



República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0710559-2 A2**

(22) Data de Depósito: 20/04/2007  
(43) Data da Publicação: 16/08/2011  
(RPI 2119)



(51) *Int.Cl.:*  
A61K 31/275 2006.01

(54) Título: **ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE IL-8**

(57) Resumo: ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE IL-8. A presente invenção se refere a compostos inéditos e a composições deles, úteis no tratamento de estados mórbidos mediados pela quimiocina, interleucina-8 (IL-8).

(30) Prioridade Unionista: 21/04/2006 US 60/793.836

(73) Titular(es): SmithKline Beecham Corporation

(72) Inventor(es): Jakob Busch-Petersen

(74) Procurador(es): Nellie Anne Daniel Shores

(86) Pedido Internacional: PCT US2007067088 de 20/04/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/124423 de 01/11/2007



## "ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE IL-8"

### CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção se refere a compostos de difenil uréia sulfonamida substituídos inéditos, a composições farmacêuticas, a processos para a sua preparação e ao seu uso no  
5 tratamento de doenças mediadas por IL-8, GRO $\alpha$ , GRO $\beta$ , GRO $\gamma$ , NAP-2, e ENA-78.

### FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Muitos diferentes nomes foram aplicados a interleucina-8 (IL-8) tais como proteína-1 de ativação/atraente de neutrófilos (NAP-1), fator quimiotático de neutrófilos derivado de monócitos (MDNCF), fator ativador de neutrófilos (NAF), e fator quimiotático de linfócitos de  
10 células T. A interleucina-8 é um quimioatraente para neutrófilos, basófilos e um subconjunto de células T. Ela é produzida por uma maioria de células nucleadas incluindo macrófagos, fibroblastos células endoteliais e epiteliais expostas a TNF, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ou LPS, e pelos neutrófilos propriamente ditos quando expostos a LPS ou a fatores quimiotáticos tais como FMLP. M. Baggiolini et al., J. Clin. Invest. 84, 1045 (1989); J. Schroder et al, J. Immunol.  
15 139, 3474 (1987) e J. Immunol. 144, 2223 (1990); Strieter, et al., Science 243, 1467 (1989) e J. Biol. Chem. 264, 10621 (1989); Cassatella et al., J. Immunol. 148. 3216 (1992).

GRO $\alpha$ , GRO $\beta$ , GRO $\gamma$  e NAP-2 também pertencem à família de quimiocinas. Tal como IL-8, estas quimiocinas também receberam denominações diferentes. Refere-se a  
20 GRO $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , por exemplo, como MGSA $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  respectivamente (Atividade Estimuladora de Crescimento de Melanoma), veja Richmond et al., J. Cell Physiology 129, 375 (1986) e Chang et al., J. Immunol 148, 451 (1992). Todas as quimiocinas da família  $\alpha$  que possuem o motivo ELR precedendo diretamente o motivo CXC se ligam ao receptor B de IL-8 (CXCR2).

IL-8, GR $\alpha$ , GRO $\beta$ , GRO $\gamma$ , NAP-2, e ENA-78 estimulam uma série de funções em vitro. Todas elas mostraram ter propriedades quimioatraentes para neutrófilos, ao passo que  
25 IL-8 e GR $\alpha$  demonstraram uma atividade de linfócitos T e quimiotática basofílica. Além disso, IL-8 pode induzir a liberação de histamina de basófilos tanto de indivíduos normais como de atópicos. GR $\alpha$  e IL-8 podem ainda induzir a liberação da enzima lisozomal e uma explosão respiratória de neutrófilos. IL-8 também demonstrou aumentar a expressão superficial de Mac-1 (CD11b/CD18) em neutrófilos sem síntese de proteína de novo. Isto pode contri-  
30 buir para uma maior adesão dos neutrófilos às células vasculares endoteliais. Muitas doenças conhecidas são caracterizadas por uma infiltração maciça de neutrófilos. Como IL-8, GR $\alpha$ , GRO $\beta$ , GRO $\gamma$  e NAP-2 promovem o acúmulo e a ativação de neutrófilos, estas quimiocinas foram implicadas em uma ampla faixa de distúrbios inflamatórios agudos e crônicos incluindo psoríase e artrite reumatóide, Baggiolini et al., FEBS Lett. 307, 97 (1992); Miller et  
35 al., Crit. Rev. Immunol. 12, 17 (1992); Oppenheim et al., Annu. Rev. Immunol. 9. 617 (1991); Seitz et al., J. Clin. Invest. 87. 463 (1991); Miller et al., Am. Rev. Respir. Dis. 146, 427 (1992); Donnely et al., Lancet 341, 643 (1993). Além disso, as quimiocinas ELR (as que con-

