1 H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,29 -7,25 (m, 1 H), 7,19 -7,17 (m, 2 H), 5,52 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 4,36 (s, 2 H), 2,40 (s, 3 H), 0,96 (s, 9 H).	MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_3$ [M-H] ⁻ 438,2, encontrado 438,2.
	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,87 (s, 1 H), 9,04 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,42 - 7,36 (m, 3 H), 7,31 -7,29 (m, 3 H), 5,12 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 4,37 (s, 2 H), 0,93 (s, 9 H).	MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3$ [M-H] ⁻ 424,1, encontrado 424,1.
	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,86 (s, 1 H), 8,93 (m, 1 H), 8,87 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,31 -7,25 (m, 2 H), 7,03 -7,00 (m, 2 H), 5,52 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 4,36 (s, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 0,92 (s, 9 H).	MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_4$ [M-H] ⁻ 454,2, encontrado 454,2.

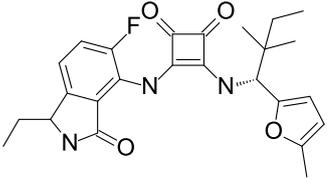
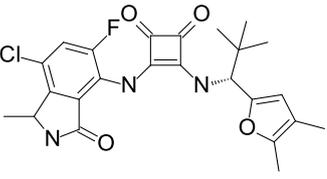
Estrutura	RMN	MS
	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,02 (s, 1 H), 9,22 (s, 1 H), 9,09 (s, 1 H), 7,59 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,47 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 6,24 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 6,09 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 2,32 (s, 3 H), 1,61 (s, 6 H), 1,01 (s, 9 H).	MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{DCIN}_3\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 457,2, encontrado 457,2.
	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,99 (s, 1 H), 9,18 (s, 1 H), 8,98 (s, 1 H), 7,63 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,47 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,24 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 6,09 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 4,42 (s, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 1,01 (s, 9 H).	MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{DCIN}_3\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 429,1, encontrado 429,1.
	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,93 (s, 1 H), 9,12 (s, 1 H), 8,96 (s, 1 H), 7,46 (d, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 6,25 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 6,09 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 4,51 (s, 2 H), 2,33 (s, 3 H), 1,02 (s, 9 H).	MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{DFN}_3\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 413,2, encontrado 413,2.
		MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{CIN}_4\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 581,2, encontrado 581,5.

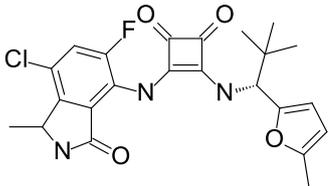
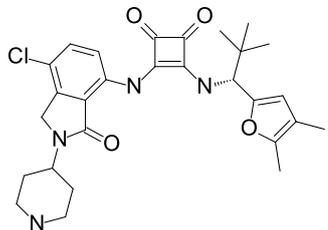
Estrutura	RMN	MS
		MS: (ES) m/z calculado para $C_{30}H_{29}ClN_4O_6$ [$M - H$]-575,2, encontrado 575,2.
		MS: (ES) m/z calculado para $C_{30}H_{27}ClN_4O_4$ [$M + Na$] ⁺ 565,2, encontrado 565,4.
		MS: (ES) m/z calculado para $C_{29}H_{25}ClN_4O_4$ [$M - H$]-527,2, encontrado 527,1.
		MS: (ES) m/z calculado para $C_{29}H_{24}ClF_2N_3O_6$ $[M - H]$ -582,1, encontrado 582,3.

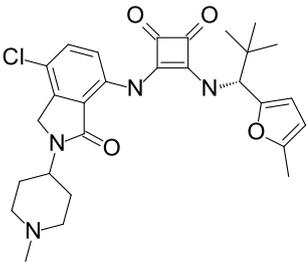
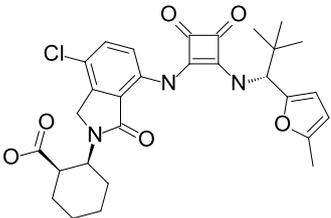
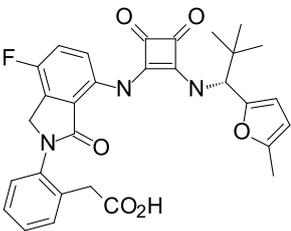
Estrutura	RMN	MS
		MS: (ES) m/z calculado para $C_{28}H_{25}ClN_4O_6$ [$M + H]^+$ 549,2, encontrado 549,5.
		MS: (ES) m/z calculado para $C_{29}H_{27}ClFN_3O_5$ [$M - H]^-$ 550,2, encontrado 550,2.
		MS: (ES) m/z calculado para $C_{31}H_{30}ClN_3O_8$ [$M - H]^-$ 606,2, encontrado 606,2.
		MS: (ES) m/z calculado para $C_{30}H_{25}ClN_4O_6$ [$M + H]^+$ 573,2, encontrado 573,2

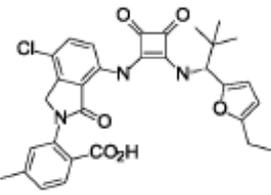
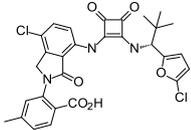
Estrutura	RMN	MS
	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,95 (s, 1 H), 9,14 (d, J = 9,7 Hz, 1 H), 7,89 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,04 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1 H), 6,50 - 6,44 (m, 2 H), 6,35 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 5,12 (d, J = 10,2 Hz, 1 H), 4,84 (d, J = 4,7 Hz, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 0,95 (s, 9 H).	MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_7$ [M - H] ⁻ 596,1, encontrado 596,4.
		MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_6$ [M + H] ⁺ 550,1, encontrado 550,5.
		MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_6$ [M + H] ⁺ 549,2, encontrado 549,5.
		MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_6$ [M + H] ⁺ 549,2, encontrado 549,5.

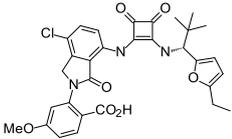
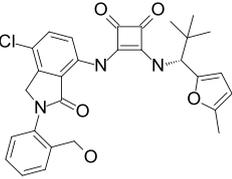
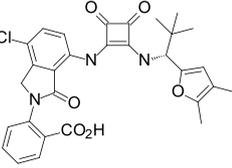
Estrutura	RMN	MS
<p data-bbox="316 499 592 533">enantiômero AND</p> 	<p data-bbox="651 331 1115 902">^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,64 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,37 (d, $J = 10,2$ Hz, 1 H), 7,44 (dd, $J = 11,0, 8,2$ Hz, 1 H), 7,33 (dd, $J = 3,9, 8,8$ Hz, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 4,95 (d, $J = 10,1$ Hz, 1 H), 4,56 (q, $J = 6,3$ Hz, 1 H), 2,18 (s, 3 H), 1,87 (s, 3 H), 1,33 (d, $J = 6,6$ Hz, 3 H), 0,95 (s, 9 H).</p>	<p data-bbox="1128 450 1361 786">MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_4$ [M - H]$^-$ 438,2, encontrado 438,0.</p>
	<p data-bbox="651 929 1115 1612">^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,65 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 8,40 (d, $J = 10,2$ Hz, 1 H), 7,46 (dd, $J = 8,2, 10,9$ Hz, 1 H), 7,33 (dd, $J = 3,9, 8,6$ Hz, 1 H), 6,17 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 6,03 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 5,00 (d, $J = 10,2$ Hz, 1 H), 4,50 - 4,40 (m, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 1,95 - 1,80 (m, 1 H), 1,60 - 1,50 (m, 1 H), 0,90 (s, 9 H) 0,82 - 0,79 (m, 3 H).</p>	<p data-bbox="1128 1111 1361 1447">MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClFN}_3\text{O}_4$ [M + H]$^+$ 440,2, encontrado 440,1.</p>

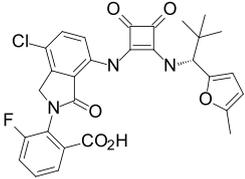
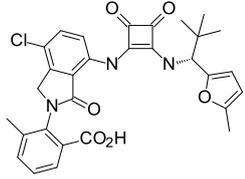
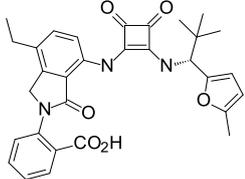
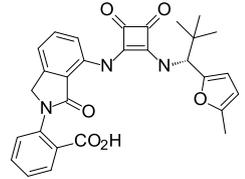
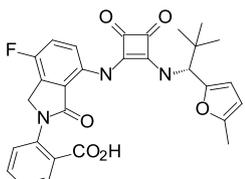
Estrutura	RMN	MS
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,64 (s, 1 H), 8,87 (s, 1 H), 8,36 (d, <i>J</i> = 10,1 Hz, 1 H), 7,45 (dd, <i>J</i> = 8,6, 11,3 Hz, 1 H), 7,33 (dd, <i>J</i> = 3,9, 8,6, Hz, 1 H), 6,16 (d, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1 H), 6,04 - 6,03 (m, 1 H), 5,09 (d, <i>J</i> = 10,2 Hz, 1 H), 4,55 - 4,45 (m, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 1,98 - 1,85 (m, 1 H), 1,60 - 1,50 (m, 1 H), 1,35 - 1,25 (m, 2 H), 0,94 (s, 3 H), 0,88 (s, 3 H), 0,85 - 0,79 (m, 6 H).	MS: (ES) <i>m/z</i> calculado para C ₂₅ H ₂₈ ClFN ₃ O ₄ [M +H] ⁺ 454,2, encontrado 454,0.
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,67 (s, 1 H), 9,01 (s, 1 H), 8,40 (d, <i>J</i> = 10,2 Hz, 1 H), 7,72 (d, <i>J</i> = 10,6 Hz, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 4,94 (d, <i>J</i> = 10,2 Hz, 1 H), 4,65 (q, <i>J</i> = 6,2 Hz, 1 H), 2,18 (s, 3 H), 1,87 (s, 3 H), 1,42 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3 H), 0,95 (s, 9 H).	MS: (ES) <i>m/z</i> calculado para C ₂₄ H ₂₅ ClFN ₃ O ₄ [M -H]-472,1, encontrado 471,9

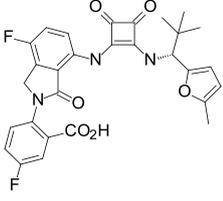
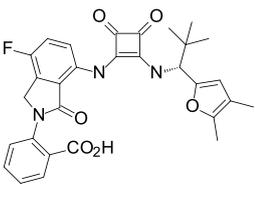
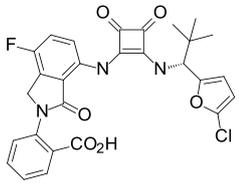
Estrutura	RMN	MS
	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,68 (s, 1 H), 9,01 (s, 1 H), 8,43 (d, $J = 10,1$ Hz, 1 H), 7,72 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H), 6,17 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 6,03 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 5,00 (d, J = 10,2 Hz, 1 H), 4,65 (q, $J =$ 6,6 Hz, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 1,42 (d, $J = 6,6$ Hz, 3 H), 0,95 (s, 9 H).	MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClFN}_3\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 460,1, encontrado 460,0.
	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,91 (s, 1 H), 9,0 (d, $J = 10,2$ Hz, 1 H), 8,59 (d, $J = 10,2$ Hz, 1 H), 8,40 - 8,18 (m, 1 H), 7,60 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,42 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,04 (d, $J = 10,1$ Hz, 1 H), 4,48 (s, 2 H), 4,35 - 4,20 (m, 1 H), 3,20 - 3,0 (m, 4 H), 2,18 (s, 3 H), 2,25 - 1,85 (m, 4 H), 1,87 (s, 3 H), 0,95 (s, 9 H).	MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 525,2, encontrado 525,2.

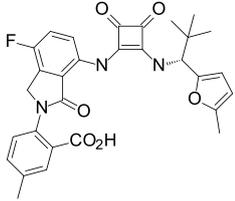
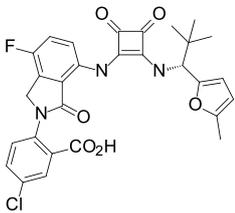
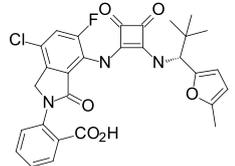
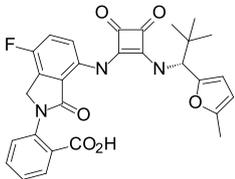
Estrutura	RMN	MS
	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,92 (s, 1 H), 9,25 (bs, 1 H), 9,04 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 6,19 (d, J = 3,1 Hz, 1 H), 6,04 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 5,09 (d, J = 9,8 Hz, 1 H), 4,48 (s, 3 H), 4,35 - 4,15 (m, 2 H), 3,60 - 3,45 (m, 2 H), 3,20 - 3,10 (m, 2 H), 2,78 (d, J = 3,2 Hz, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,10 - 1,95 (m, 3 H), 0,95 (s, 9 H).	MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 525,2, encontrado 525,2.
		MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 554,2, encontrado 554,2.
		MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{FN}_3\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 546,2, encontrado 546,5.

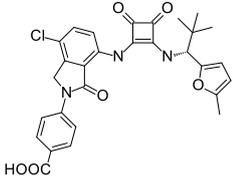
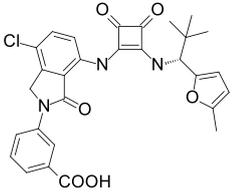
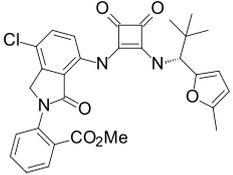
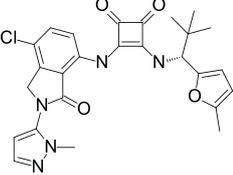
Estrutura	RMN	MS
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,94 (s, 1 H), 9,10 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1 H), 7,81 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,31 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1 H), 6,17 (d, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1 H), 6,02 (d, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1 H), 5,11 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1 H), 4,90 - 4,78 (m, 2 H), 2,58 (q, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 1,12 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3 H), 0,94 (s, 9 H).	MS: (ES) <i>m/z</i> calculado para C ₃₁ H ₃₀ ClN ₃ O ₆ [M-H] ⁻ 574,1, encontrado 574,1.
		MS: (ES) <i>m/z</i> calculado para C ₂₉ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O ₆ [M-H] ⁻ 580,1, encontrado 580,3.

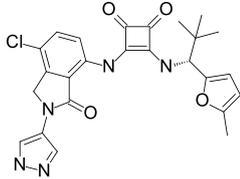
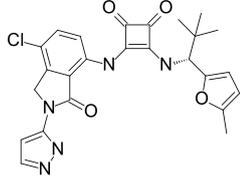
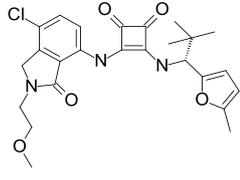
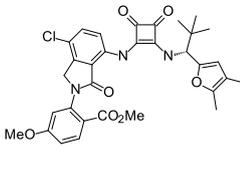
Estrutura	RMN	MS
	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,94 (s, 1 H), 9,09 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 7,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,66 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,49 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,19 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 7,04 (dd, $J = 2,8, 8,8$ Hz, 1 H), 6,17 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 6,02 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 5,11 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 4,90 - 4,78 (m, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 2,56 (q, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 1,12 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H), 0,94 (s, 9 H).	MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_7$ [M-H] $^-$ 590,0, encontrado 590,0.
		MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_5$ [M-H] $^-$ 532,1, encontrado 532,4.
	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,94 (s, 1 H), 9,09 (dd, $J = 1,6, 8$ Hz, 1 H), 7,72 - 7,67 (m, 2 H), 7,60 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,53 - 7,48 (m, 2 H), 6,07 (s, 1 H), 5,04 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 4,94 - 4,81 (m, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 1,85 (s, 3 H), 0,94 (s, 9 H).	MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_6$ [M-H] $^-$ 560,1, encontrado 560,1.

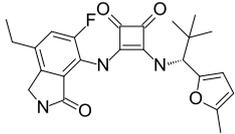
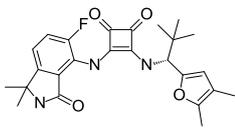
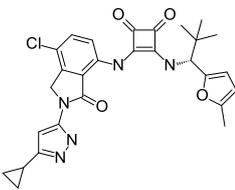
Estrutura	RMN	MS
		MS: (ES) m/z calculado para $C_{29}H_{25}ClFN_3O_6$ $[M-H]^-$ 564,1, encontrado 564,3.
		MS: (ES) m/z calculado para $C_{30}H_{28}ClN_3O_6$ $[M-H]^-$ 560,1, encontrado 560,4.
		MS: (ES) m/z calculado para $C_{31}H_{31}N_3O_6$ $[M-H]^-$ 540,2, encontrado 540,2.
		MS: (ES) m/z calculado para $C_{29}H_{27}N_3O_6$ $[M-H]^-$ 513,2, encontrado 513,2.
		MS: (ES) m/z calculado para $C_{30}H_{28}FN_3O_7$ $[M-H]^-$ 560,2, encontrado 560,2.

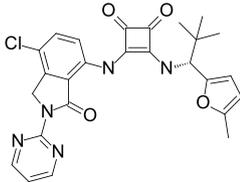
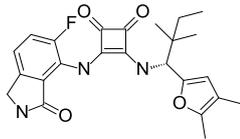
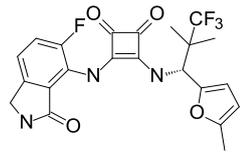
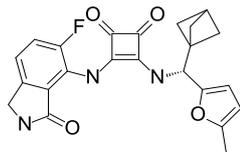
Estrutura	RMN	MS
	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,81 (s, 1 H), 8,97 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 7,64 - 7,38 (m, 5 H), 6,09 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 5,94 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 5,02 (d, $J = 12$ Hz, 1 H), 4,92 - 4,81 (m, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 0,87 (s, 9 H).	MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 548,1, encontrado 548,1.
	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,83 (s, 1 H), 8,95 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 7,84 (dd, $J = 1,6, 8,0$ Hz, 1 H), 7,62 (dt, $J = 1,6, 8$ Hz, 1 H), 7,51 (d, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 7,48 - 7,41 (m, 3 H), 6,00 (s, 1 H), 4,98 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 4,97 - 4,84 (m, 2 H), 2,09 (s, 3 H), 1,80 (s, 3 H), 0,88 (s, 9 H).	MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_6$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 544,1, encontrado 544,1.
	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,84 (s, 1 H), 9,01 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 7,84 (dd, $J = 1,6, 8,0$ Hz, 1 H), 7,62 (dt, $J = 1,6, 10$ Hz, 1 H), 7,51 (d, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 7,48 - 7,43 (m, 2 H), 6,39 (s, 2 H), 5,06 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 4,97 - 4,85 (m, 2 H), 0,89 (s, 9 H).	MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{ClFN}_3\text{O}_6$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 550,1, encontrado 550,1.

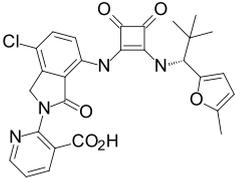
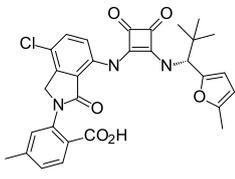
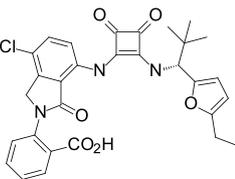
Estrutura	RMN	MS
		MS: (ES) m/z calculado para $C_{30}H_{28}FN_3O_6$ $[M-H]^-$ 544,2, encontrado 544,2.
		MS: (ES) m/z calculado para $C_{29}H_{25}ClFN_3O_6$ $[M-H]^-$ 564,1, encontrado 564,1.
		MS: (ES) m/z calculado para $C_{29}H_{25}ClFN_3O_6$ $[M-H]^-$ 564,1, encontrado 564,1.
	1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,83 (s, 1 H), 8,99 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 7,84 (dd, $J = 1,6, 8,0$ Hz, 1 H), 7,62 (dt, $J = 1,6, 8$ Hz, 1 H), 7,51 (d, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 7,48 - 7,42 (m, 3 H), 6,10 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 5,96 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 5,04 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 4,97 - 4,85 (m, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 0,88 (s, 9 H).	MS: (ES) m/z calculado para $C_{29}H_{26}FN_3O_6$ $[M-H]^-$ 530,1, encontrado 530,1.

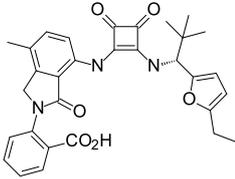
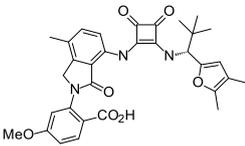
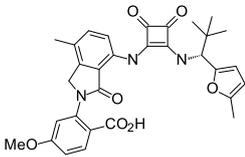
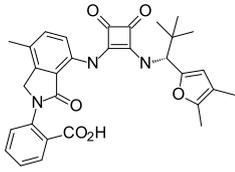
Estrutura	RMN	MS
		MS: (ES) m/z calculado para $C_{29}H_{26}ClN_3O_6$ $[M-H]^-$ 546,1, encontrado 546,1.
		MS: (ES) m/z calculado para $C_{29}H_{26}ClN_3O_6$ $[M-H]^-$ 546,1, encontrado 546,1.
		MS: (ES) m/z calculado para $C_{30}H_{28}ClN_3O_6$ $[M-H]^-$ 560,2, encontrado 560,2.
		MS: (ES) m/z calculado para $C_{26}H_{26}ClN_5O_4$ $[M-H]^-$ 506,2, encontrado 506,2.

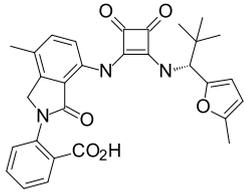
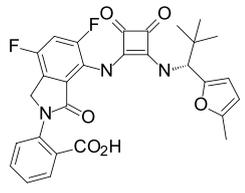
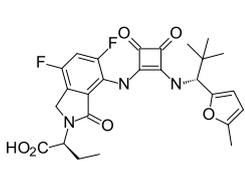
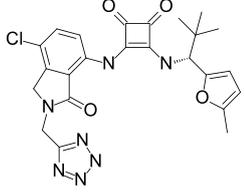
Estrutura	RMN	MS
		MS: (ES) m/z calculado para $C_{25}H_{24}ClN_5O_4$ $[M-H]^-$ 492,1, encontrado 492,1.
		MS: (ES) m/z calculado para $C_{25}H_{24}ClN_5O_4$ $[M-H]^-$ 492,1, encontrado 492,1.
		MS: (ES) m/z calculado para $C_{25}H_{28}ClN_3O_5$ $[M-H]^-$ 484,2, encontrado 484,2.
		MS: (ES) m/z calculado para $C_{32}H_{32}ClN_3O_7$ $[M-H]^-$ 604,2, encontrado 604,2.

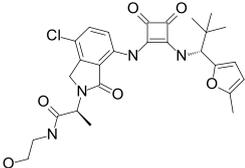
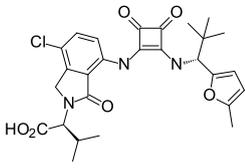
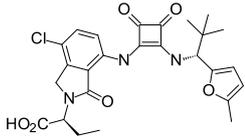
Estrutura	RMN	MS
	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,57 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,37 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 12 Hz, 1 H), 6,17 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 6,03 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 5,00 (d, J = 12 Hz, 1 H), 4,31 (s, 1 H), 2,56 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 0,95 (s, 9 H).	MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 438,1, encontrado 438,1.
	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,52 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,26 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 7,38-7,28 (m, 2 H), 5,96 (s, 1 H), 4,85 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 2,07 (s, 3 H), 1,77 (s, 3 H), 1,31 (s, 6 H), 0,84 (s, 9 H).	MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 452,2, encontrado 452,2.
		MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 533,2, encontrado 533,2.