têm o motivo ELR de aminoácidos antes do motivo CXC) foram também implicadas em angiostasia, Strieter et al., Science 258, 1798 (1992).

In vitro, IL-8, GR $\alpha$ , GRO $\beta$ , GR $\gamma$  e NAP-2 induzem alteração do formato de neutrófilos, quimiotaxia, liberação de grânulos e explosão respiratória, por ligação e ativação de receptores da família ligada a proteína G de sete transmembranas, especialmente por se ligar a receptores de IL-8, principalmente ao receptor  $\beta$  de IL-8 (CXCR2). Thomas et al., J. Biol. Chem. 266, 14839 (1991); e Holmes et al., Science 253, 1278 (1991). O desenvolvimento de antagonistas de pequena molécula não peptídica para membros desta família de receptores tem precedente. Para uma resenha, veja R. Freidinger em: Progress in Drug Research, Vol. 40, pp. 33-98, Birkhauser Verlag, Basileia, 1993. Portanto o receptor de IL-8 representa um alvo promissor para o desenvolvimento de agentes antiinflamatórios inéditos.

Dois receptores de IL-8 humano de alta afinidade (77% de afinidade) foram caracterizados: IL-8R $\alpha$ , que se liga somente a IL-8 com alta afinidade, e IL-8R $\beta$  que tem uma alta afinidade para IL-8 assim como para GR $\alpha$ , GRO $\beta$ , GRO $\gamma$  e NAP-2. Veja Holmes et al., acima; Murphy et al., Science 253, 1280 (1991); Lee et al., J. Biol. Chem. 267, 16283 (1992); LaRosa et al., J. Biol. Chem. 267, 25402 (1992); e Gaile et al., J. Biol. Chem. 268, 7283 (1993).

Continua a haver a necessidade de tratamento, neste campo, para composto que sejam capazes de se ligar ao receptor  $\alpha$  ou  $\beta$  de IL-8. Portanto, as condições associadas com um aumento na produção de IL-8 (que é responsável por quimiotaxia de neutrófilos e de subconjuntos de células T no sítio inflamatório) se beneficiaria com compostos que fossem inibidores da ligação ao receptor de IL-8.

#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção compreende antagonistas de receptores de IL-8 inéditos representados pela fórmula (I) e composições que compreendem os compostos da presente invenção e um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável.

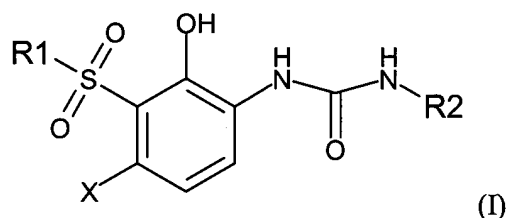
A presente invenção compreende antagonistas de receptores de IL-8 inéditos representados pela Fórmula (I) e combinação que compreende os compostos da presente invenção e um ou mais agentes terapêuticos adicionais.

A presente invenção compreende ainda um método de tratamento de uma doença mediada por uma quimiocina em que a quimiocina é uma que se liga a um receptor  $\alpha$  ou  $\beta$  de IL-8 e compreendendo o método a administração de uma quantidade efetiva de um composto da Fórmula (I) ou de um sal seu farmaceuticamente aceitável.