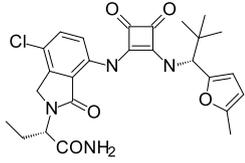
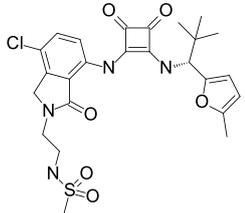
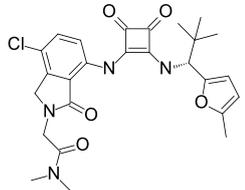
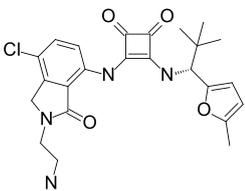
Estrutura	RMN	MS
	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,07 (s, 1 H), 9,20 (d, J = 10 Hz, 1 H), 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 2 H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,29 (t, J = 4,8 Hz, 1 H), 6,20 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 6,04 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 5,12 (d, J = 10 Hz, 1 H), 5,04 (s, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 0,97 (s, 9 H).	MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 504,1, encontrado 504,1.
		MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{NaO}_4$ $[\text{M} + \text{Na}]^-$ 462,2, encontrado 462,5.
		MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}$ 4 $[\text{M} + \text{H}]^-$ 466,2, encontrado 466,4.
		MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}$ 4 $[\text{M} + \text{H}]^-$ 422,2, encontrado 422,0.

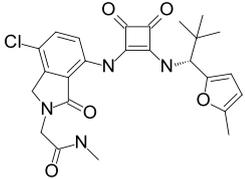
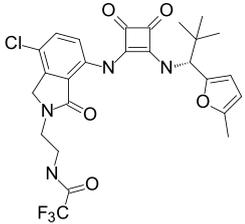
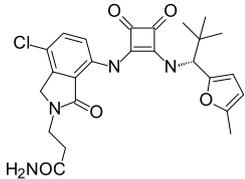
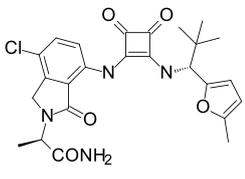
Estrutura	RMN	MS
		MS: (ES) m/z calculado para $C_{28}H_{26}Cl_2N_4$ $O_6 [M + H]^+$ 549,2, encontrado 549,4.
		MS: (ES) m/z calculado para $C_{30}H_{27}ClN_3O$ $6 [M - H]^-$ 560,2, encontrado 560,3.
	1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,97 (s, 1 H), 9,13 (d, $J = 10,1$ Hz, 1 H), 7,94 (dd, $J = 7,8, 1,6$ Hz, 1 H), 7,79 - 7,67 (m, 2 H), 7,63 (dd, $J = 8,0, 1,3$ Hz, 1 H), 7,57 - 7,46 (m, 2 H), 6,20 (d, $J = 3,1$ Hz, 1 H), 6,05 (d, $J = 3,1$ Hz, 1 H), 5,14 (d, $J = 10,0$ Hz, 1 H), 4,93 (d, $J = 17,5$ Hz, 1 H), 4,86 (d, $J = 17,5$ Hz, 1 H), 2,61 (q, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 1,16 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 0,96 (s, 9H).	MS: (ES) m/z calculado para $C_{30}H_{27}ClN_3O$ $6 [M - H]^-$ 560,2, encontrado 560,0.

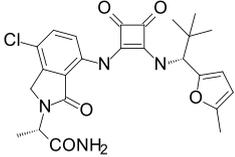
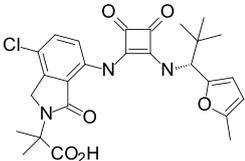
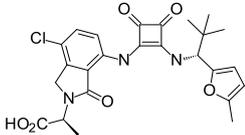
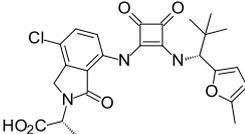
Estrutura	RMN	MS
		MS: (ES) m/z calculado para C31H30N3O6 [M - H] ⁻ 540,2, encontrado 540,3.
		MS: (ES) m/z calculado para C32H33N3NaO 7 [M + Na] ⁺ 594,2, encon- trado 594,3.
		MS: (ES) m/z calculado para C31H30N3O7 [M - H] ⁻ 556,2, encontrado 556,2.
		MS: (ES) m/z calculado para C31H30N3O6 [M - H] ⁻ 540,2, encontrado 540,2.

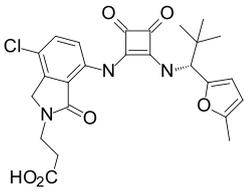
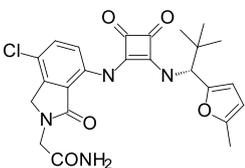
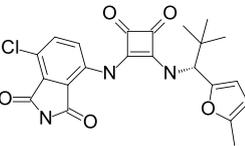
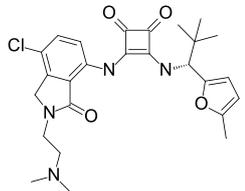
Estrutura	RMN	MS
		MS: (ES) m/z calculado para C ₃₀ H ₂₈ N ₃ O ₆ [M - H] ⁻ 526,2, encontrado 526,2.
		MS: (ES) m/z calculado para C ₂₉ H ₂₄ F ₂ N ₃ O 6 [M - H] ⁻ 548,2, encontrado 548,4.
		MS: (ES) m/z calculado para C ₂₆ H ₂₈ F ₂ N ₃ O 6 [M + H] ⁺ 516,2, encon- trado 516,1.
		MS: (ES) m/z calculado para C ₂₄ H ₂₄ ClN ₇ N aO ₄ [M + Na] ⁺ 532,2, encon- trado 532,2.

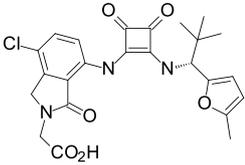
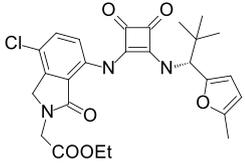
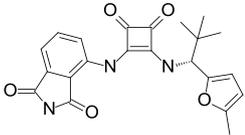
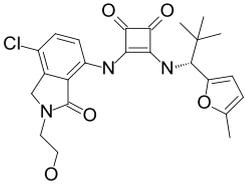
Estrutura	RMN	MS
		MS: (ES) m/z calculado para $C_{27}H_{30}ClN_4O$ $6 [M - H]^-$ 541,2, encontrado 541,2.
		MS: (ES) m/z calculado para $C_{27}H_{29}ClN_3O$ $6 [M - H]^-$ 526,2, encontrado 526,3.
	1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,12 (s, 1 H), 9,95 (s, 1 H), 9,13 (d, $J = 10,1$ Hz, 1 H), 7,66 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 7,49 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 6,21 (d, J $= 3,1$ Hz, 1 H), 6,05 (dd, $J =$ $3,1, 1,3$ Hz, 1 H), 5,12 (d, $J =$ $10,0$ Hz, 1 H), 4,65 (dd, $J =$ $10,9, 4,8$ Hz, 1 H), 4,49 (s, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 2,13 - 1,87 (m, 2 H), 0,97 (s, 9 H), 0,90 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).	MS: (ES) m/z calculado para $C_{26}H_{29}ClN_3O$ $6 [M + H]^+$ 514,2, encon- trado 514,0.

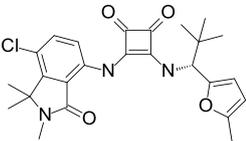
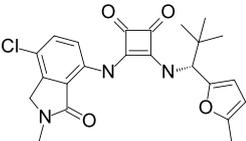
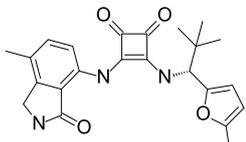
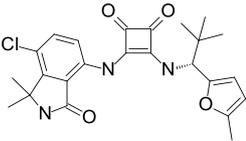
Estrutura	RMN	MS
		MS: (ES) m/z calculado para C ₂₆ H ₂₈ ClN ₄ O 5 [M - H] ⁻ 511,2, encontrado 511,1.
		MS: (ES) m/z calculado para C ₂₅ H ₂₈ ClN ₄ O 6S [M - H] ⁻ 547,1, encon- trado 547,1.
		MS: (ES) m/z calculado para C ₂₆ H ₂₉ ClN ₄ N aO ₅ [M + Na] ⁺ 535,2, encon- trado 535,2.
		MS: (ES) m/z calculado para C ₂₄ H ₂₈ ClN ₄ O 4 [M + H] ⁺ 471,2, encon- trado 471,1.

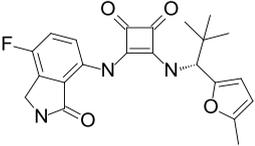
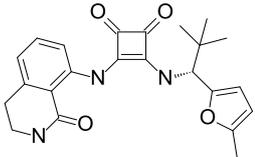
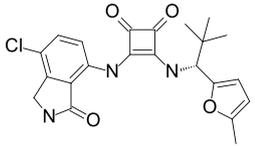
Estrutura	RMN	MS
		MS: (ES) m/z calculado para $C_{25}H_{26}ClN_4O_5$ $5 [M - H]^-$ 497,2, encontrado 497,1.
		MS: (ES) m/z calculado para $C_{26}H_{27}ClF_3N_4O_5$ $405 [M + H]^+$ 567,2, encon- trado 567,0.
		MS: (ES) m/z calculado para $C_{25}H_{26}ClN_4O_5$ $5 [M - H]^-$ 497,2, encontrado 497,1.
		MS: (ES) m/z calculado para $C_{25}H_{26}ClN_4O_5$ $5 [M - H]^-$ 497,2, encontrado 497,1.

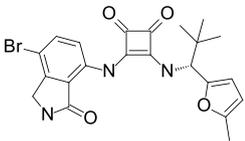
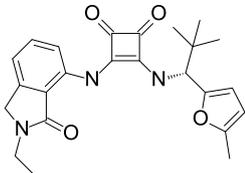
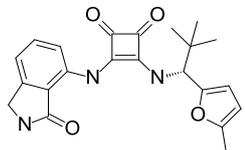
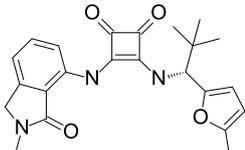
Estrutura	RMN	MS
		MS: (ES) m/z calculado para $C_{25}H_{26}ClN_4O$ $5 [M - H]^-$ 497,2, encontrado 497,1.
		MS: (ES) m/z calculado para $C_{26}H_{27}ClN_3O$ $6 [M - H]^-$ 512,2, encontrado 512,1.
		MS: (ES) m/z calculado para $C_{25}H_{27}ClN_3O$ $6 [M + H]^+$ 500,2, encon- trado 500,1.
		MS: (ES) m/z calculado para $C_{25}H_{27}ClN_3O$ $6 [M + H]^+$ 500,2, encon- trado 500,1.

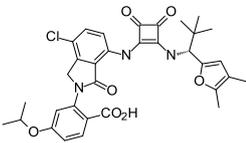
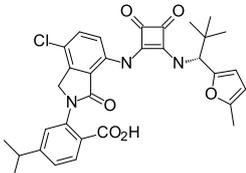
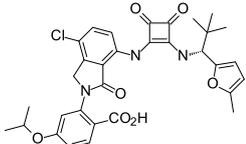
Estrutura	RMN	MS
		MS: (ES) m/z calculado para C ₂₅ H ₂₅ ClN ₃ O 6 [M - H] ⁻ 498,1, encontrado 498,1.
		MS: (ES) m/z calculado para C ₂₄ H ₂₆ ClN ₄ O 5 [M + H] ⁺ 485,2, encon- trado 485,1.
		MS: (ES) m/z calculado para C ₂₂ H ₁₉ ClN ₃ O 5 [M - H] ⁻ 440,1, encontrado 440,1.
		MS: (ES) m/z calculado para C ₂₆ H ₃₂ ClN ₄ O 4 [M + H] ⁺ 499,2, encon- trado 499,2.

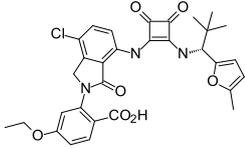
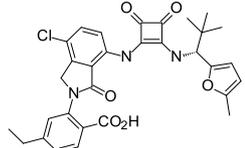
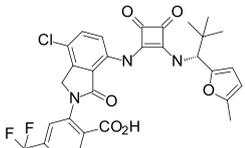
Estrutura	RMN	MS
		MS: (ES) m/z calculado para C ₂₄ H ₂₅ ClN ₃ O 6 [M + H] ⁺ 486,1, encontrado 486,1.
		MS: (ES) m/z calculado para C ₂₆ H ₂₉ ClN ₃ O 6 [M + H] ⁺ 514,2, encontrado 514,1.
		MS: (ES) m/z calculado para C ₂₂ H ₂₂ ClN ₃ O 5 [M + H] ⁺ 408,2, encontrado 408,1.
		MS: (ES) m/z calculado para C ₂₄ H ₂₅ ClN ₃ O 5 [M - H] ⁻ 470,1, encontrado 470,1.

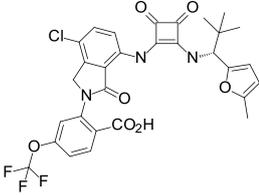
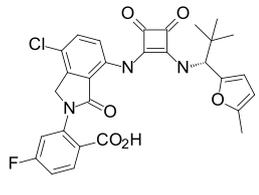
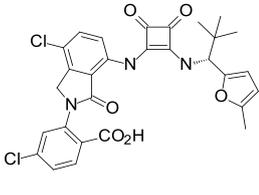
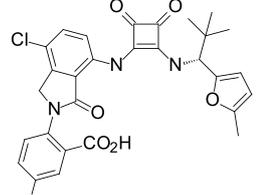
Estrutura	RMN	MS
		MS: (ES) m/z calculado para $C_{25}H_{27}ClN_3O$ $4 [M - H]^-$ 468,2, encontrado 468,1.
		MS: (ES) m/z calculado para $C_{23}H_{25}ClN_3O$ $4 [M + H]^+$ 442,2, encon- trado 442,1.
	1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,88 (s, 1 H), 9,06 (d, $J =$ 10,1 Hz, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 7,37 - 7,25 (m, 2 H), 6,20 (d, J = 3,1 Hz, 1 H), 6,05 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 5,15 (d, $J = 10,0$ Hz, 1 H), 4,32 (s, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 0,98 (s, 9H).	MS: (ES) m/z calculado para $C_{23}H_{24}N_3O_4$ $[M - H]^-$ 406,2, encontrado 406,1.
	1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,97 (s, 1 H), 9,16 (d, $J =$ 10,0 Hz, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 7,54 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 7,40 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 6,19 (d, J = 3,1 Hz, 1 H), 6,04 (d, $J = 3,1$ Hz, 1 H), 5,13 (d, $J = 10,0$ Hz, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 1,56 (s, 6 H), 0,96 (s, 9H).	MS: (ES) m/z calculado para $C_{24}H_{25}ClN_3O$ $4 [M - H]^-$ 454,2, encontrado 454,2.

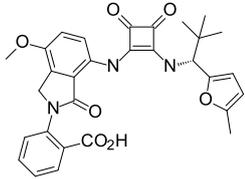
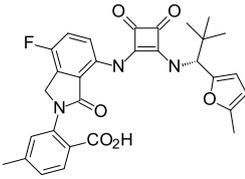
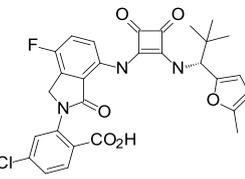
Estrutura	RMN	MS
	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,87 (s, 1 H), 9,05 (d, J = 10,1 Hz, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 7,46 - 7,36 (m, 2 H), 6,19 (d, J = 3,1 Hz, 1 H), 6,04 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 5,13 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 4,45 (s, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 0,96 (s, 9H).	MS: (ES) m/z calculado para C ₂₂ H ₂₃ FN ₃ O ₄ [M + H] ⁺ 412,2, encontrado 412,2.
	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,04 (s, 1 H), 9,21 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,40 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,97 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 6,05 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 5,18 (d, J = 9,9 Hz, 1 H), 3,39 - 3,31 (m, 2 H), 2,90 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 0,97 (s, 9H).	MS: (ES) m/z calculado para C ₂₃ H ₂₆ N ₃ O ₄ [M + H] ⁺ 408,2, encontrado 408,1.
	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,95 (s, 1 H), 9,15 (d, J = 10,1 Hz, 1 H), 8,94 (s, 1 H), 7,60 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,21 (d, J = 3,1 Hz, 1 H), 6,06 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 5,14 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 4,38 (s, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 0,98 (s, 9H).	MS: (ES) m/z calculado para C ₂₂ H ₂₃ ClN ₃ O ₄ 4 [M + H] ⁺ 428,1, encontrado 428,1.

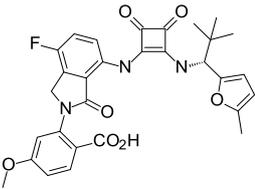
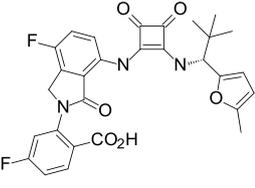
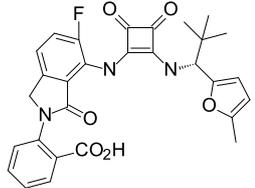
Estrutura	RMN	MS
		MS: (ES) m/z calculado para $C_{22}H_{21}BrN_3O_4$ $4 [M - H]^-$ 470,1, encontrado 470,0.
		MS: (ES) m/z calculado para $C_{24}H_{28}N_3O_4$ $[M + H]^+$ 422,2, encontrado 422,1.
		MS: (ES) m/z calculado para $C_{22}H_{24}N_3O_4$ $[M + H]^+$ 394,2, encontrado 394,1.
		MS: (ES) m/z calculado para $C_{23}H_{26}N_3O_4$ $[M + H]^+$ 408,2, encontrado 408,2.

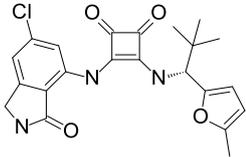
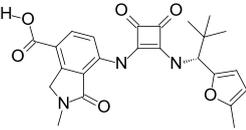
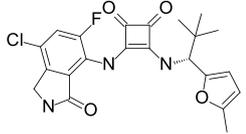
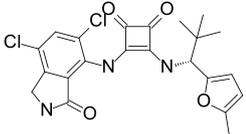
Estrutura	RMN	MS
		MS: (ES) m/z calculado para C33H33ClN3O 7 [M - H] ⁻ 618,2, encontrado 618,1.
		MS: (ES) m/z calculado para C32H31ClN3O 6 [M - H] ⁻ 588,2, encontrado 588,4.
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,96 (s, 1 H), 9,15 (d, <i>J</i> = 10,1 Hz, 1 H), 7,90 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1 H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1 H), 7,51 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1 H), 7,18 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1 H), 7,04 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,6 Hz, 1 H), 6,19 (d, <i>J</i> = 3,1 Hz, 1 H), 6,04 (dd, <i>J</i> = 3,1, 1,2 Hz, 1 H), 5,13 (d, <i>J</i> = 10,1 Hz, 1 H), 4,88 (d, <i>J</i> = 17,8 Hz, 1 H), 4,82 (d, <i>J</i> = 17,4 Hz, 1 H), 4,74 (p, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 1,31 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 6 H), 0,96 (s, 9H).	MS: (ES) m/z calculado para C32H31ClN3O 7 [M - H] ⁻ 604,2, encontrado 604,1

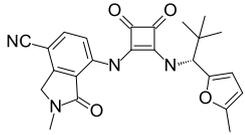
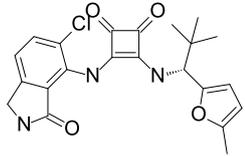
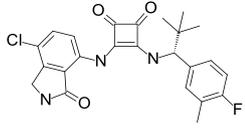
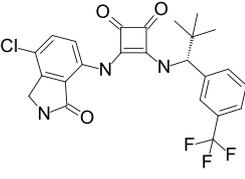
Estrutura	RMN	MS
	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,96 (s, 1 H), 9,16 (d, J = 10,2 Hz, 1 H), 7,91 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,19 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,06 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1 H), 6,19 (d, J = 3,1 Hz, 1 H), 6,04 (d, J = 3,1 Hz, 1 H), 5,12 (d, J = 10,1 Hz, 1 H), 4,88 (d, J = 17,4 Hz, 1 H), 4,82 (d, J = 17,3 Hz, 1 H), 4,13 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 0,96 (s, 9H).	MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{ClIN}_3\text{O}$ 7 [M + H] ⁺ 592,2, encontrado 592,1
		MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{ClIN}_3\text{NaO}_6$ [M + Na] ⁺ 598,2, encontrado 598,1
		MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{ClF}_3\text{N}$ 306 [M - H] ⁻ 614,1, encontrado 614,4.

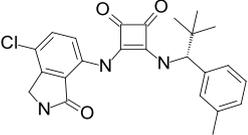
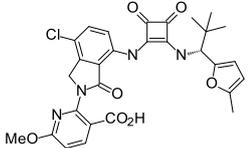
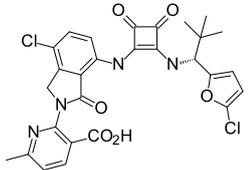
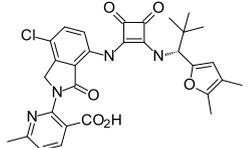
Estrutura	RMN	MS
		MS: (ES) m/z calculado para C30H24ClF3N 307 [M - H] ⁻ 630,1, encon- trado 630,4
		MS: (ES) m/z calculado para C29H24ClFN3 O6 [M - H] ⁻ 564,1, encon- trado 564,3
		MS: (ES) m/z calculado para C29H24Cl2N3 O6 [M - H] ⁻ 580,1, encon- trado 580,3
		MS: (ES) m/z calculado para C30H27ClN3O 7 [M - H] ⁻ 576,2, encontrado 576,4

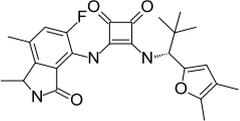
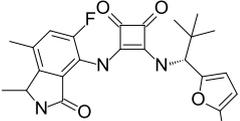
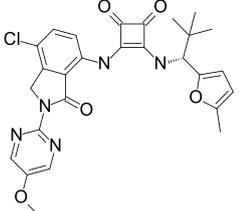
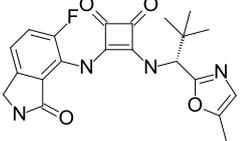
Estrutura	RMN	MS
		MS: (ES) m/z calculado para C ₃₀ H ₂₈ N ₃ O ₇ [M - H] ⁻ 542,2, encontrado 542,4
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,91 (s, 1 H), 9,08 (d, <i>J</i> = 10,1 Hz, 1 H), 7,85 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1 H), 7,57 - 7,47 (m, 2 H), 7,42 (s, 1 H), 7,34 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1 H), 6,19 (d, <i>J</i> = 3,1 Hz, 1 H), 6,04 (d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 1 H), 5,13 (d, <i>J</i> = 10,1 Hz, 1 H), 4,98 (d, <i>J</i> = 17,2 Hz, 1 H), 4,91 (d, <i>J</i> = 17,3 Hz, 1 H), 2,40 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 0,96 (s, 9H).	MS: (ES) m/z calculado para C ₃₀ H ₂₉ FN ₃ O ₆ [M + H] ⁺ 546,2, encontrado 546,6
		MS: (ES) m/z calculado para C ₂₉ H ₂₆ ClFN ₃ O ₆ [M + H] ⁺ 566,1, encon- trado 566,5

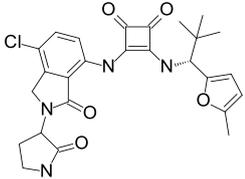
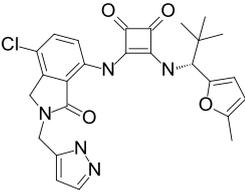
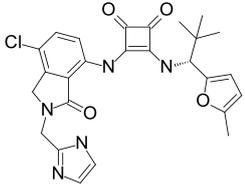
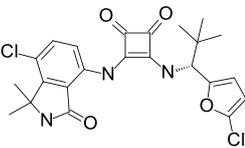
Estrutura	RMN	MS
	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,91 (s, 1 H), 9,08 (d, J = 10,1 Hz, 1 H), 7,93 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,57 - 7,43 (m, 2 H), 7,18 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,08 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1 H), 6,19 (d, J = 3,1 Hz, 1 H), 6,04 (dd, J = 3,1, 1,3 Hz, 1 H), 5,13 (d, J = 10,1 Hz, 1 H), 4,97 (d, J = 17,2 Hz, 1 H), 4,91 (d, J = 17,3 Hz, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 0,96 (s, 9H).	MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{NaO}_7$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 584,2, encontrado 584,2
	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,91 (s, 1 H), 9,08 (d, J = 10,1 Hz, 1 H), 7,99 (dd, J = 8,8, 6,5 Hz, 1 H), 7,66 - 7,44 (m, 3 H), 7,38 (td, J = 8,5, 2,7 Hz, 1 H), 6,19 (d, J = 3,1 Hz, 1 H), 6,05 (d, J = 3,1 Hz, 1 H), 5,13 (d, J = 10,1 Hz, 1 H), 5,05 (d, J = 17,2 Hz, 1 H), 4,98 (d, J = 17,2 Hz, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 0,97 (s, 9H).	MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6$ $[\text{M} - \text{H}]^-$ 548,2, encontrado 548,5
		MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{FN}_3\text{O}_6$ $[\text{M} - \text{H}]^-$ 530,2, encontrado 530,2

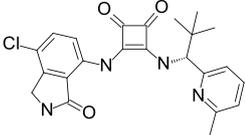
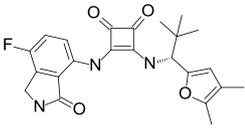
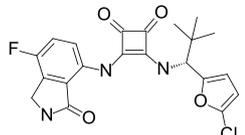
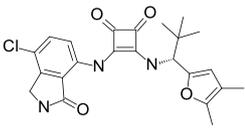
Estrutura	RMN	MS
		MS: (ES) m/z calculado para C ₂₂ H ₂₁ ClN ₃ O 4 [M - H] ⁻ 426,1, encontrado 426,1
		MS: (ES) m/z calculado para C ₂₄ H ₂₆ N ₃ O ₆ [M + H] ⁺ 452,2, encontrado 452,5
	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,54 (d, <i>J</i> = 10,3 Hz, 1 H), 6,15 (d, <i>J</i> = 3,1 Hz, 1 H), 5,97 (dd, <i>J</i> = 3,1, 1,1 Hz, 1 H), 5,12 (s, 1 H), 4,38 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 1,05 (s, 9H).	MS: (ES) m/z calculado para C ₂₂ H ₂₂ ClFN ₃ O ₄ [M + H] ⁺ 446,1, encon- trado 446,4.
		MS: (ES) m/z calculado para C ₂₂ H ₂₂ Cl ₂ N ₃ O ₄ [M + H] ⁺ 462,1, encon- trado 462,0.

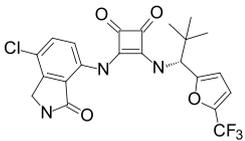
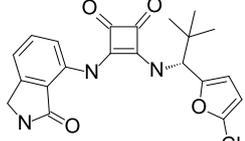
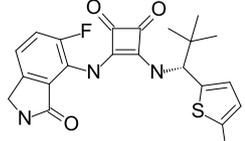
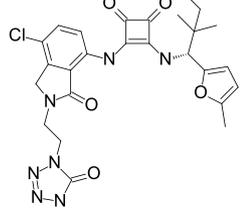
Estrutura	RMN	MS
		MS: (ES) m/z calculado para C ₂₄ H ₂₃ N ₄ O ₄ [M - H] ⁻ 431,2, encontrado 431,1.
		MS: (ES) m/z calculado para C ₂₂ H ₂₁ ClN ₃ O 4 [M - H] ⁻ 426,1, encontrado 426,1
		MS: (ES) m/z calculado para C ₂₄ H ₂₂ ClFN ₃ O ₃ [M - H] ⁻ 454,1, encon- trado 454,1
		MS: (ES) m/z calculado para C ₂₄ H ₂₀ ClF ₃ N 3O ₃ [M - H] ⁻ 490,1, encon- trado 490,0

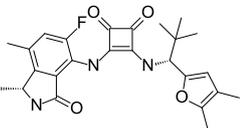
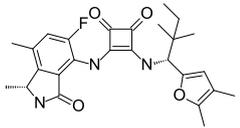
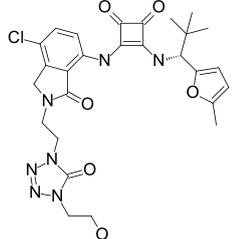
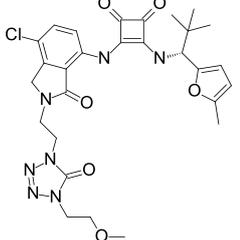
Estrutura	RMN	MS
		MS: (ES) m/z calculado para C ₂₄ H ₂₃ ClN ₃ O 3 [M - H] ⁻ 436,1, encontrado 436,1
		MS: (ES) m/z calculado para C ₂₉ H ₂₆ ClN ₄ O 7 [M - H] ⁻ 577,2, encontrado 577,1
		MS: (ES) m/z calculado para C ₂₈ H ₂₃ Cl ₂ N ₄ O 6 [M - H] ⁻ 581,1, encon- trado 581,1.
		MS: (ES) m/z calculado para C ₃₀ H ₂₈ ClN ₄ O 6 [M - H] ⁻ 575,2, encontrado 575,2.

Estrutura	RMN	MS
		MS: (ES) m/z calculado para C ₂₅ H ₂₇ FN ₃ O ₄ [M - H] ⁻ 452,2, encontrado 452,0.
		MS: (ES) m/z calculado para C ₂₄ H ₂₇ FN ₃ O ₄ [M + H] ⁺ 440,2, encontrado 440,0.
		MS: (ES) m/z calculado para C ₂₇ H ₂₅ ClN ₅ O 5 [M - H] ⁻ 534,2, encontrado 534,1
		MS: (ES) m/z calculado para C ₂₁ H ₂₂ FN ₄ O ₄ [M + H] ⁺ 413,2, encontrado 413,5.

Estrutura	RMN	MS
		MS: (ES) m/z calculado para $C_{26}H_{26}ClN_4O$ 5 [M - H] ⁻ 509,2, encontrado 509,2.
		MS: (ES) m/z calculado para $C_{26}H_{27}ClN_5O$ 4 [M + H] ⁺ 508,2, encon- trado 508,1.
		MS: (ES) m/z calculado para $C_{26}H_{27}ClN_5O$ 4 [M + H] ⁺ 508,2, encon- trado 508,1.
		MS: (ES) m/z calculado para $C_{23}H_{24}Cl_2N_3O$ O4 [M + H] ⁺ 476,1, encon- trado 476,0.

Estrutura	RMN	MS
		MS: (ES) m/z calculado para $C_{23}H_{24}ClN_4O$ $3 [M + H]^+$ 439,2, encon- trado 439,1.
	1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,88 (s, 1 H), 9,04 (d, $J =$ 10,1 Hz, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 7,47 - 7,35 (m, 2 H), 6,10 (s, 1 H), 5,09 (d, $J = 10,0$ Hz, 1 H), 4,46 (s, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 1,89 (s, 3 H), 0,97 (s, 9H).	MS: (ES) m/z calculado para $C_{23}H_{25}FN_3O_4$ $[M + H]^+$ 426,2, encontrado 426,1.
		MS: (ES) m/z calculado para $C_{21}H_{20}ClFN_3$ $O_4 [M + H]^+$ 432,1, encon- trado 432,1.
	1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,94 (s, 1 H), 9,11 (d, $J =$ 10,1 Hz, 1 H), 8,94 (s, 1 H), 7,60 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 7,43 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,09 (d, $J = 9,9$ Hz, 1 H), 4,38 (s, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 1,89 (s, 3 H), 0,97 (s, 9H).	MS: (ES) m/z calculado para $C_{23}H_{25}ClN_3O$ $4 [M + H]^+$ 442,2, encon- trado 442,1.

Estrutura	RMN	MS
		MS: (ES) m/z calculado para $C_{22}H_{20}ClF_3N$ $304 [M + H]^+$ 482,1, encontrado 482,1.
		MS: (ES) m/z calculado para $C_{21}H_{21}ClN_3O$ $4 [M + H]^+$ 414,1, encontrado 414,1.
	1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,60 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,30 (d, $J = 10,2$ Hz, 1 H), 7,49 (dd, $J = 11,2, 8,2$ Hz, 1 H), 7,35 (dd, $J = 8,2, 3,8$ Hz, 1 H), 6,79 (d, $J = 3,4$ Hz, 1 H), 6,71 (m, 1 H), 5,25 (d, $J = 10,1$ Hz, 1 H), 4,34 (s, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 1,01 (s, 9H).	MS: (ES) m/z calculado para $C_{22}H_{22}FN_3O_3$ $S [M + H]^+$ 428,1, encontrado 428,4.
		MS: (ES) m/z calculado para $C_{26}H_{29}ClN_7O$ $5 [M + H]^+$ 554,2, encontrado 554,3.

Estrutura	RMN	MS
		MS: (ES) m/z calculado para C ₂₅ H ₂₉ FN ₃ O ₄ [M + H] ⁺ 454,2, encontrado 554,0.
		MS: (ES) m/z calculado para C ₂₆ H ₃₀ FN ₃ NaO ₄ [M + Na] ⁺ 490,2, encontrado 490,0.
		MS: (ES) m/z calculado para C ₂₇ H ₃₀ ClN ₇ NaO ₆ [M + Na] ⁺ 606,2, encontrado 606,4.
		MS: (ES) m/z calculado para C ₂₈ H ₃₂ ClN ₇ NaO ₆ [M + Na] ⁺ 620,2, encontrado 620,4.

ATIVIDADE BIOLÓGICA

Exemplo biológico 1: Ensaio de ligação de ligante para a atividade de CCR2

[00328] Utilizou-se um ensaio de ligação ao ligante para determinar a capacidade dos potenciais antagonistas de CXCR2 para bloquear a

interação entre o CXCR2 e qualquer um dos seus ligantes. Células HEK-293 expressando estavelmente CXCR2 ou neutrófilos humanos expressando CXCR2, foram 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 e 0,1% de albumina de soro bovino) a uma concentração de 5×10^5 células / mL. Os ensaios de ligação foram estabelecidos como se segue: Os compostos para rastreamento foram diluídos em série de um mínimo de 20 mM 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) foi adicionado a cada cavidade contendo composto. Em seguida, 0,1 mL de CXCL8 marcado com ^{125}I (obtido de Perkin Elmer; Waltham, MA) diluído em tampão de ensaio até uma concentração final de ~ 50 pM, produzindo ~ 1 μCi por poço e as placas foram vedadas e incubadas por aproximadamente 3 horas a 25°C em uma plataforma agitadora. As reações foram aspiradas em filtros de vidro GF / B pré-embecidos em solução de polietilenoimina a 0,3% (PEI), em uma colheitadeira de células a vácuo (Packard Instruments; Meriden, CT). Adicionou-se fluido de cintilação (50 μL ; Microscint 20, Packard Instruments) a cada poço, vedou-se as placas e mediu-se a radioatividade em um contador de cintilações Top Count (Packard Instruments). Os poços de controle contendo apenas diluente (para contagens totais) ou composto de 20 μM foram utilizados para calcular a porcentagem de inibição total do composto. O programa de computador Prism da GraphPad, Inc. (San Diego, Ca) foi utilizado para calcular os valores de IC_{50} . Os valores de IC_{50} são as concentrações necessárias para reduzir a ligação do CXCR8 marcado ao receptor em 50%. Os compostos na Figura 1 tendo um valor de IC_{50} no ensaio de ligação inferior a 100 nM são marcados (+++); de 100-1000 nM são marcados (++); e menor ou igual a 20 μM mas acima de 1000 nM são marcados (+).

Exemplo Biológico 2: Ensaio de Migração/Quimiotaxia para a Atividade do CXCR2

[00329] Um ensaio de quimiotaxia no soro pode ser utilizado para determinar a eficácia de potenciais antagonistas do receptor no bloqueio da migração mediada através de receptores de quimiocinas, tais como o CXCR2. Este ensaio é realizado rotineiramente usando o sistema de microcâmara ChemoTX® com uma membrana de policarbonato de tamanho de poros de 5 µm. Para iniciar um tal ensaio, as células que expressam o receptor de quimiocinas (neste caso os neutrófilos isolados do sangue total humano) são coletadas por centrifugação a 400 x g em temperatura ambiente, depois suspensas a 4 milhões / ml em soro humano. O composto a ser testado é diluído em série a partir de uma concentração final máxima de 10 µM (ou um volume equivalente do seu solvente (DMSO)) e é então adicionado à mistura de células / soro. Separadamente, CXCL5 humano recombinante (ENA-78) na sua concentração EC₅₀ (10 nM) é colocado nos poços 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 poço da membrana. As placas são incubadas a 37 °C durante 45 minutos, após o que as membranas de policarbonato são removidas e são adicionados 5 µl dos agentes de intercalação de DNA CyQUANT (Invitrogen, Carlsbad, CA) aos poços inferiores. A quantidade de fluorescência, correspondente ao número de células migradas, é medida utilizando um leitor de placas Spectrafluor Plus (TECAN, San Jose, CA).

Exemplo Biológico 3: Ensaio de Migração/Quimiotaxia para a Atividade do CCR6

[00330] Um ensaio de quimiotaxia de soro foi utilizado para determinar a eficácia de potenciais antagonistas de receptores no bloqueio da migração mediada através de receptores de quimiocinas, tais como

CCR6. Este ensaio foi realizado rotineiramente utilizando o sistema de microcâmaras ChemoTX® com uma membrana de policarbonato de tamanho de poros de 5 µm. Para iniciar um tal ensaio, as células que expressam o receptor de quimiocinas (neste caso as células KHYG-1, Yagita e outros, *Leukemia*, 14: 922, 2000) foram coletadas por centrifugação a 400 x g em temperatura ambiente e depois suspensas a 4 milhões / ml em soro humano. O composto a ser testado foi diluído em série a partir de uma concentração final máxima de 10 µM (ou um volume equivalente do seu solvente (DMSO)) e foi então adicionado à mistura de células / soro. Separadamente, colocou-se CCL20 humana recombinante (MIP-3a / LARC) na sua concentração EC₅₀ (10 nM) nos poços inferiores da placa ChemoTX®. A membrana de policarbonato de 5 µm (tamanho de poro) foi colocada na placa e 20 µL da mistura de células / composto foram transferidos para cada poço da membrana. As placas foram incubadas a 37 °C durante 45 minutos, após o que as membranas de policarbonato foram removidas e 5 µl do agente de intercalação de DNA CyQUANT (Invitrogen, Carlsbad, CA) foram adicionados aos poços inferiores. A quantidade de fluorescência, correspondente ao número de células migradas, foi medida utilizando um leitor de placas Spectrafluor Plus (TECAN, San Jose, CA). Os compostos na Figura 1 tendo um valor de IC₅₀ no ensaio de quimiotaxia inferior a 100 nM são marcados (+++); de 100-1000 nM são marcados (++); e menor ou igual a 20 µM mas acima de 1000 nM são marcados (+).

Exemplo Biológico 4: Eficácia *in vivo* em modelo de intumescimento da orelha induzida por IL-23 para psoríase

[00331] Uma injeção intradérmica de IL-23 na orelha de camundongos pode causar um intumescimento da orelha que é dependente de CCR6 (Hedrick MN e outros J. Clinical Investigation, 2009. 119: 2317-2329). Camundongos C57Bl / 6 receberam injeções intradérmicas de IL-23 na orelha direita. A PBS foi administrada por injeção intradérmica

na orelha esquerda como controle. O composto 1.023 (sintetizado no exemplo 6) foi dosado por via subcutânea. O composto foi dosado de uma maneira terapêutica, Após 3 injeções intradérmicas de IL-23 e após o início do intumescimento moderado da orelha. O grau de intumescimento foi medido usando calibradores. O composto 1.023 foi capaz de inibir completamente o intumescimento da orelha induzido por IL-23 e foi capaz de reduzir o intumescimento de volta aos níveis basais (Figura 2).

Exemplo biológico 5: Eficácia *in vivo* no modelo do tipo psoríase induzida por imiquimode

[00332] A aplicação tópica de creme imiquimode nas costas raspadas de um camundongo causa o desenvolvimento de psoríase como lesões com características semelhantes às da psoríase humana, ou seja, eritema cutâneo, espessura da pele e descamação. (Van Der Fits L. e outros. 2009 J Immunology 182: 5836-5845). Camundongos Balb/c foram tratados com creme imiquimode aplicado topicamente na pele das costas raspada. O composto 1.129 foi administrado profilaticamente por via oral para atingir concentrações plasmáticas apropriadas ao longo do estudo. O desenvolvimento de lesões semelhantes à psoríase foi determinado de um modo cego medindo 3 aspectos da doença de pele, isto é, o grau de eritema, a porcentagem de pele afetada pela descamação e a espessura da pele medida pelos calibradores. A cada medição foi atribuída uma escore de doença entre 0 (sem doença) e 4 (doença máxima) de tal forma que foi calculada um escore cumulativo do PASI (Índice de Gravidade da Atividade da Psoríase), sendo o máximo um escore 12. O composto 1.129 foi capaz de reduzir a gravidade do escore cumulativo do PASI pela inibição do eritema, descamação e espessura da pele. A porcentagem de camundongos exibindo sintomas graves (escore de ≥ 3 para cada leitura) foi reduzida nos grupos tratados com o composto 1.129 em comparação com os

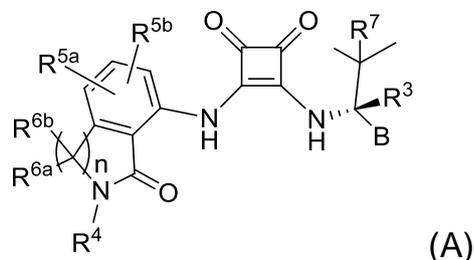
camundongos tratados com veículo (Figura 3).

[00333] Modalidades particulares desta invenção são aqui descritas, incluindo o melhor modo conhecido pelos inventores para realizar a invenção. Após a leitura do exposto, a descrição, variações das modalidades descritas podem tornar-se evidentes para os indivíduos que trabalham na técnica, e é esperado que aqueles versados na técnica possam empregar tais variações conforme apropriado. Consequentemente, pretende-se que a invenção seja praticada de um modo diferente do especificamente aqui descrito, e que a invenção inclua todas as modificações e equivalentes da matéria recitada nas reivindicações anexas, 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 de outro modo indicado aqui ou claramente contradito pelo contexto.

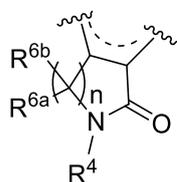
[00334] Todas as publicações, pedidos de patente, números de acesso e outras referências citadas nesta especificação são aqui incorporados por referência como se cada publicação individual ou pedido de patente fosse especificamente e individualmente indicado para ser incorporado por referência.

REIVINDICAÇÕES

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



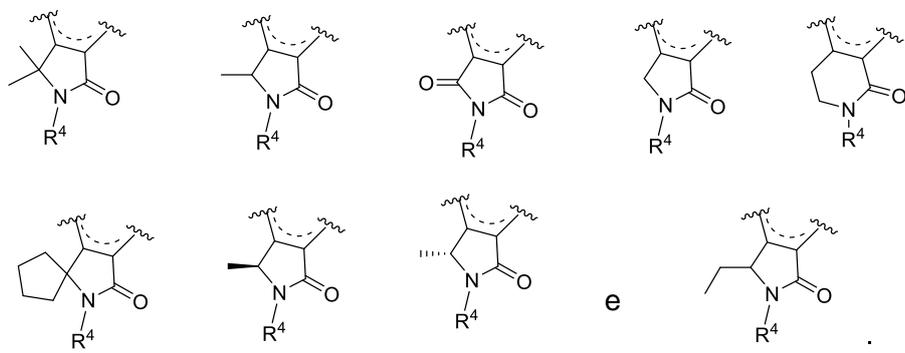
em que



é selecionado a partir do grupo que consiste

em:

e



B é furanila ou oxazolila, cada das quais é opcionalmente substituída com R^{1a} e R^{1b} , que são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi e C_{1-4} haloalquila;

R^3 é um membro selecionado a partir do grupo que consiste em H e D;

R^4 é um membro selecionado a partir do grupo que consiste em H, C_{1-8} alquila, OH, $-NR^{aR^b}$, $-C_{1-4}$ alcóxi, e Y; em que a C_{1-8} alquila é opcionalmente substituída com halogênio, $-CN$, $-CO_2R^a$, $-CONR^{aR^b}$, $-C(O)R^a$, $OC(O)NR^{aR^b}$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)_2R^c$, $-NR^aC(O)NR^{aR^b}$, -

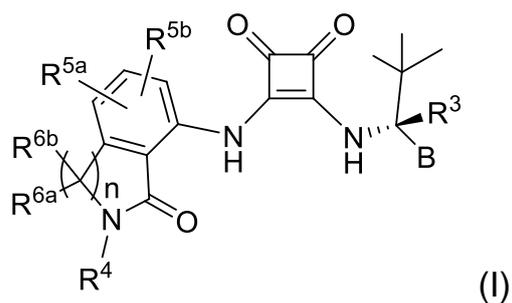
NR^aR^b, -OR^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b e Y, em que Y é um grupo ciclo-heteroalquila de 4 a 8 membros tendo um a cinco heteroátomos selecionados dentre N, O e S ou um grupo cicloalquila de 3 a 8 membros ou um grupo arila ou heteroarila de 5 ou 6 membros tendo um a cinco heteroátomos selecionados dentre N, O e S, qualquer dos quais é opcionalmente substituído com a partir de 1 a quatro substituintes selecionados a partir de halogênio, oxo, -CN, -C₁₋₆ alquila, -C₁₋₆ alcóxi, -C₁₋₆ haloalquila, O- C₁₋₆ haloalquila, - -C₁₋₆ alquil-NR^aR^b, -C₁₋₆ alquil-CO₂R^a, -C₁₋₆ alquil-CONR^aR^b, -C₁₋₆ alquil-C(O)R^a, -C₁₋₆ alquil-OC(O)NR^aR^b, -C₁₋₆ alquil-NR^aC(O)R^b, -C₁₋₆ alquil-NR^aC(O)₂R^c, -C₁₋₆ alquil-NR^aC(O)NR^aR^b, -C₁₋₆ alquil-OR^a, -C₁₋₆ alquil-S(O)₂NR^aR^b, -C₁₋₆ alquil-NR^aS(O)₂R^b, -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, -OH, -S(O)₂NR^aR^b, e -NR^aS(O)₂R^b; cada R^a e R^b é independentemente selecionado a partir de hidrogênio, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ hidroxialquila e C₁₋₄ haloalquila, e R^c é selecionado a partir de C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ hidroxialquila e C₁₋₄ haloalquila; e em que o grupo ciclo-heteroalquila de 4 a 8 membros tendo um a cinco heteroátomos selecionados dentre N, O e S e o grupo cicloalquila de 3 a 8 membros podem adicionalmente ser opcionalmente substituídos com oxo;

R^{5a} e R^{5b} são, cada qual, membros independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em H, halogênio, C₁₋₄ alquila, -C₁₋₄ haloalquila, O-C₁₋₄ haloalquila, C₁₋₄ alcóxi, CO₂H e CN; e

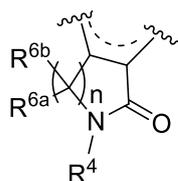
R⁷ é um membro selecionado a partir do grupo que consiste em metila, etila e C₁₋₂ haloalquila;

ou um sal farmaceuticamente aceitável, do mesmo.