A presente invenção também se refere a um método de inibição da ligação de IL-8 aos seus receptores em um mamífero, especialmente em um ser humano que tenha necessidade dela, e que compreende a administração de uma quantidade efetiva de um composto da Fórmula (I).

# DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Os compostos da Fórmula (I) úteis na presente invenção são representados pela estrutura:

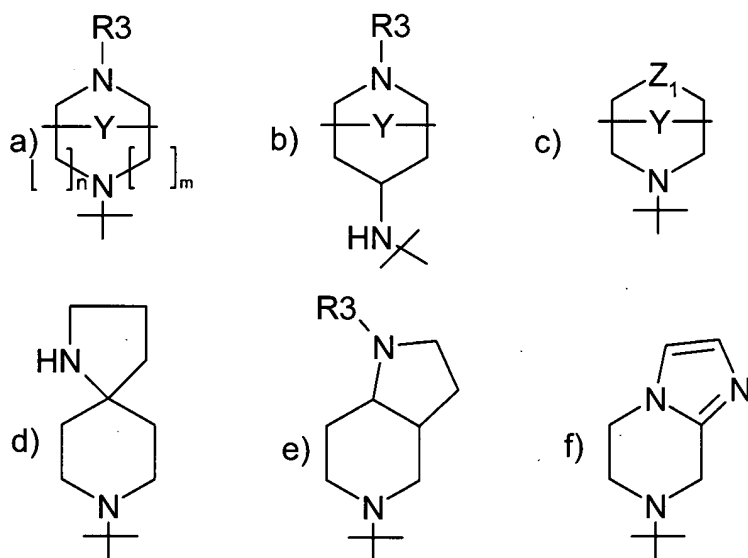


em que

5 X é selecionado do grupo que consiste em halogênio, alquila C<sub>1-3</sub>, alcóxi C<sub>1-3</sub>, ciano, CF<sub>3</sub>, e OCF<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> é selecionado do grupo que consiste em cicloalquila C<sub>3-6</sub>, fenila e heteroarila, em que as frações fenila ou heteroarila são opcionalmente substituídas, uma ou duas vezes, independentemente, por um substituinte selecionado do grupo que consiste em alquila C<sub>1-3</sub>,  
 10 halogênio, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, fenilóxi e benzilóxi; ou fenila substituído por metilenodióxi ou por metilenodióxi (di-halo-substituído);

R<sub>1</sub> é selecionado do grupo que consiste nos seguintes sistemas de anéis (a-f):



em que:

15 R<sub>3</sub> é selecionado, independentemente, a cada ocorrência, do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C<sub>1-6</sub>, alcóxi C<sub>1-6</sub>, cicloalquila C<sub>3-7</sub>, cicloalquil(C<sub>3-7</sub>)-alquila C<sub>1-3</sub>, fenila, e fenil-alquila C<sub>1-3</sub>, em que as frações alquila, cicloalquila ou fenila são opcionalmente substituídas, uma ou duas vezes, independentemente, por um substituinte selecionado do grupo que consiste em alquila C<sub>1-3</sub>, halogênio, OH, CF<sub>3</sub>, e OCF<sub>3</sub>;

Y é um di-radical alquila  $C_{1-4}$  ligado ao sistema de anel em duas posições;

ZI é selecionado do grupo que consiste em  $C=O$ ,  $C=NOH$  e  $CHNR_8$ ;

R8 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquila  $C_{1-5}$ , cicloalquila  $C_{3-5}$  e cicloalquil( $C_{3-5}$ )-alquila  $C_{1-5}$ ;

5 m é um número inteiro tendo um valor de 1, 2 ou 3; e

n é um número inteiro tendo um valor de 1, 2 ou 3

ou um sal seu farmacêuticamente aceitável.