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



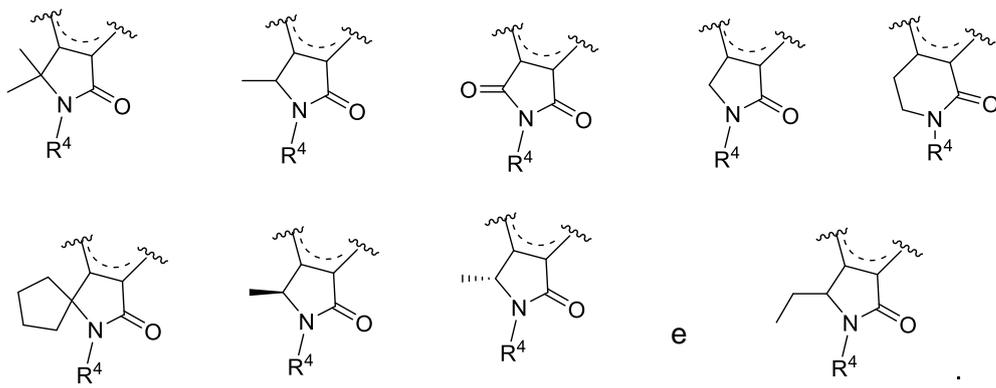
em que



é selecionado a partir do grupo que consiste

em:

e



B é furanila ou oxazolila, cada das quais é opcionalmente substituída com R^{1a} e R^{1b} que são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi e C_{1-4} haloalquila;

R^3 é um membro selecionado a partir do grupo que consiste em H e D;

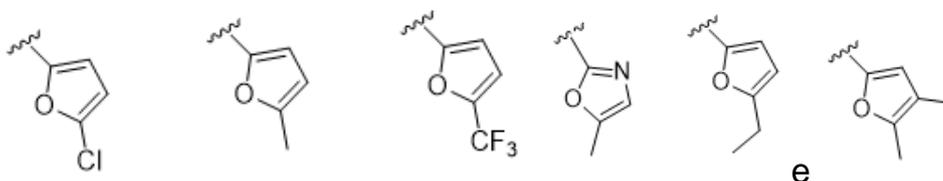
R^4 é um membro selecionado a partir do grupo que consiste em H, C_{1-8} alquila, e Y; em que a C_{1-8} alquila é opcionalmente substituída com halogênio, $-CN$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)_2R^c$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$ e Y, em que Y é um grupo arila ou heteroarila de 5 ou 6 membros tendo um a cinco heteroátomos selecionados

dentre N, O e S com de um a quatro substituinte(s) selecionado(s) a partir de halogênio, -CN, -C₁₋₄ alquila, -C₁₋₄ alcóxi, -C₁₋₄ hidroxialquila, -C₁₋₄ haloalquila, OCF₃, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -C(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -CH₂CO₂R^a; e cada R^a e R^b é independentemente selecionado a partir de hidrogênio, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ hidroxialquila e C₁₋₄ haloalquila, e R^c é selecionado a partir de C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ hidroxialquila e C₁₋₄ haloalquila;

R^{5a} e R^{5b} são, cada qual, membros independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em H, halogênio, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alcóxi, CO₂H e CN;

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

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

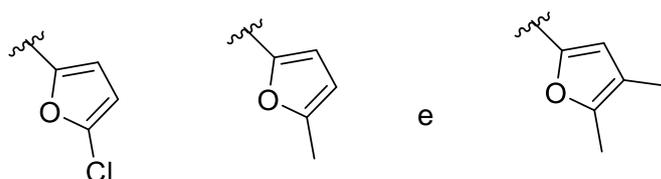


4. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

(i) B é furanila substituída com R^{1a} que é CH₃ ou Cl e opcionalmente substituído com R^{1b} que é CH₃; ou

(ii) B é selecionado a partir do grupo que consiste em:

e

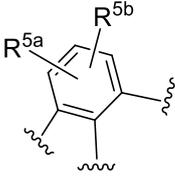


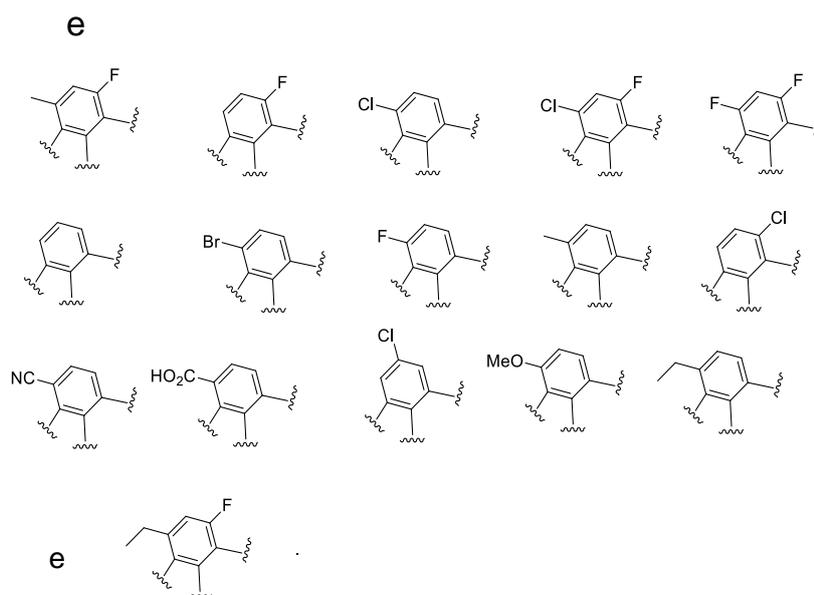
5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ou um sal farmacologicamente aceitável, do mesmo, carac-

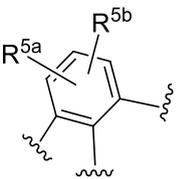
terizado pelo fato de que R^3 é H.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que cada um dentre R^{5a} e R^{5b} é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em H, CH_3 , Cl e F.

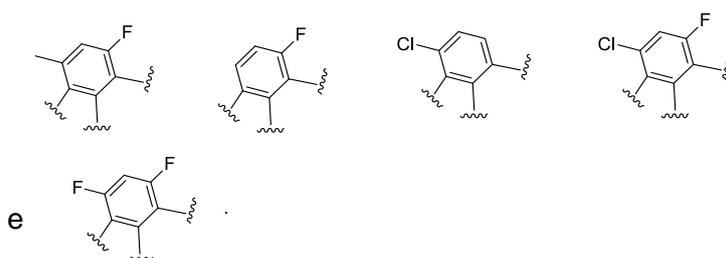
7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracte-

terizado pelo fato de que  é selecionado a partir do grupo que consiste em:



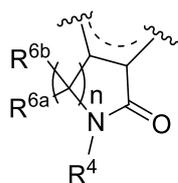
em que  é selecionado a partir do grupo que consiste em:

e



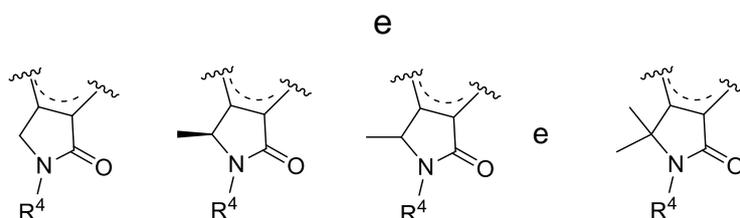
8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou um sal farmacologicamente aceitável, do mesmo, caracterizado pelo fato de que cada um dentre R^{6a} e R^{6b} é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em H e C_{1-2} alquila.

9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que



é selecionado a partir do grupo que consiste

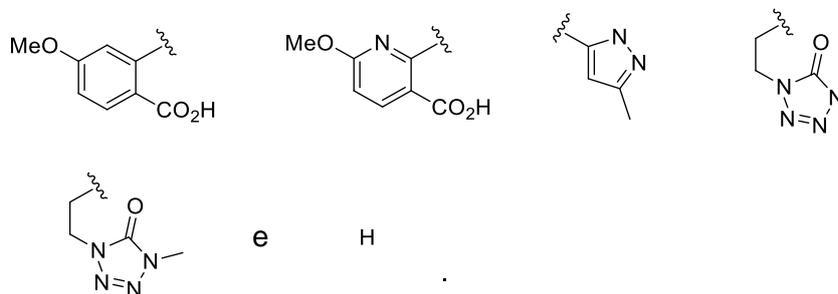
em



10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 3 a 9, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^4 é H, C_{1-3} alquila ou Y, em que a C_{1-3} alquila é substituída com tetrazolila ou tetrazolonila, em que a tetrazolila ou tetrazolonila é opcionalmente substituída com C_{1-6} alquila, C_{1-6} hidroxialquila, ou C_{1-4} alquil-O- C_{1-4} alquila em que Y é selecionado a partir do grupo que consiste em piridinila, pirazolila, e fenila em que a piridinila, pirazolila, e fenila têm de um a três substituintes, cada dos quais é independentemente selecionado a partir de $-C_{1-4}$ alquila, $-C_{1-4}$ alcóxi e $-CO_2H$; opcionalmente em que

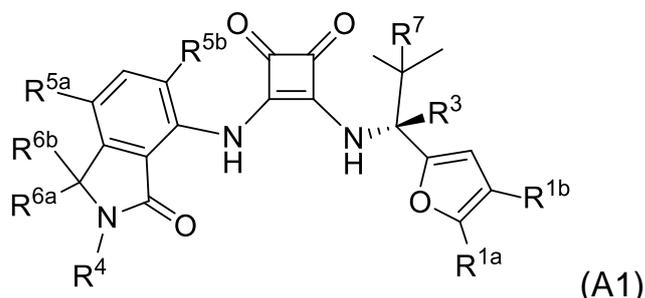
R^4 é selecionado a partir do grupo que consiste em:

e



11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 3 a 10, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^7 é selecionado a partir do grupo que consiste em metila, etila e CF_3 .

12. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula (A1):



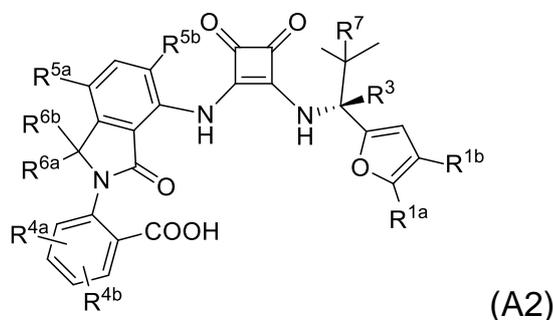
em que R^{1a} é selecionado a partir de CH_3 e Cl ; R^{1b} é ausente ou é CH_3 ; R^3 é H ou D ; R^4 é H ou Y ; R^{5a} e R^{5b} são cada qual independentemente selecionados a partir de H , F , Cl , Br e CH_3 ; R^{6a} e R^{6b} são cada qual independentemente selecionados a partir de H e CH_3 ; e R^7 é metila ou etila; ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

13. Composto de acordo com a reivindicação 12, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^{1a} é CH_3 ; R^{1b} é ausente ou é CH_3 ; R^3 é H ou D ; R^4 é H ; R^{5a} é H , F , Me ou Cl ou Br ; R^{5b} é H ou F ; R^{6a} e R^{6b} são cada qual H ; e R^7 é metila ou etila; ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

14. Composto de acordo com a reivindicação 12 ou 13, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato

de que R⁴ é Y.

15. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula (A2):

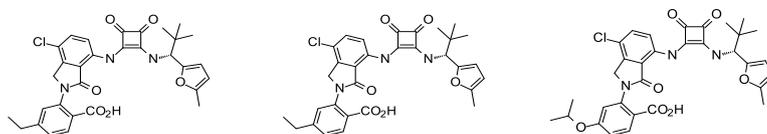


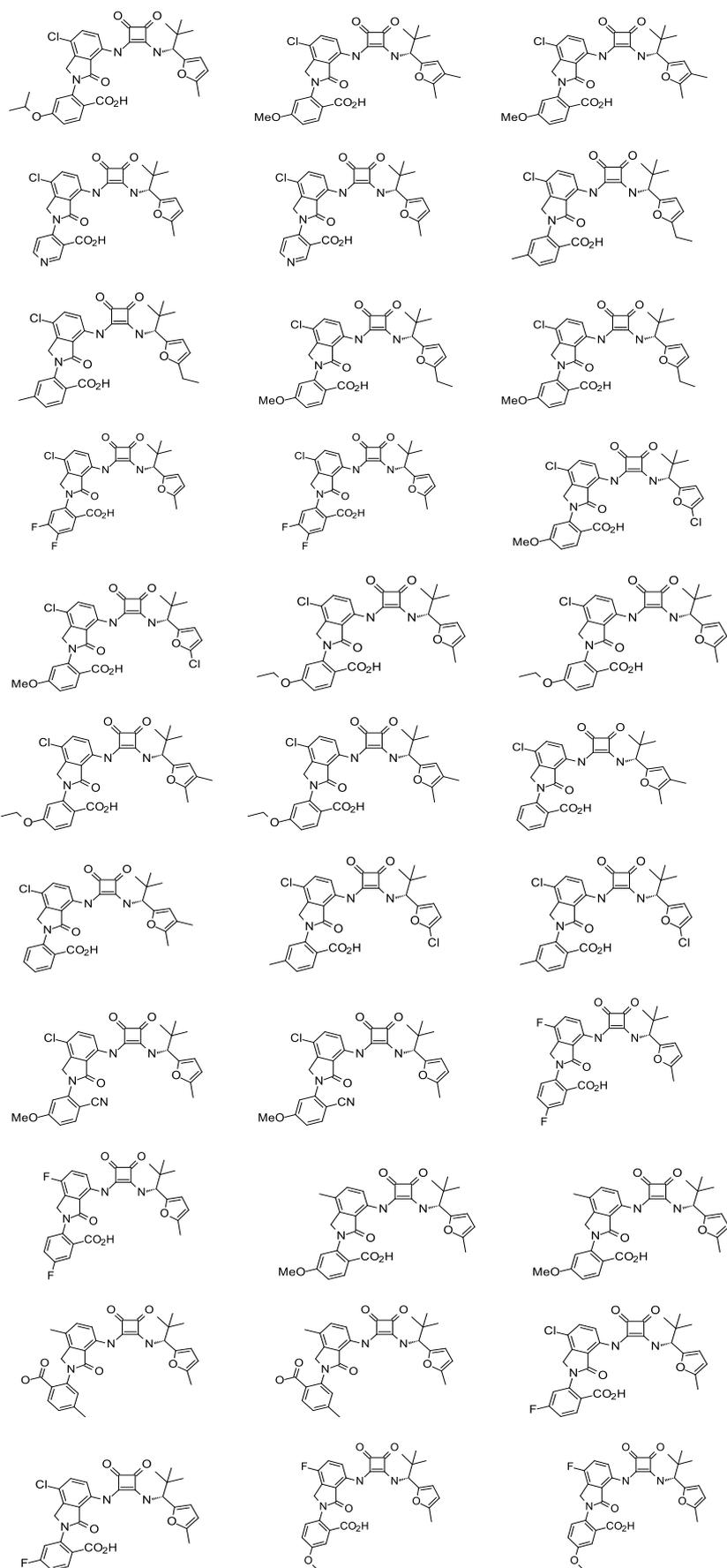
em que R^{1a} é selecionado a partir de CH₃ e Cl; R^{1b} é H ou CH₃; R³ é H ou D; R^{4a} e R^{4b} são independentemente selecionados a partir de halogênio, -CN, -C₁₋₄ alquila, -C₁₋₄ alcóxi, -C₁₋₄ hidroxialquila, -C₁₋₄ haloalquila, OCF₃, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -C(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -CH₂CO₂R^a, e R^a e R^b são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ hidroxialquila e C₁₋₄ haloalquila; R^{5a} e R^{5b} são cada qual independentemente selecionados a partir de H, F, Cl, Br e CH₃; R^{6a} e R^{6b} são cada qual independentemente selecionados a partir de H e CH₃; e R⁷ é selecionado a partir do grupo que consiste em metila, etila e C₁₋₂ haloalquila; ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

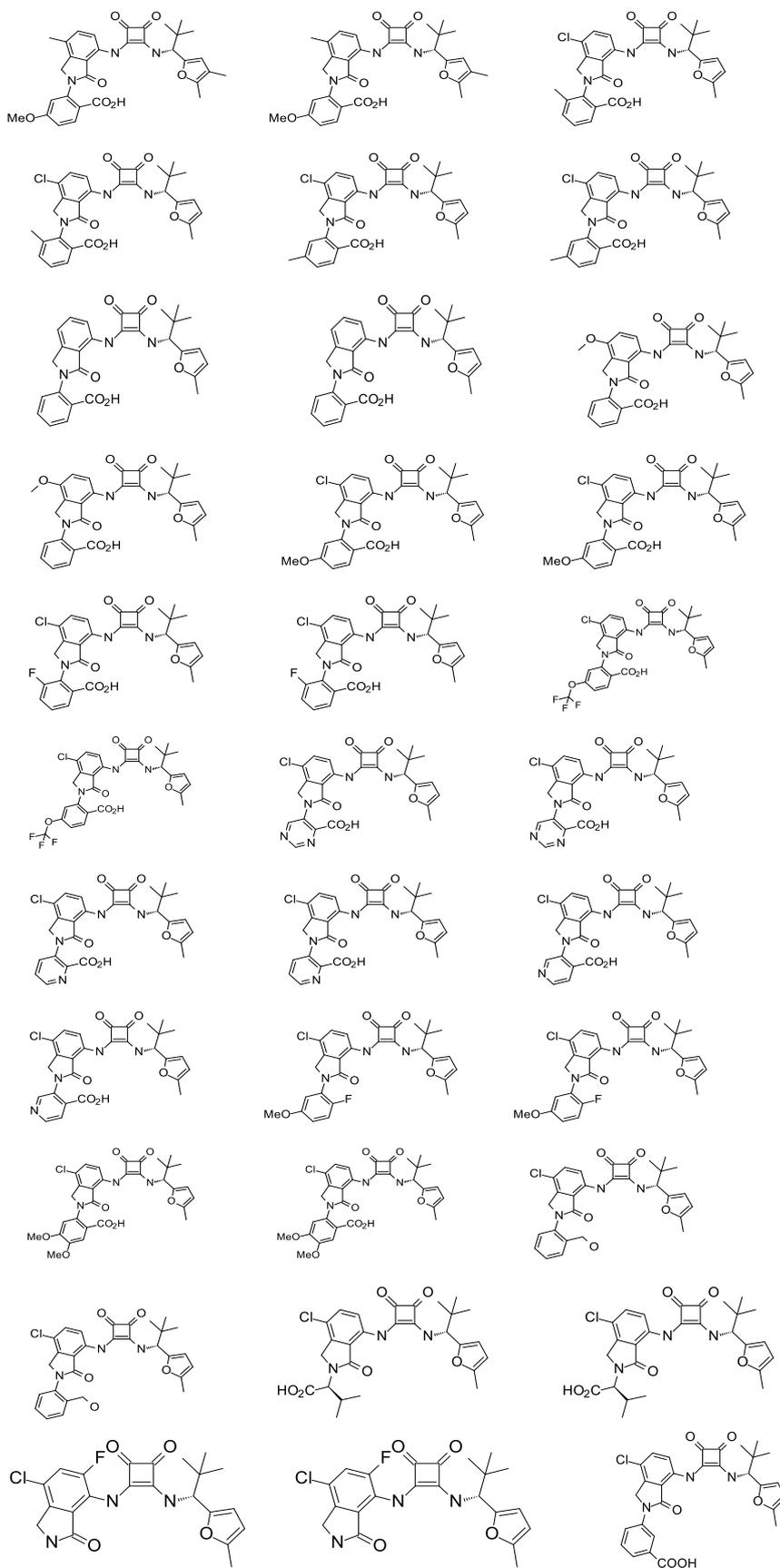
16. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que o composto é substancialmente livre de outros isômeros no átomo de carbono transportando R³.

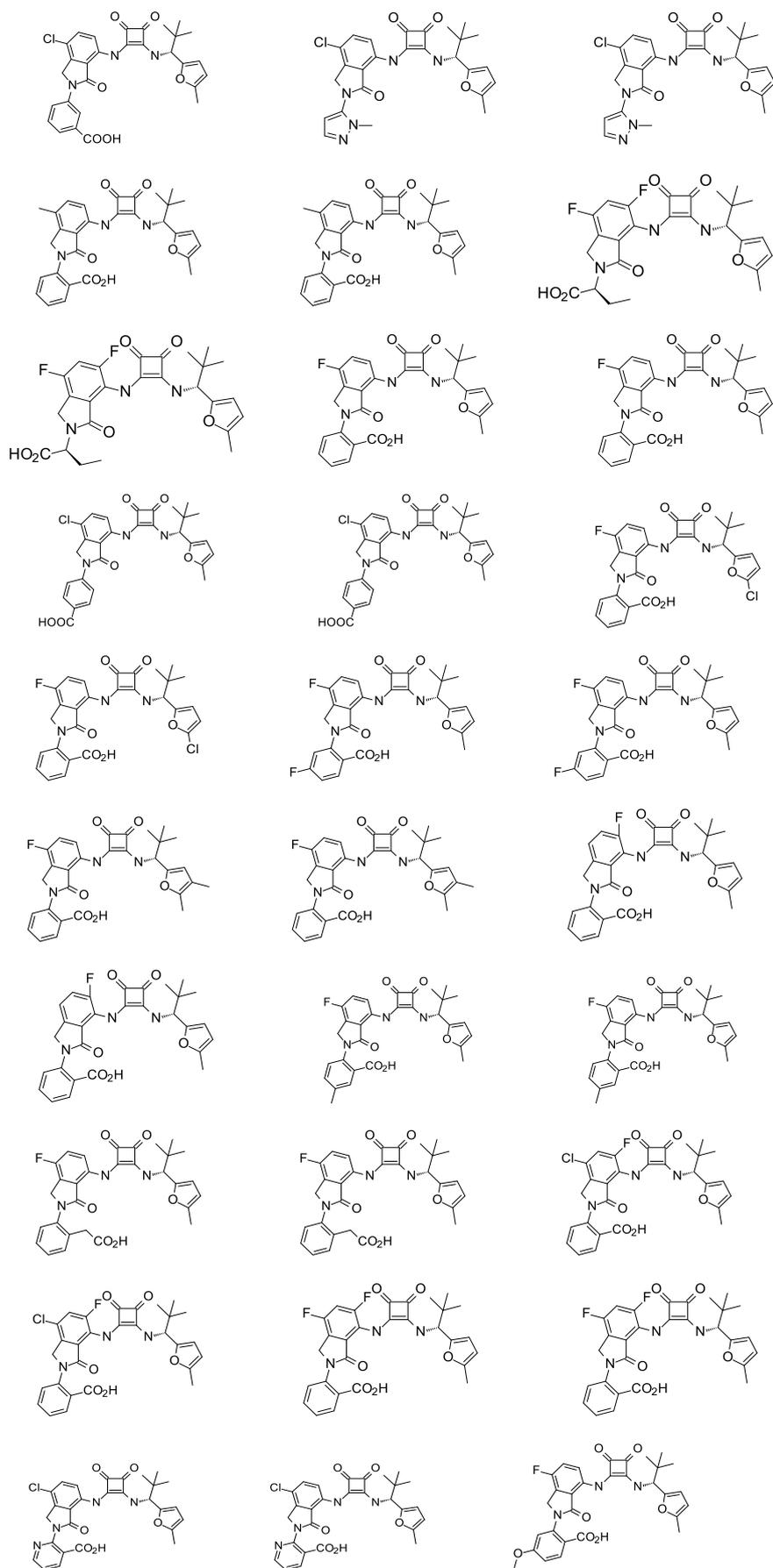
17. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado a partir do:

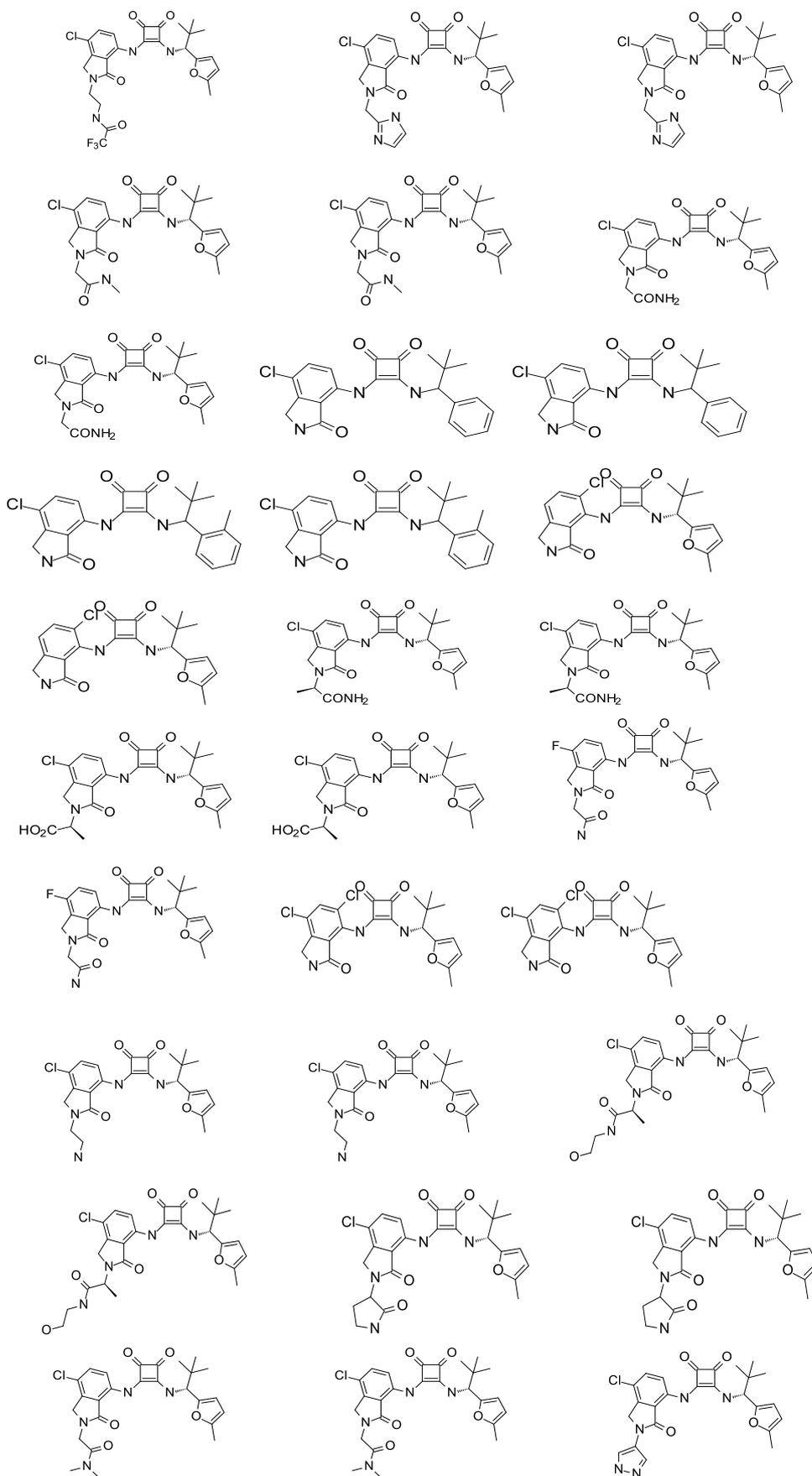
(i) grupo que consiste em:

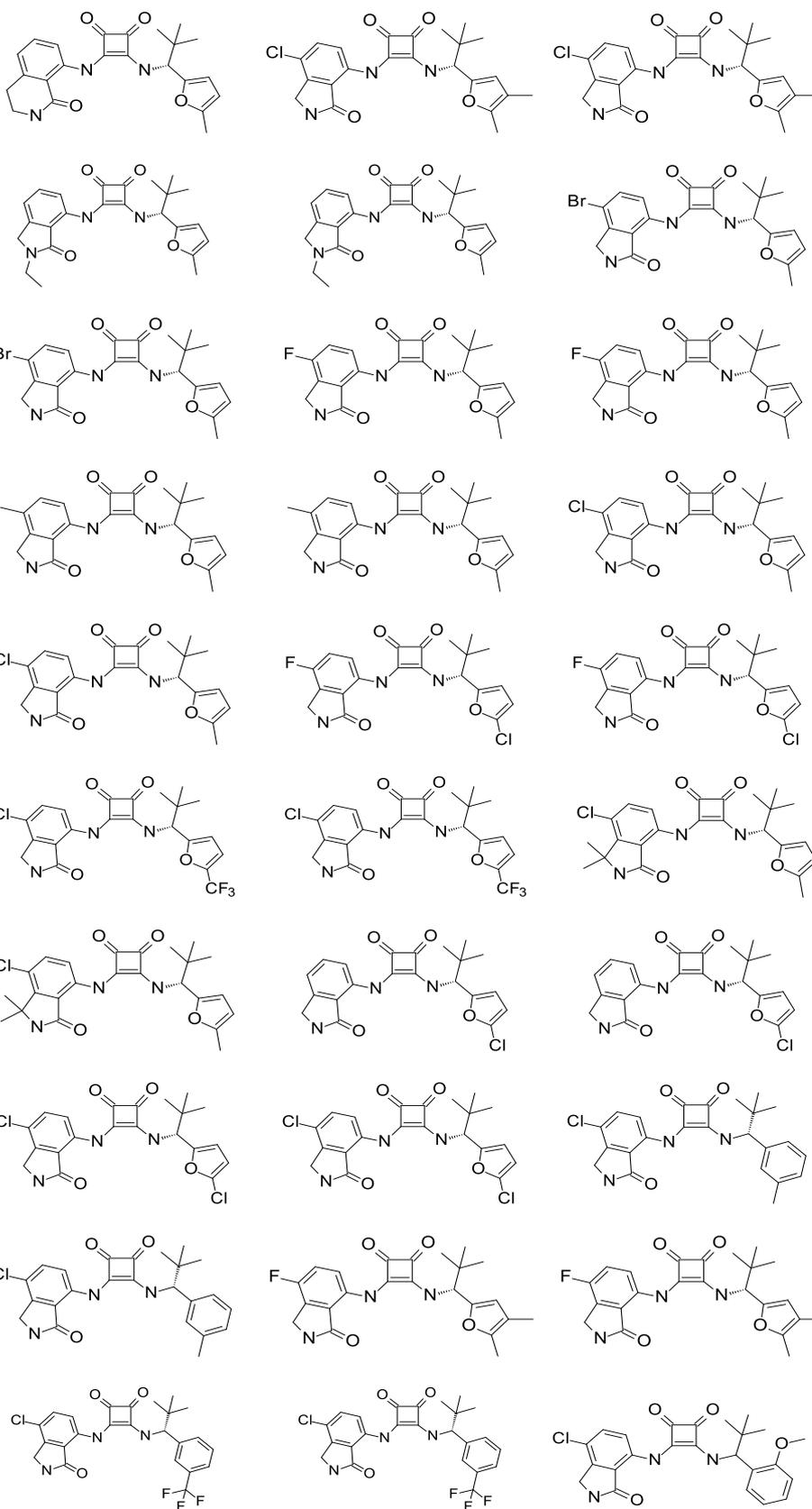


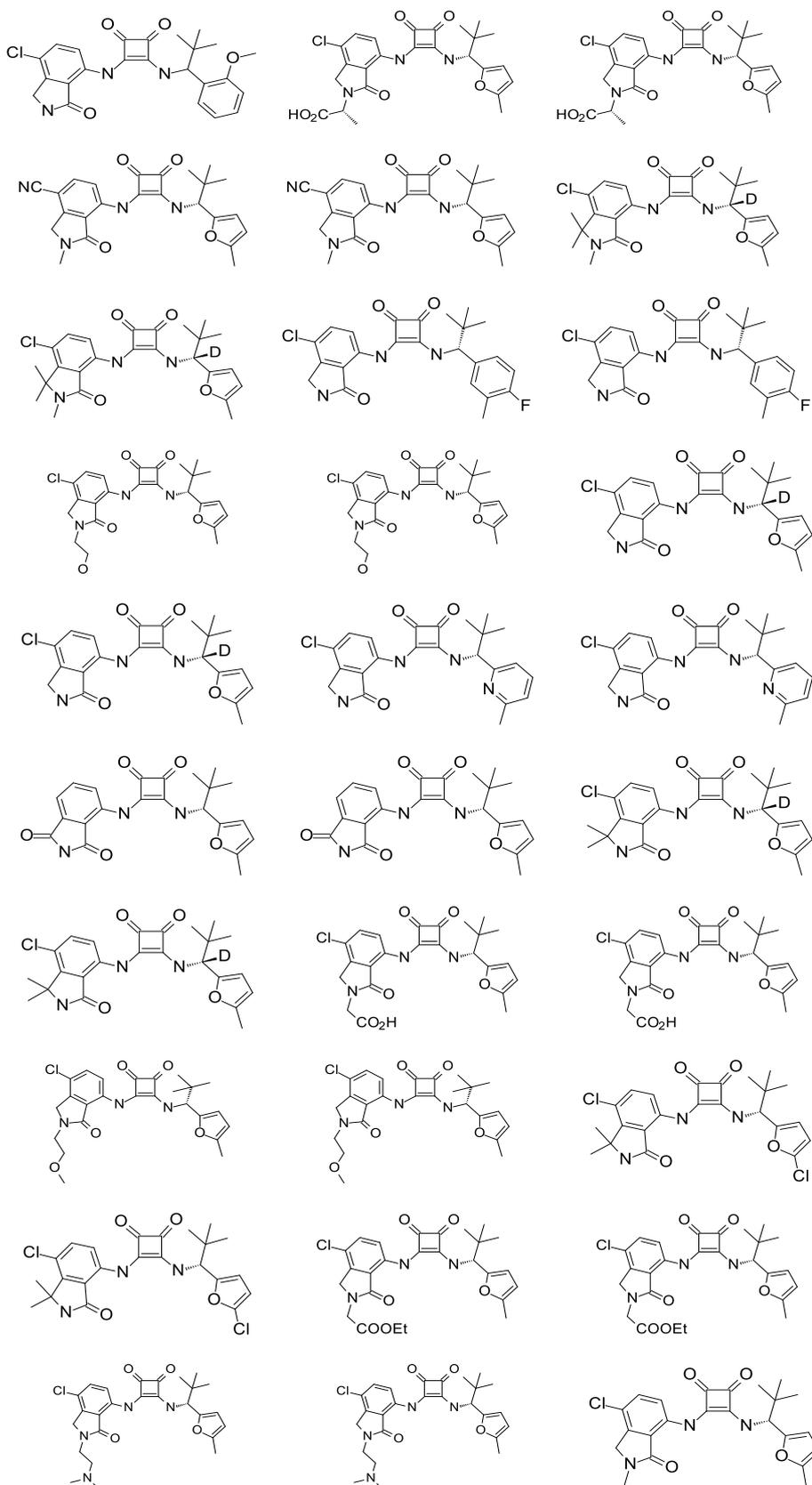


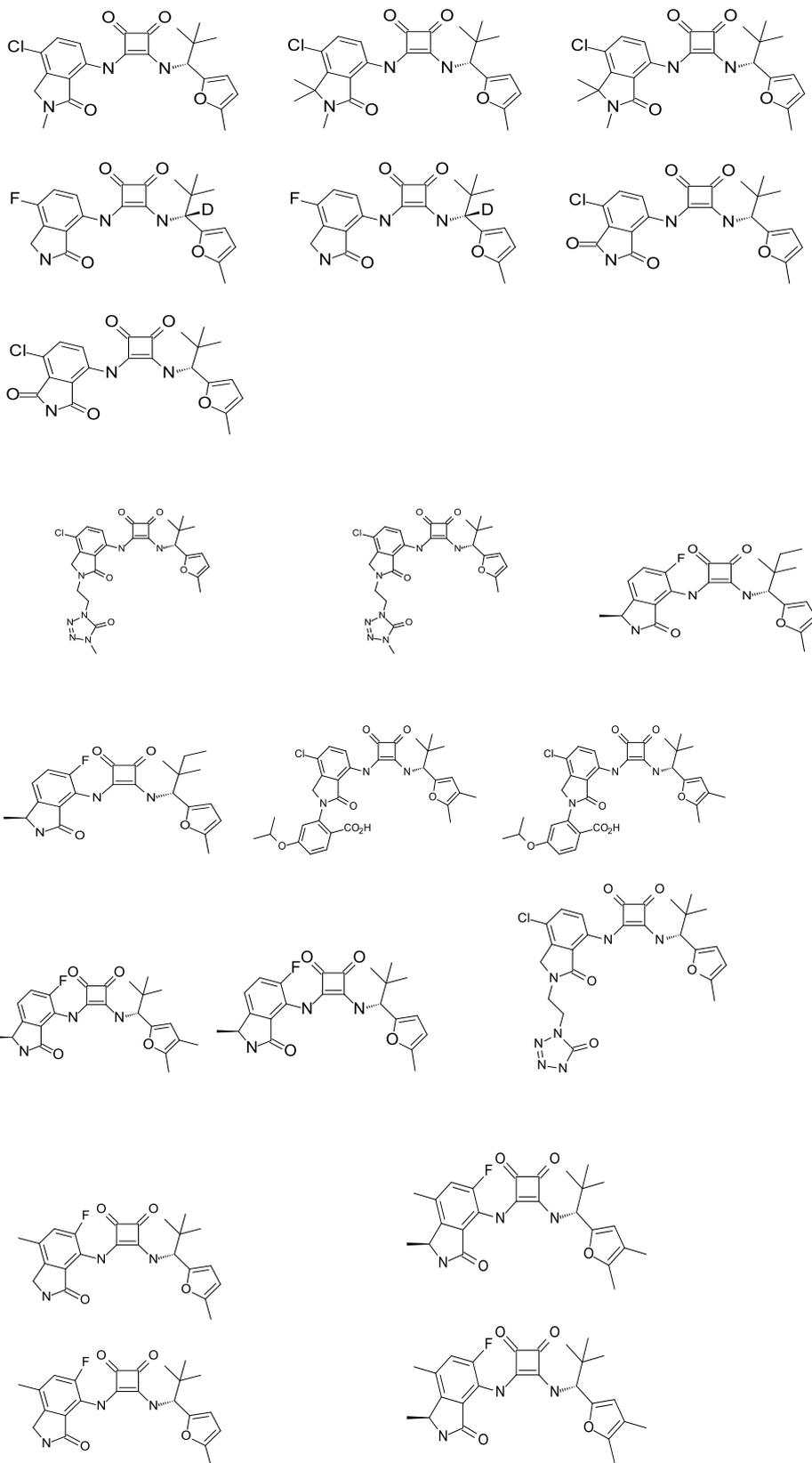


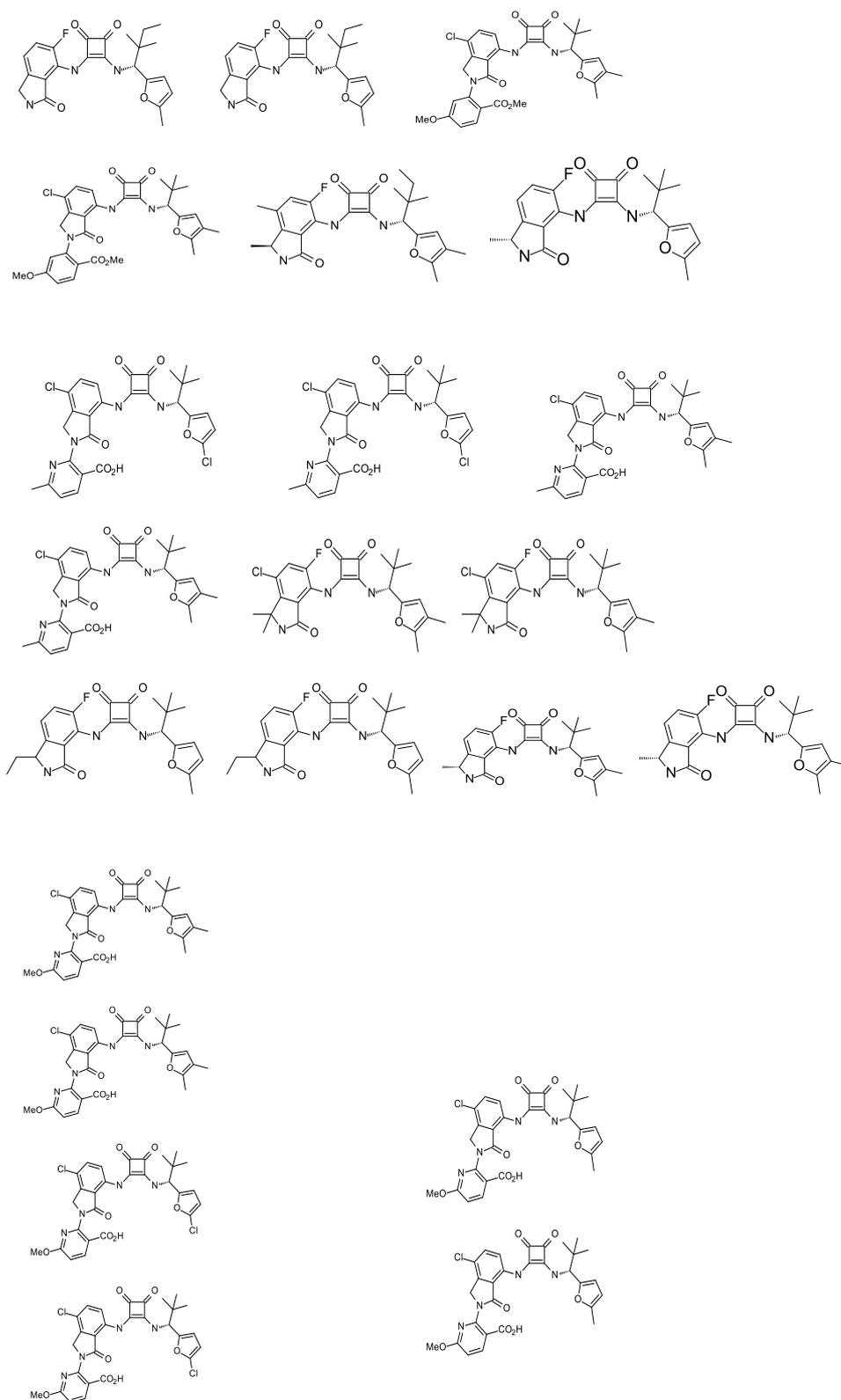


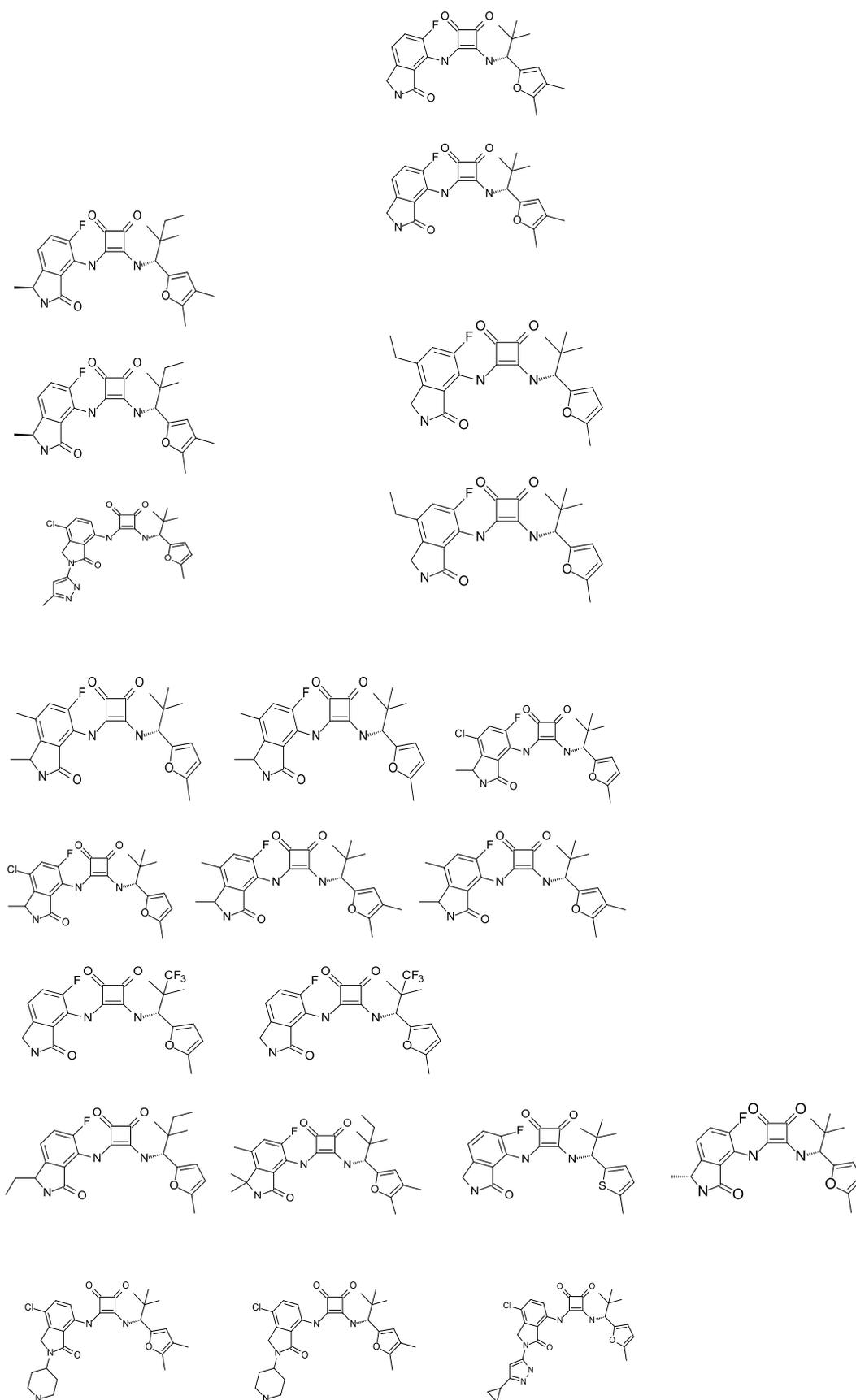


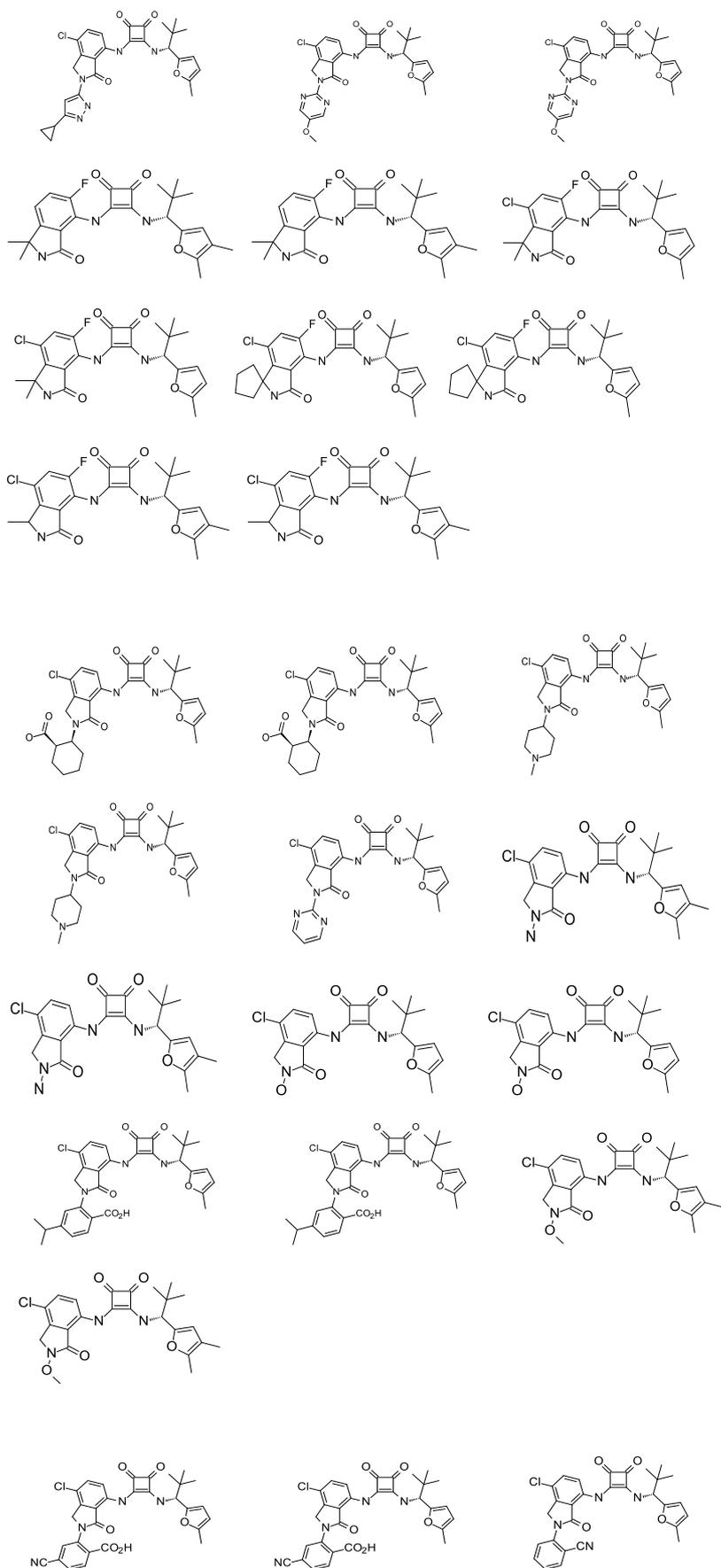


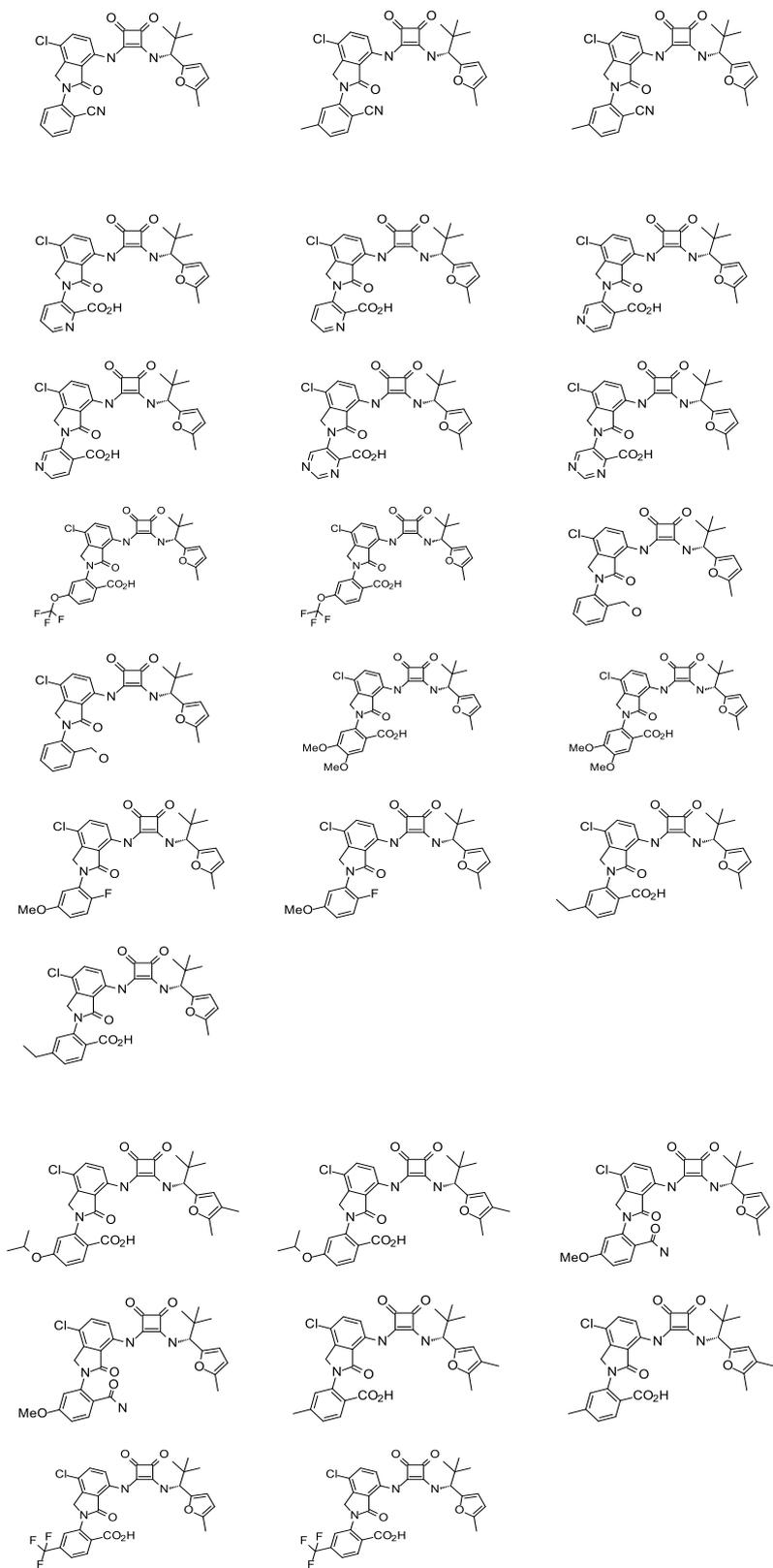


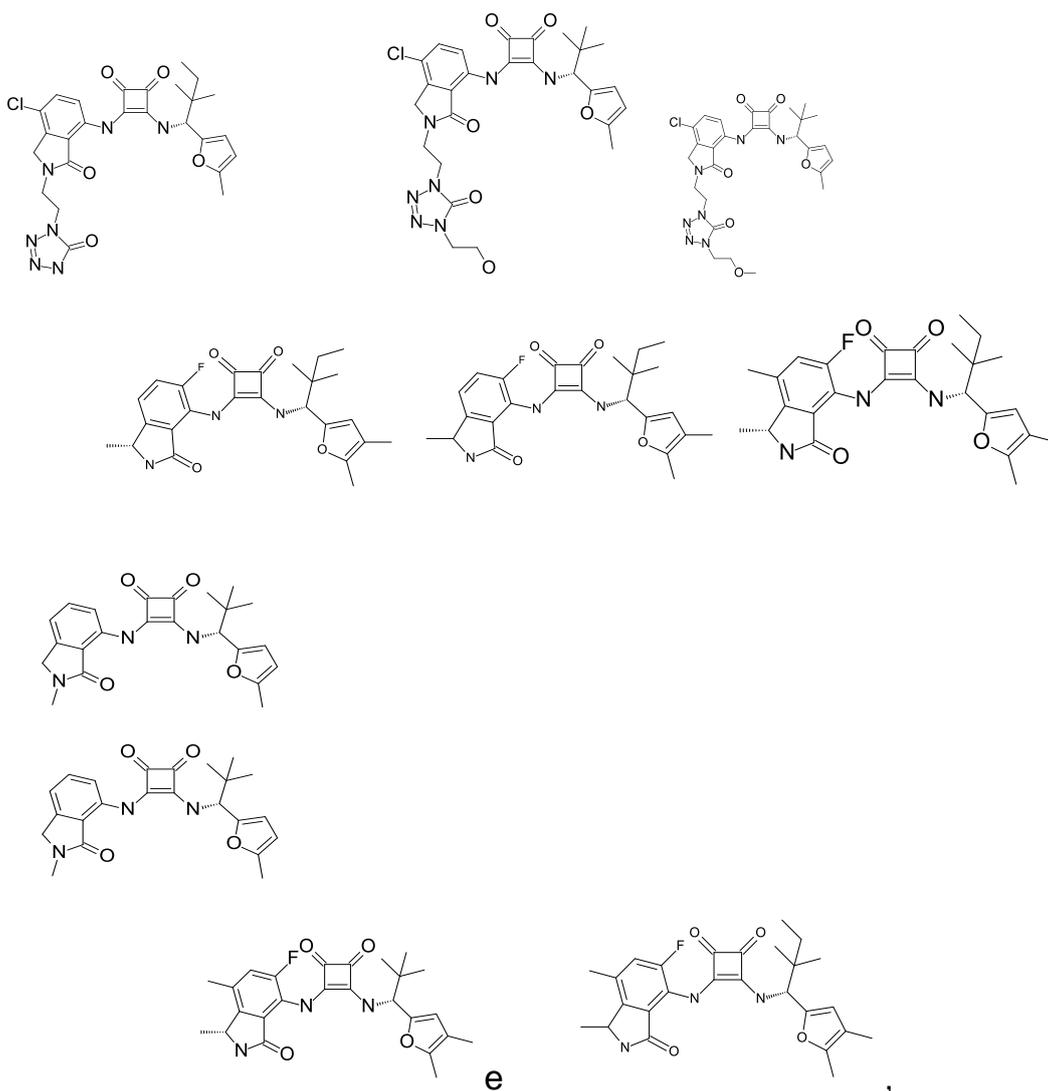






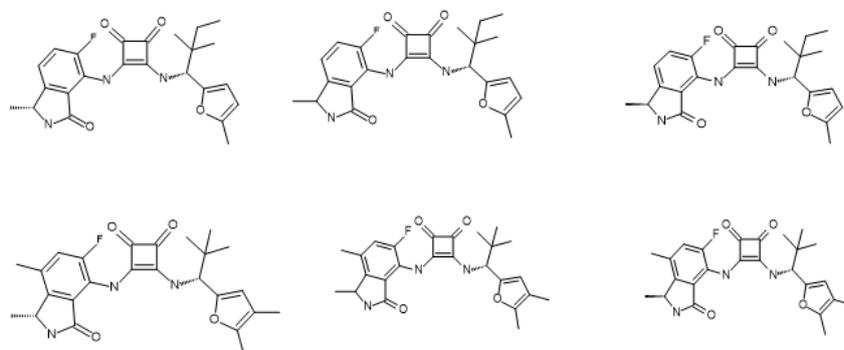


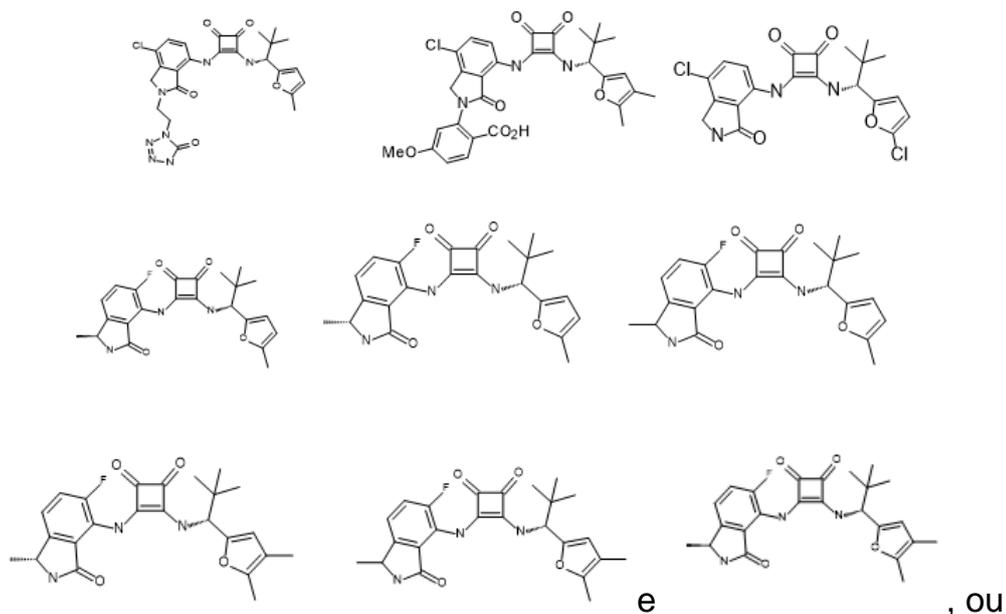




ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; ou

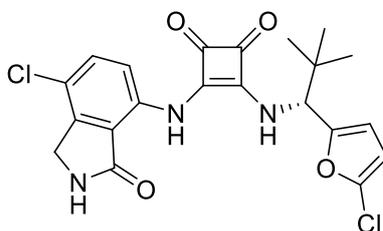
(ii) grupo que consiste em :





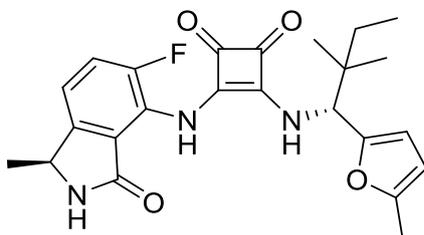
um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

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



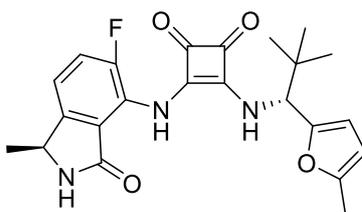
ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

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



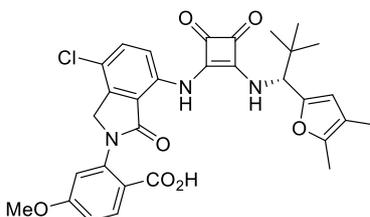
ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

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



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

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



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

22. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 21, opcionalmente compreendendo ainda, um ou mais agentes terapêuticos adicionais, em que:

(i) opcionalmente em que o um ou mais agente(s) terapêutico(s) adicional(ais) é(são) selecionado(s) a partir do grupo que consiste em quimioterapia citotóxica, vacinas anticâncer ou antitumor, terapias anti-imunocitocina, terapias de imunocitocina, receptores de célula T do receptor de antígeno quimérico (CAR), terapia de transferência de gene, inibidores do ponto de checagem, corticosteroides, agentes do tipo retinoide, antineoplásicos, e análogos de interferons; ou

(ii) opcionalmente em que o um ou mais agente(s) terapêutico(s) adicional(ais) é(são) selecionado(s) a partir do grupo que consiste em um inibidor de ligante de TNF alfa, um agente de ligação de TNF, um inibidor de ligante de IL-1; um inibidor de ligante de IL-6, um inibidor de ligante de IL-8; um antagonista de IL-17, um antagonista de TNF, um antagonista do receptor gama de ácido Retinoico, um inibidor de ligante de IL-17A; um inibidor de ligante de IL-17F, um antagonista

do receptor-1 de esfingosina-1-fosfato, um modulador do receptor-1 de esfingosina-1-fosfato, um antagonista de IL-12; um antagonista de IL-23, um modulador do receptor de TNF tipo II, um inibidor de IL-23A, um inibidor de PDE 4, um inibidor de JAK tirosina cinase, um inibidor de Jak1 tirosina cinase; um inibidor de Jak3 tirosina cinase, t, um agonista do receptor de ácido Retinoico, um modulador do receptor-1 de Esfingosina-1-fosfato, ou, um antagonista de TLR-7, um antagonista de TLR-8, um antagonista de TLR-9, um antagonista de IL-8, um fármaco que bloqueia 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.

23. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 21, ou de um sal farmacologicamente aceitável, ou de uma composição farmacêutica como definida na reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que é para preparar um medicamento ou kit para tratamento de uma condição ou doença mediada por CXCR2 e/ou CCR6 em um indivíduo em necessidade do mesmo, em que o referido uso compreende administrar uma quantidade efetiva do composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, ou da composição farmacêutica ao referido indivíduo;

(i) opcionalmente em que a doença ou condição é um transtorno inflamatório agudo ou crônico,

por exemplo, em que o transtorno inflamatório agudo ou crônico é psoríase, doença do olho seco, aterosclerose, lúpus eritematoso discoide, artrite reumatoide, lúpus, doença pulmonar fibrótica induzida por radiação, dermatose bolhosa autoimune (AIBD), doença pulmonar obstrutiva crônica, ou inflamação das vias aéreas induzida

por ozônio; e

opcionalmente o composto é usado sozinho ou em combinação com um usado em combinação com um ou mais agentes terapêuticos, tais como um ou mais dentre um corticosteroide, um agente do tipo retinoide, um antineoplásico, e análogos de interferons, inibidor de ligante de TNF alfa, um agente de ligação de TNF, um inibidor de ligante de IL-1; um inibidor de ligante de IL-6, um inibidor de ligante de IL-8; um antagonista de IL-17, um antagonista de TNF, um antagonista do receptor gama de ácido Retinoico, um inibidor de ligante de IL-17A; um inibidor de ligante de IL-17F, um antagonista do receptor-1 de esfingosina-1-fosfato, um modulador do receptor-1 de esfingosina-1-fosfato, um antagonista de IL-12; um antagonista de IL-23, um modulador do receptor de TNF tipo II, um inibidor de IL-23A, um inibidor de PDE 4, um inibidor de JAK tirosina cinase, um inibidor de Jak1 tirosina cinase; um inibidor de Jak3 tirosina cinase, um agonista do receptor de ácido Retinoico, um modulador do receptor-1 de Esfingosina-1-fosfato, um antagonista de TLR-7, um antagonista de TLR-8 um antagonista de TLR-9, ou um antagonista de IL-8; ou

(ii) opcionalmente em que a doença é um cancer selecionado a partir do grupo que consiste em linfoma de célula T cutânea, linfoma não Hodgkin, Micose fungoide, Reticulose pagetoide, síndrome de Sézary, Pele frouxa granulomatosa, Papulose linfomatoide, Pitíriase liquenóide crônica, Pitíriase liquenóide e varioliforme aguda, linfoma de célula T cutâneo de CD30+, Linfoma de célula T grande de CD30+ cutâneo secundário, Linfoma de célula T grande cutâneo de CD30 de não micose fungoide, Linfoma de célula T pleomórfico, Linfoma de Lennert, Linfoma de célula T subcutâneo, linfoma angiocêntrica, linfoma de célula NK blástico, Linfomas de célula B, Linfoma de hodgkins (HL), Tumor de cabeça e pescoço; Carcinoma de célula escamosa, rabdomiossarcoma, Carcinoma pulmonar de Lewis (LLC), câncer de

pulmão de célula não pequena, carcinoma de célula escamosa esofágico, adenocarcinoma esofágico, carcinoma de célula renal (RCC), câncer colorretal (CRC), leucemia mieloide aguda (AML), câncer de mama, câncer gástrico, carcinoma neuroendócrino de célula pequena prostático (SCNC), câncer de fígado, glioblastoma, câncer de fígado, carcinoma de célula escamosa oral, câncer pancreático, câncer papilar da tireoide, carcinoma colangiocelular intra-hepático, carcinoma hepatocelular, câncer ósseo, metástase, e carcinoma nasofaríngeo;

opcionalmente em que o composto é usado sozinho ou em combinação com uma ou mais outra(s) terapia(s) anticâncer, por exemplo:

em que o composto é usado em combinação com um ou mais dentre uma quimioterapia citotóxica, uma vacina anticâncer, uma vacina antitumor, uma terapia anti-imunocitocina, uma terapia de imunocitocina, um inibidor do ponto de checagem, e o receptor de célula T do receptor de antígeno quimérico (CAR), terapia de transferência de gene;

por exemplo, em que a uma ou mais outra(s) terapia(s) anticâncer é(são) selecionada(s) a partir 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.

FIG. 1A

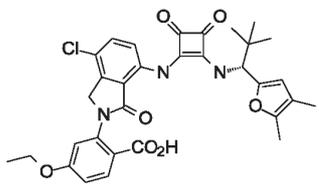
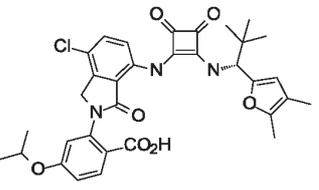
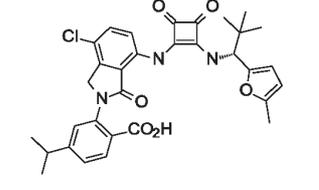
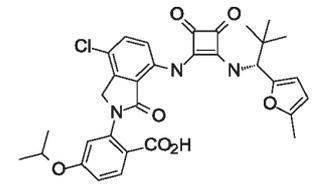
	CCR6 IC ₅₀	CXCR2 IC ₅₀
1.000 	+++	+++
1.001 	+++	+++
1.002 	+++	+++
1.003 	+++	+++

FIG. 1B

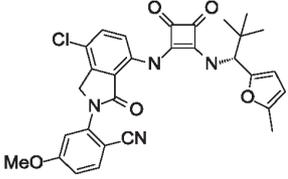
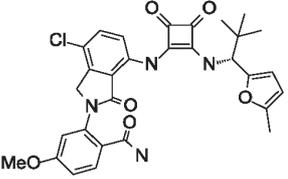
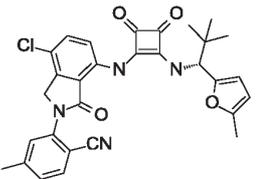
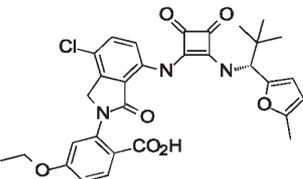
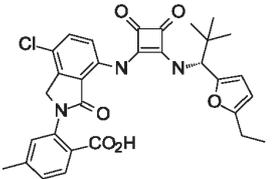
	CCR6 IC ₅₀	CXCR2 IC ₅₀
1.004 	++	+++
1.005 	+++	+++
1.006 	+	++
1.007 	+++	+++
1.008 	+++	++

FIG. 1C

		CCR6 IC ₅₀	CXCR2 IC ₅₀
1.009		+++	++
1.010		+++	+++
1.011		+++	+++
1.012		+++	++
1.013		+	+

FIG. 1D

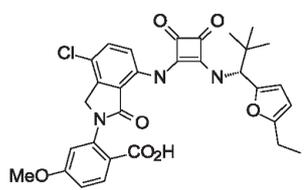
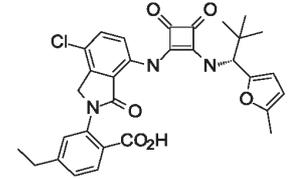
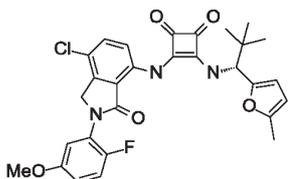
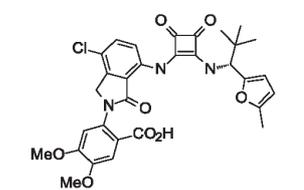
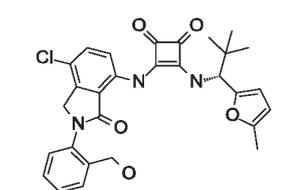
		CCR6 IC ₅₀	CXCR2 IC ₅₀
1.014		+++	+++
1.015		+++	++
1.016		++	++
1.017		+++	++
1.018		+++	+++

FIG. 1F

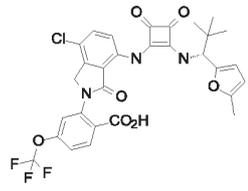
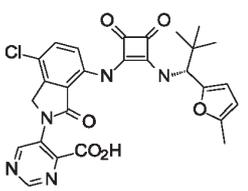
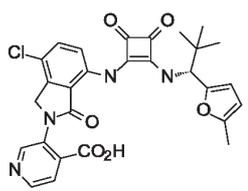
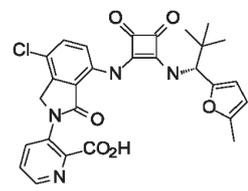
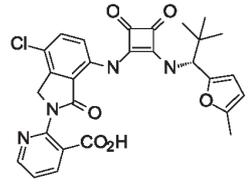
		CCR6 IC ₅₀	CXCR2 IC ₅₀
1.024		+++	++
1.025		+	+
1.026		+++	+
1.027		+++	+
1.028		+++	++

FIG. 1G

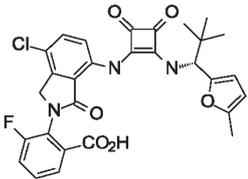
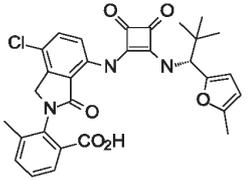
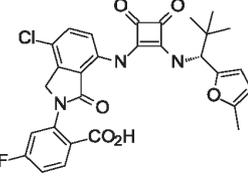
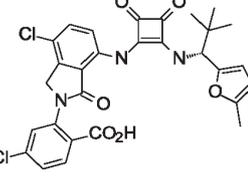
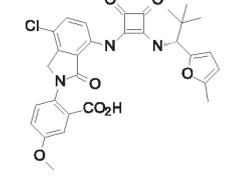
		CCR6 IC ₅₀	CXCR2 IC ₅₀
1.029		+++	++
1.030		+++	++
1.031		+++	++
1.032		+++	++
1.033		+++	++

FIG. 1H

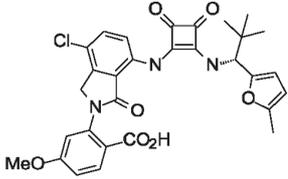
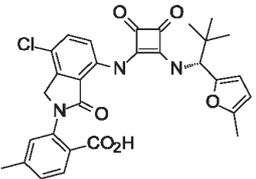
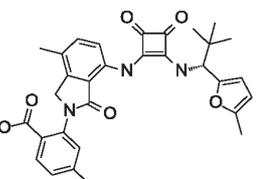
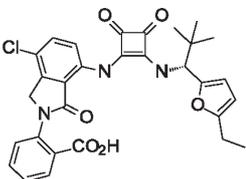
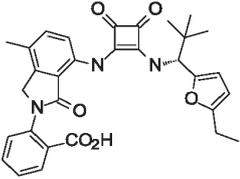
		CCR6 IC ₅₀	CXCR2 IC ₅₀
1.034		+++	++
1.035		+++	++
1.036		++	++
1.037		+++	++
1.038		+++	++

FIG. 1I

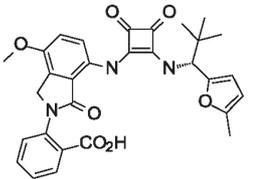
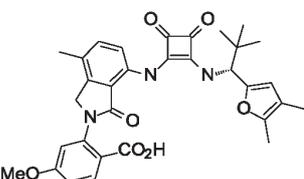
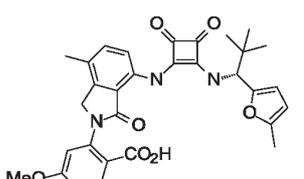
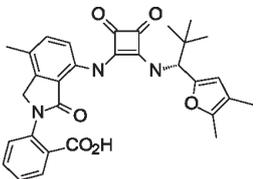
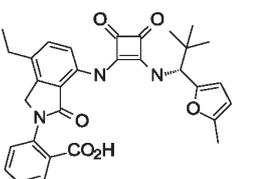
		CCR6 IC ₅₀	CXCR2 IC ₅₀
1.039		+	+
1.040		+++	++
1.041		+++	++
1.042		+++	++
1.043		+++	++

FIG. 1K

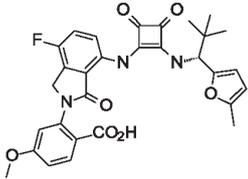
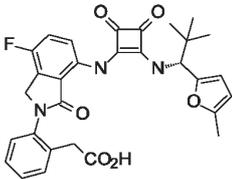
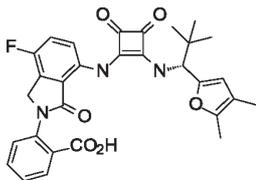
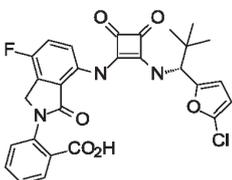
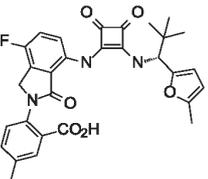
		CCR6 IC ₅₀	CXCR2 IC ₅₀
1.049		+++	++
1.050		+++	++
1.051		+++	++
1.052		+++	++
1.053		+++	++

FIG. 1L

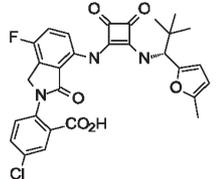
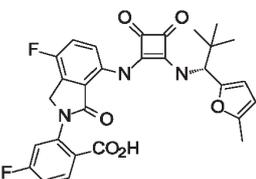
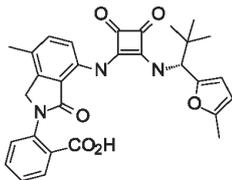
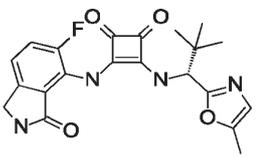
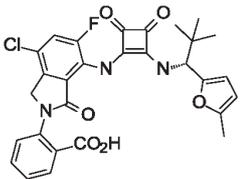
		CCR6 IC ₅₀	CXCR2 IC ₅₀
1.054		+++	+
1.055		+++	++
1.056		+++	++
1.057		+	+++
1.058		+++	+

FIG. 1M

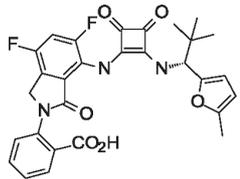
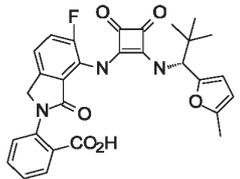
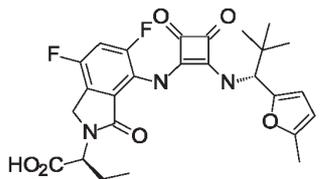
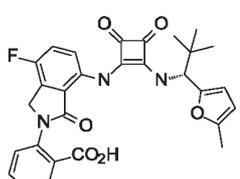
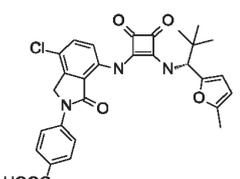
		CCR6 IC ₅₀	CXCR2 IC ₅₀
1.059		+++	+
1.060		++	+
1.061		+++	+
1.062		+++	++
1.063		+++	+++

FIG. 1N

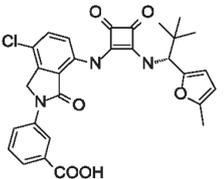
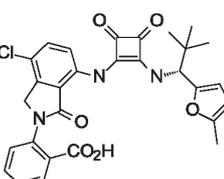
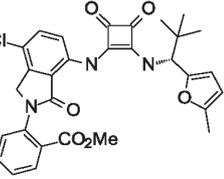
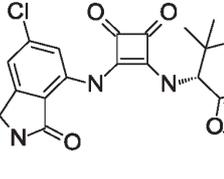
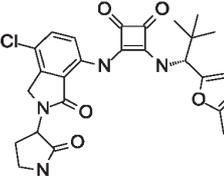
		CCR6 IC ₅₀	CXCR2 IC ₅₀
1.064		+++	++
1.065		+++	++
1.066		+++	++
1.067		++	+++
1.068		+++	+++

FIG. 10

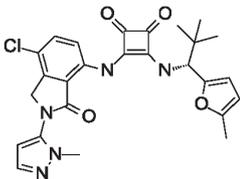
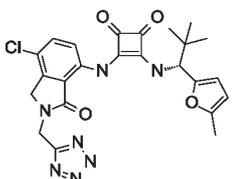
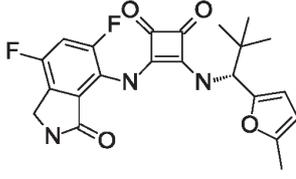
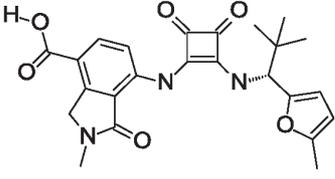
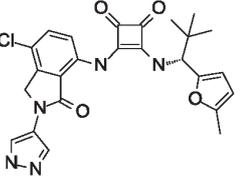
		CCR6 IC ₅₀	CXCR2 IC ₅₀
1.069		++	+++
1.070		++	+
1.071		+++	+++
1.072		+	+
1.073		+++	+++

FIG. 1P

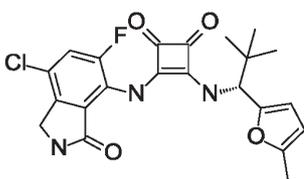
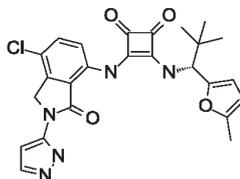
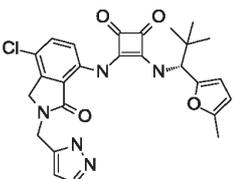
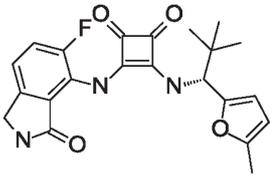
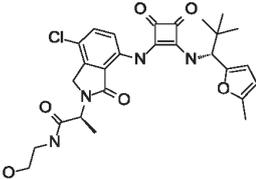
		CCR6 IC ₅₀	CXCR2 IC ₅₀
1.074		+++	+++
1.075		+++	+++
1.076		+++	+++
1.077		+++	+++
1.078		++	+++

FIG. 1Q

		CCR6 IC ₅₀	CXCR2 IC ₅₀
1.079		+++	+++
1.080		+++	++
1.081		+++	+++
1.082		+++	+++
1.083		+++	+++

FIG. 1R

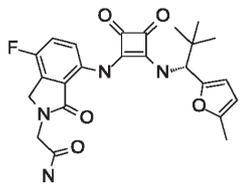
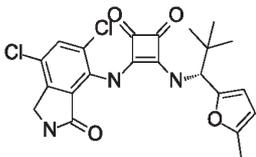
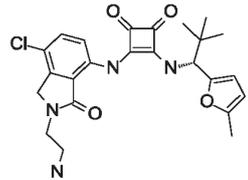
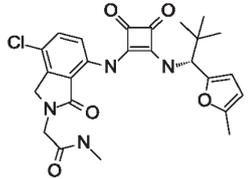
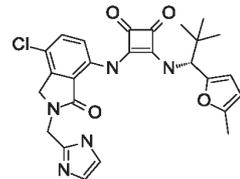
		CCR6 IC ₅₀	CXCR2 IC ₅₀
1.084		+++	+++
1.085		+++	+++
1.086		++	+++
1.087		+++	+++
1.088		+++	+++

FIG. 1S

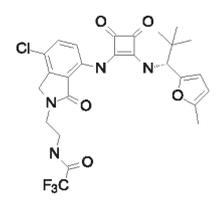
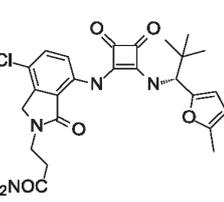
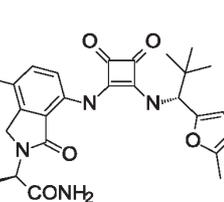
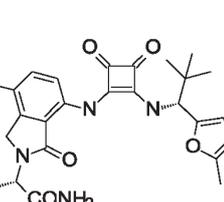
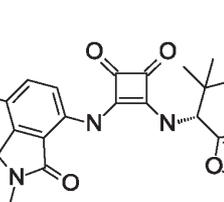
		CCR6 IC ₅₀	CXCR2 IC ₅₀
1.089		++	+++
1.090		++	+++
1.091		++	+++
1.092		+++	+++
1.093		++	+

FIG. 1T

		CCR6 IC ₅₀	CXCR2 IC ₅₀
1.094		++	++
1.095		+++	++
1.096		+++	++
1.097		+++	++
1.098		+++	+++

FIG. 1U

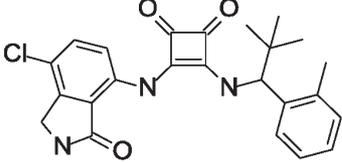
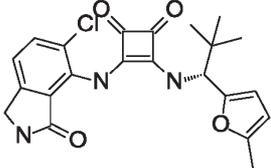
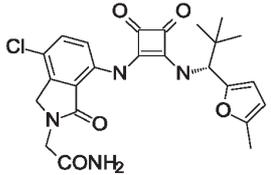
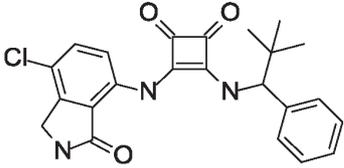
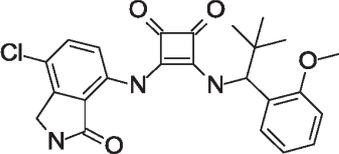
		CCR6 IC ₅₀	CXCR2 IC ₅₀
1.099		++	+
1.100		+	+++
1.101		++	+++
1.102		++	+++
1.103		++	+

FIG. 1V

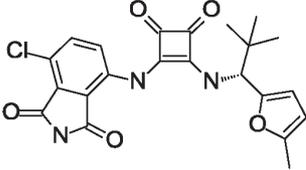
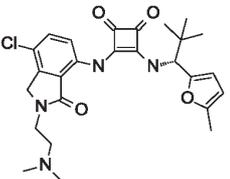
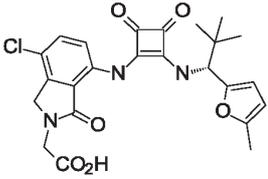
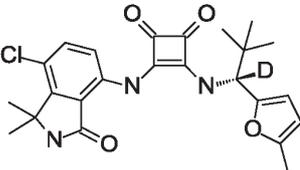
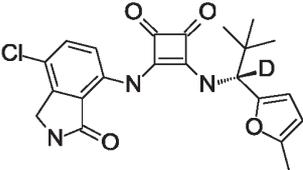
		CCR6 IC ₅₀	CXCR2 IC ₅₀
1.104		+++	+++
1.105		++	++
1.106		+++	++
1.107		+++	+++
1.108		+++	+++

FIG. 1W

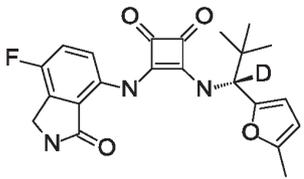
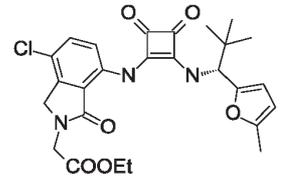
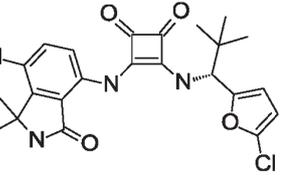
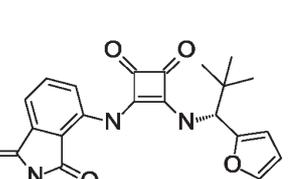
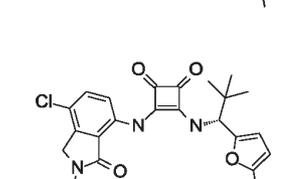
		CCR6 IC ₅₀	CXCR2 IC ₅₀
1.109		+++	+++
1.110		++	+++
1.111		+++	+++
1.112		+++	+++
1.113		+++	+++

FIG. 1X

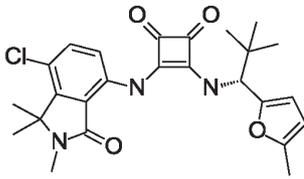
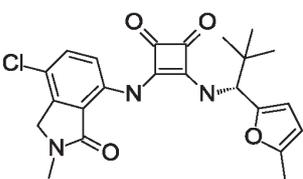
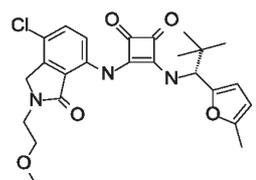
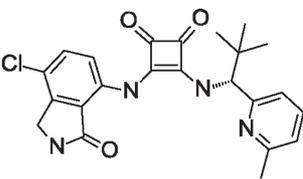
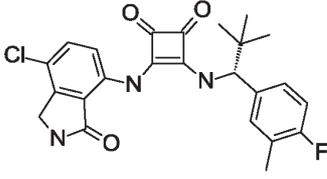
		CCR6 IC ₅₀	CXCR2 IC ₅₀
1.114		+++	+++
1.115		+++	+++
1.116		+++	++
1.117		+++	+++
1.118		++	++

FIG. 1Y

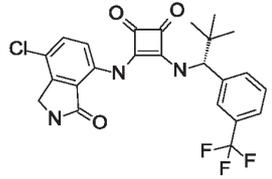
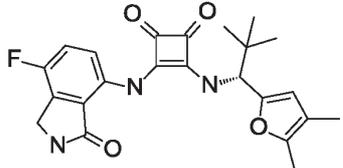
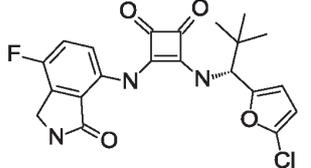
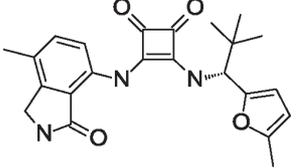
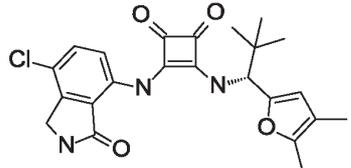
		CCR6 IC ₅₀	CXCR2 IC ₅₀
1.119		++	+
1.120		+++	+++
1.121		+++	+++
1.122		+++	+++
1.123		+++	+++

FIG. 1Z

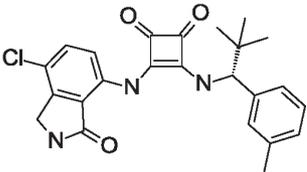
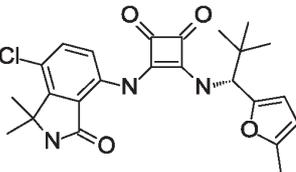
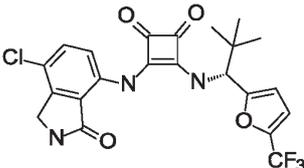
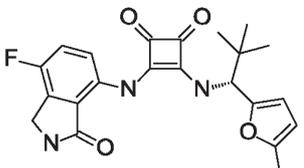
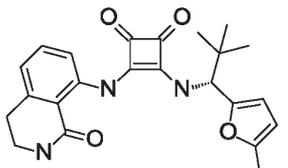
		CCR6 IC ₅₀	CXCR2 IC ₅₀
1.124		+++	+++
1.125		+++	+++
1.126		+++	++
1.127		+++	+++
1.128		+++	+++

FIG. 1AA

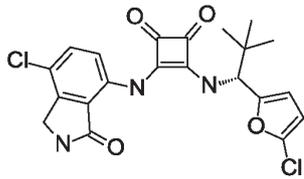
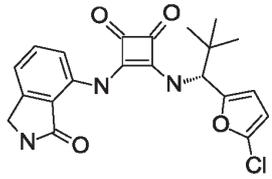
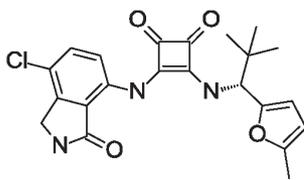
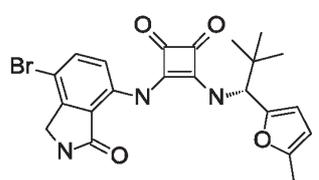
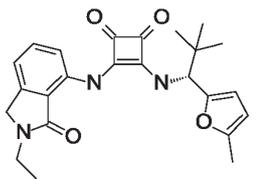
		CCR6 IC ₅₀	CXCR2 IC ₅₀
1.129		+++	+++
1.130		+++	+++
1.131		+++	+++
1.132		+++	+++
1.133		+++	+++

FIG. 1A

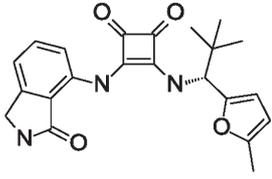
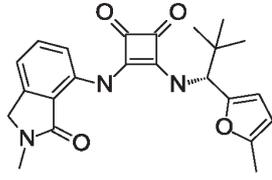
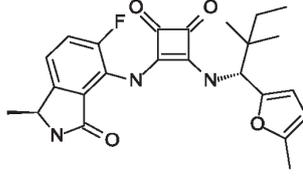
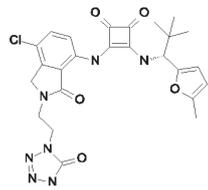
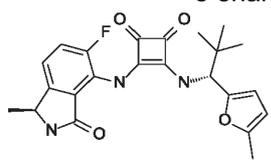
		CCR6 IC ₅₀	CXCR2 IC ₅₀
1.134		+++	+++
1.135		+++	+++
1.136		+++	+++
1.137		+++	
1.138	 e enantiômero	+++	+++

FIG. 1AC

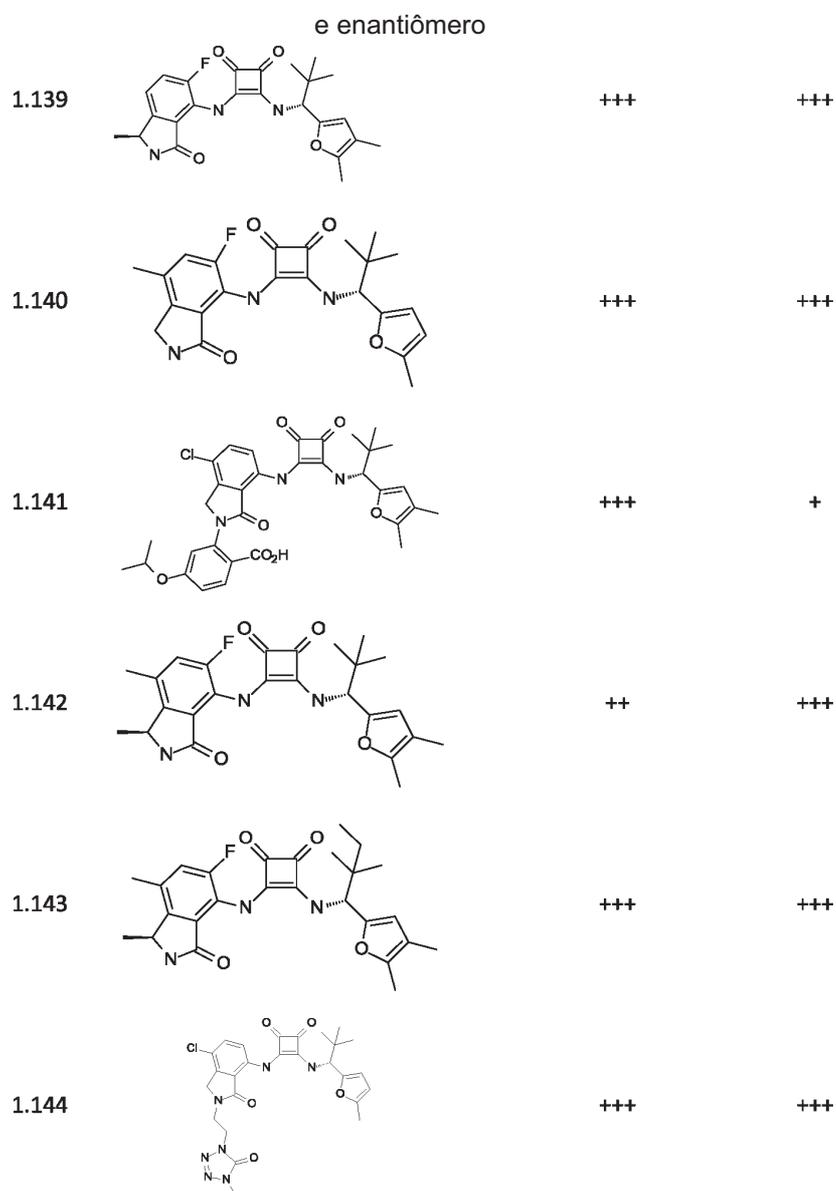


FIG. 1AD

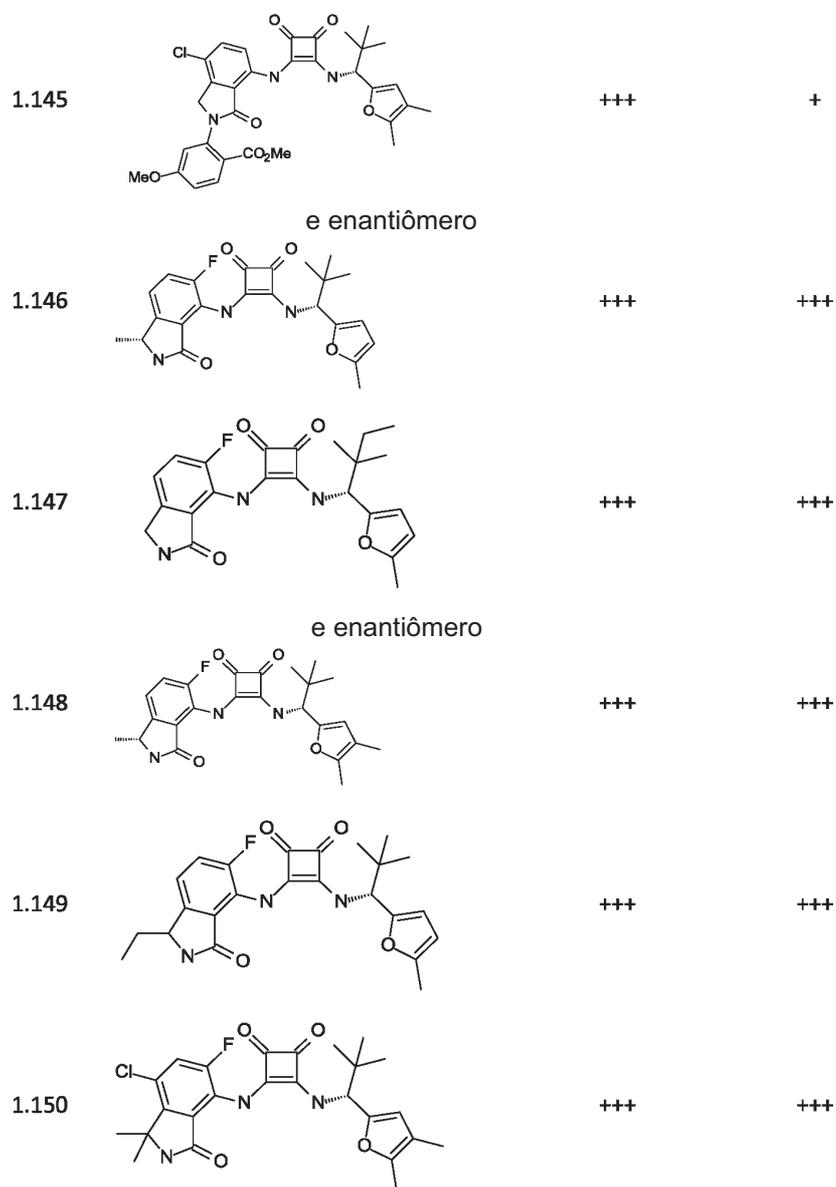


FIG. 1AE

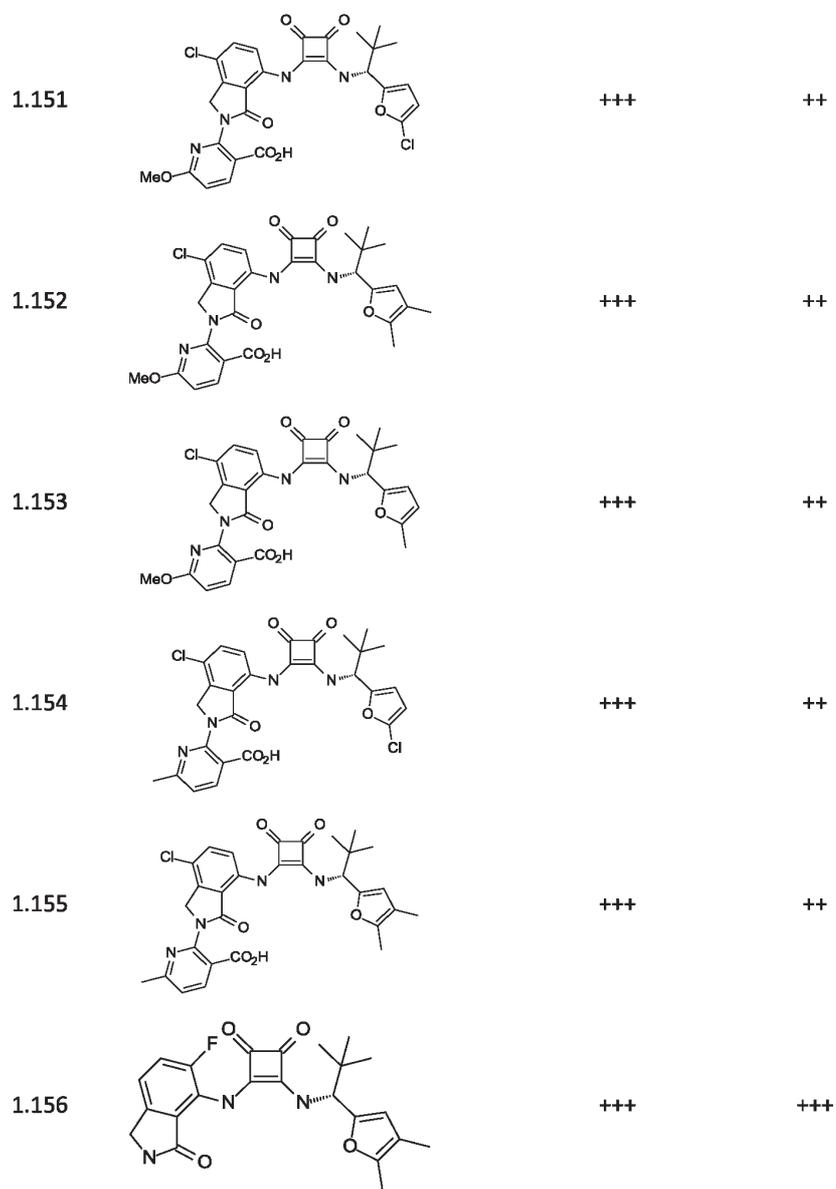


FIG. 1AF

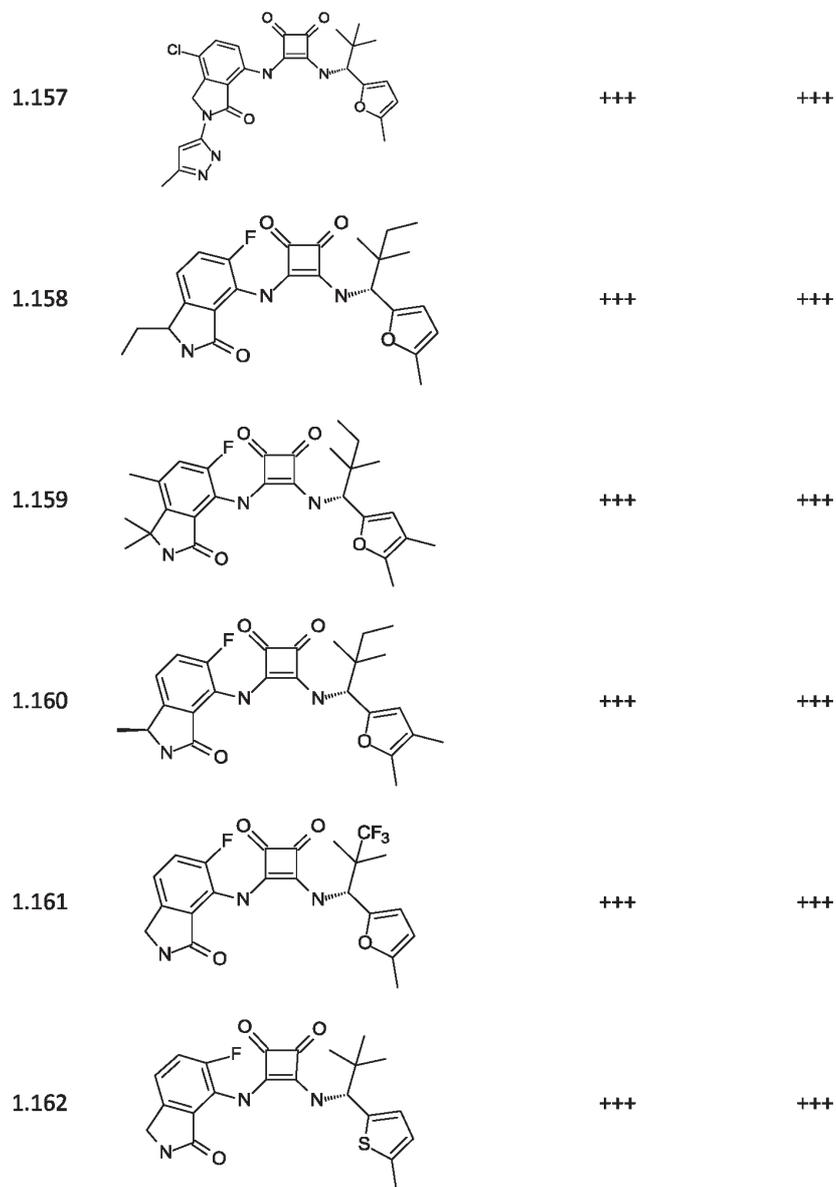


FIG. 1AG

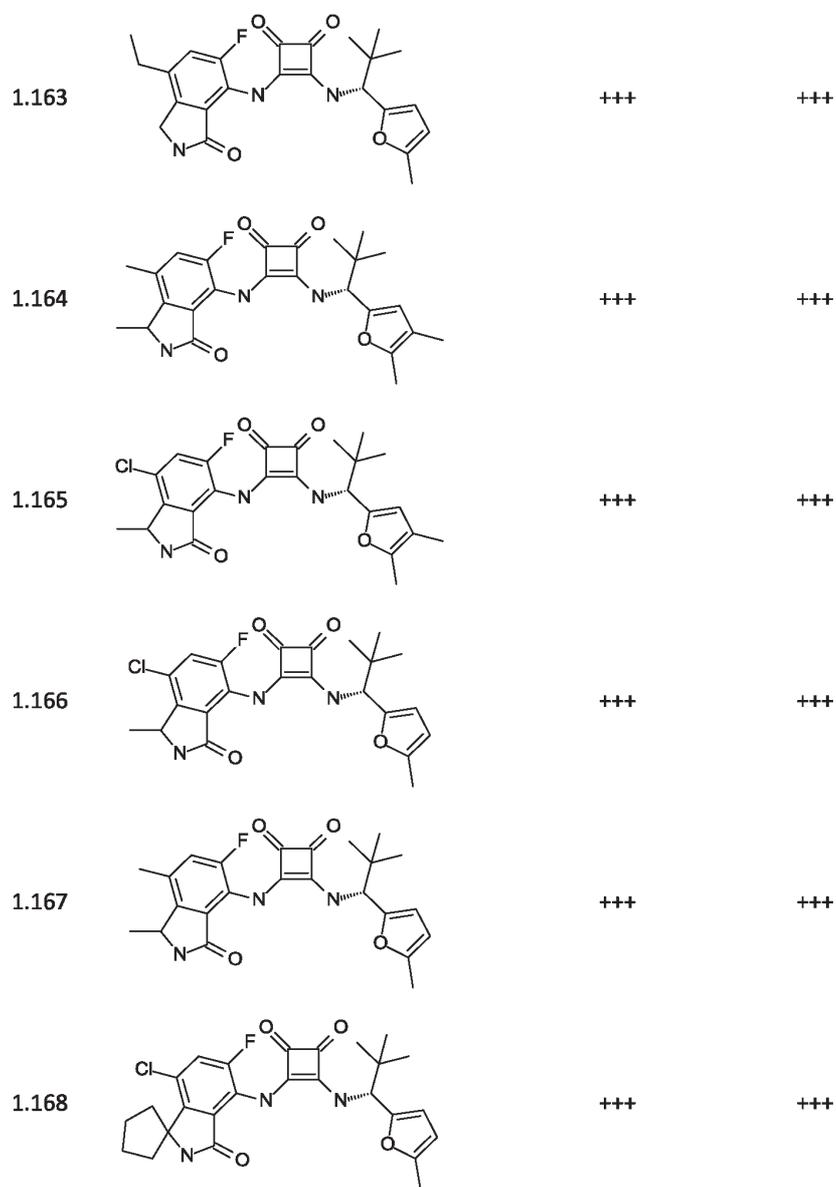


FIG. 1AH

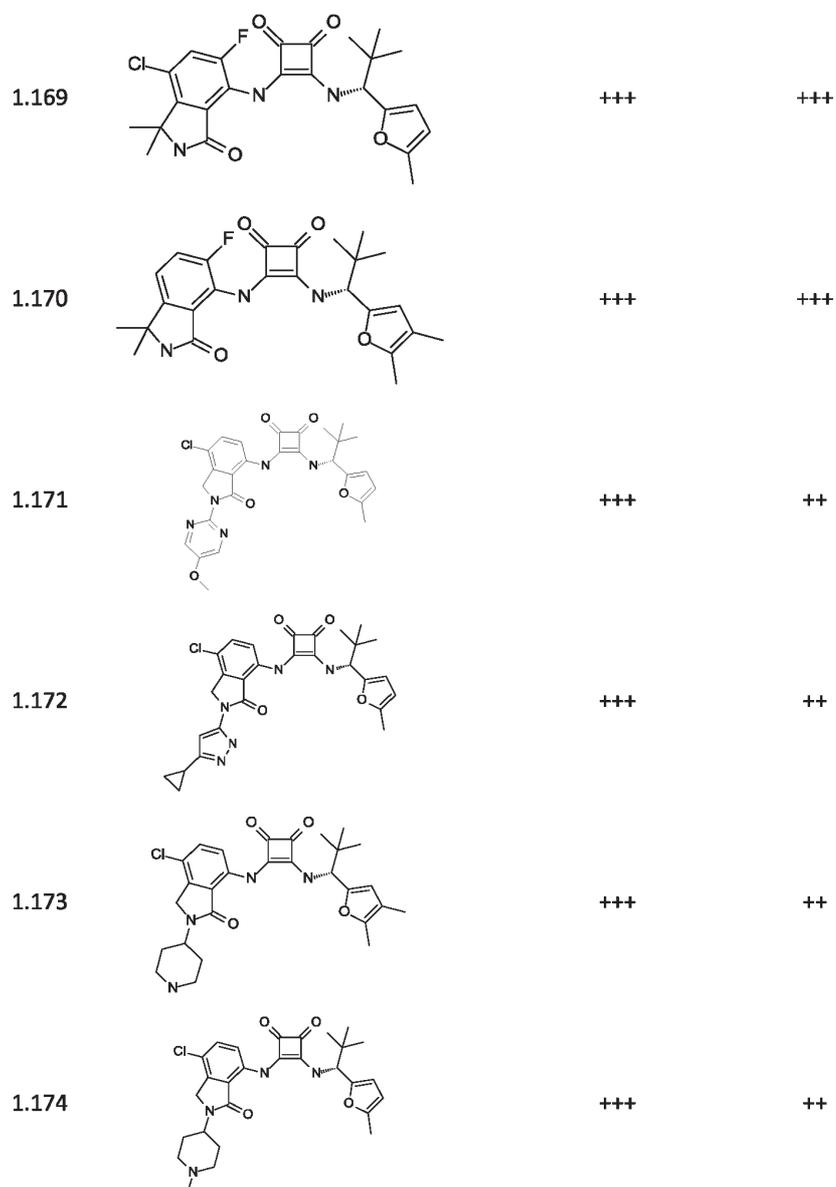


FIG. 1AI

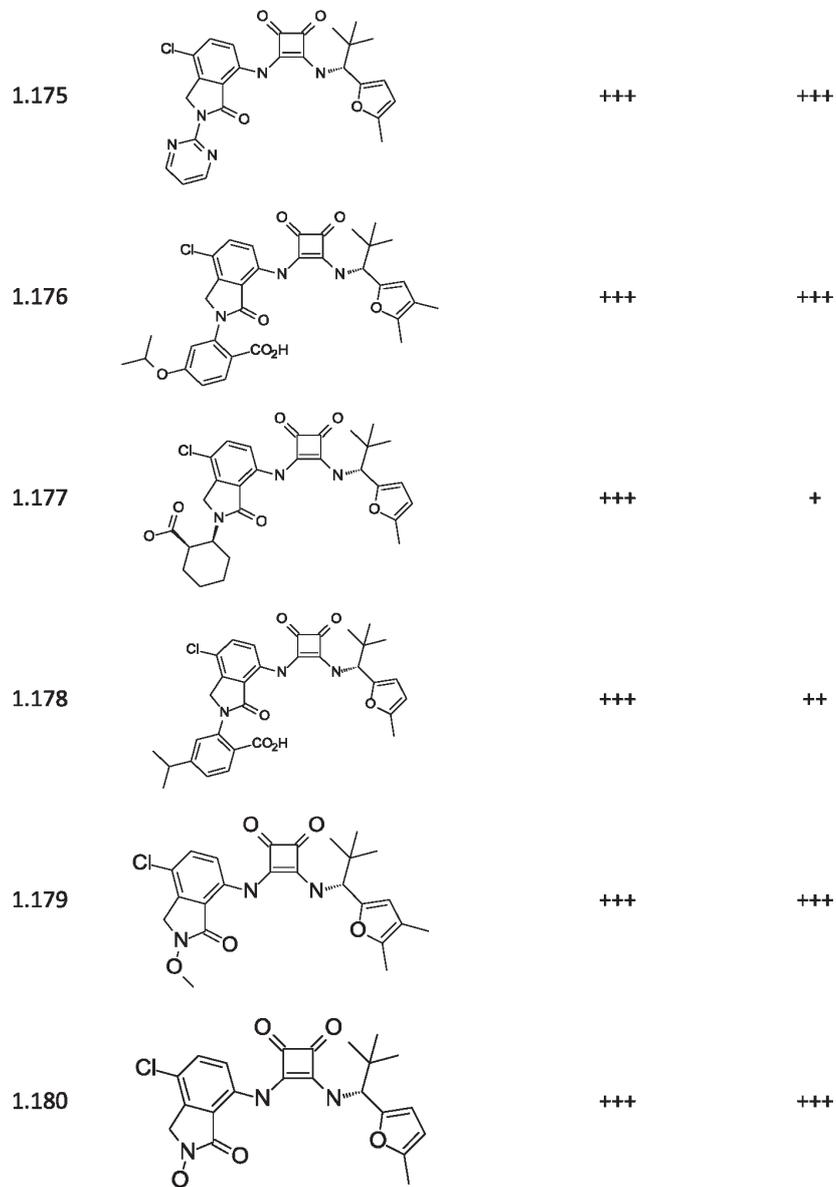


FIG. 1AJ

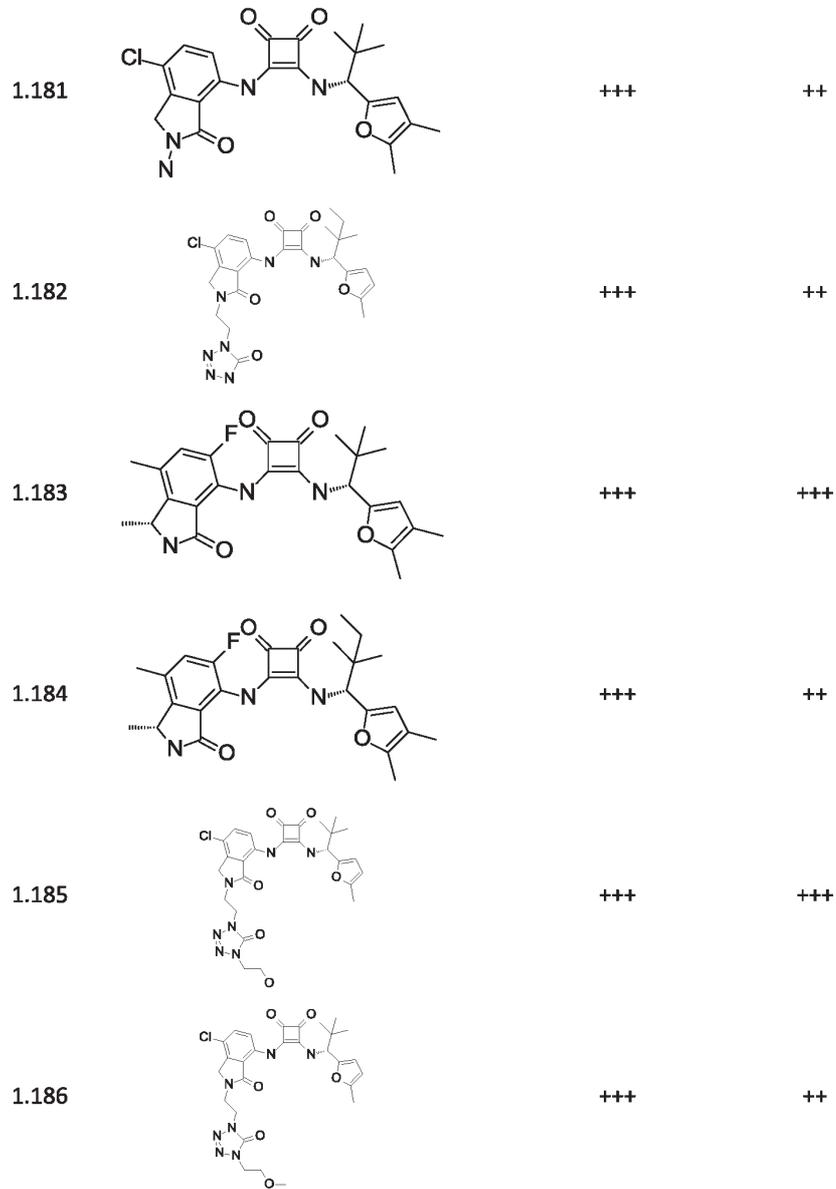


FIG. 2

Composto 1.023 no modelo de tumefação da orelha Induzida por IL-23

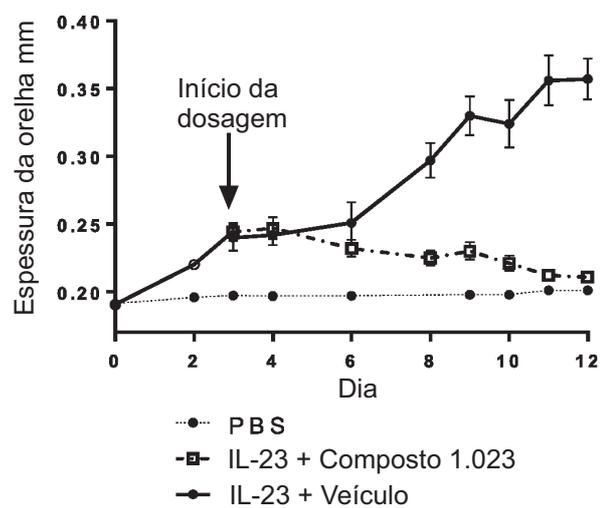


FIG. 3

Escore de PASI em camundongos tratados com Composto 1.129 no modelo de psoríase induzida por imiquimode

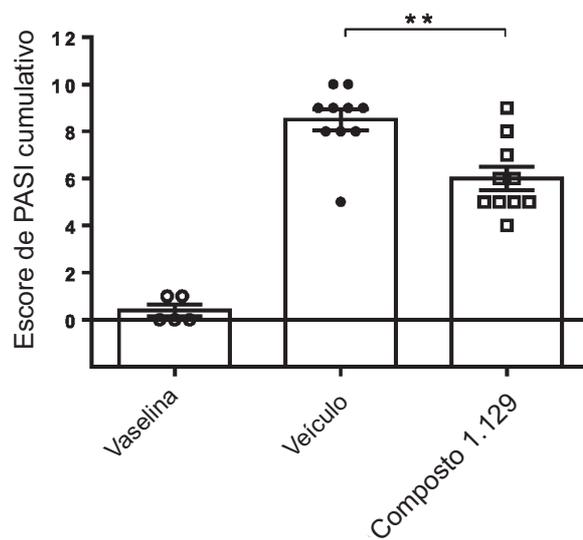


FIG. 4

Espessura, eritema e escores de graduação ≥ 3 em camundongos tratados com o Composto 1.129 em comparação aos camundongos tratados com veículo no modelo de psoríase induzida por imiquimode