Conforme usado no presente documento, "alquila" se refere a um grupo hidrocarboneto saturado linear ou ramificado contendo o número especificado de átomos de carbono, alquila  $C_{1-6}$ , por exemplo, significa uma cadeia alquila de cadeia reta ou ramificada tendo pelo menos 1 e no máximo 6 átomos de carbono. A cadeia alquílica pode ser "opcionalmente substituída" conforme será definido abaixo. exemplos de tais grupos incluem metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, n-pentila, isopentila, neopentila ou hexila e semelhantes.

15 Conforme empregado no presente, "cicloalquila" se refere a um anel hidrocarboneto monocíclico saturado contendo o número especificado de átomos de carbono, cicloalquila  $C_{3-7}$ , por exemplo, significa um anel de hidrocarboneto monocíclico de 3 a 7 átomos de carbono. exemplos de tais grupos incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila e semelhantes.

20 Conforme empregado no presente, "heteroarila" se refere a um anel aromático monocíclico de 5-6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos selecionados de oxigênio, nitrogênio e enxofre. Exemplos de tais anéis aromáticos monocíclicos incluem pirrolila, piranila, pirazolila, pirimidila, piridazinila, pirazinila, piridila, e semelhantes.

Conforme empregado no presente, "halogênio" ou "halo" se refere a F, Cl, Br ou I.

25 Conforme empregado no presente, "alcóxi  $C_{1-3}$ " se refere a uma fração alcóxi de cadeia reta ou ramificada contendo 1 a 3 átomos de carbono. Exemplos de alcóxi incluídos no presente documento são metóxi, etóxi, propóxi e prop-2-óxi e semelhantes.

Conforme empregado no presente, "opcionalmente substituído," a não ser que seja especificamente definido, significa, substituído, independentemente, a cada ocorrência, uma a três vezes, por tais grupos como halogênio, alquila  $C_{1-3}$ , alcóxi  $C_{1-3}$ , OH, heterociclila, e heteroarila, de modo tal que os substituintes opcionais possam ser ainda mais substituídos, exceto OH e halogênio, uma a três vezes, independentemente, por halogênio ou alquila  $C_{1-2}$ .

30 Os compostos da presente invenção podem conter um ou mais átomos de carbono assimétricos e podem existir nas formas racêmicas e opticamente ativas. Todos estes compostos e os seus diastereoisômeros são considerados como incidindo no âmbito da presente invenção.

É adequado que X seja selecionado do grupo que consiste em halogênio, alquila

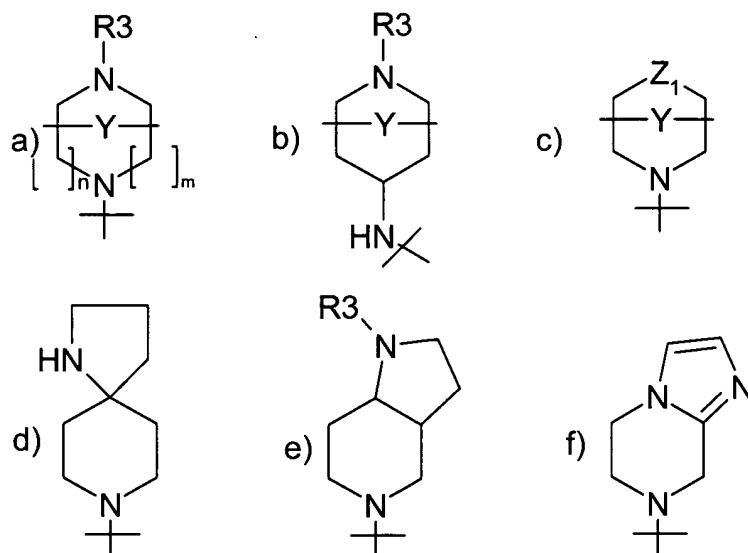
C<sub>1-3</sub>, alcóxi C<sub>1-3</sub>, ciano, CF<sub>3</sub>, e OCF<sub>3</sub>.

Em uma modalidade, X é halogênio.

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

Em uma outra modalidade, X é Cl.

- 5        É adequado que R2 seja selecionado do grupo que consiste em cicloalquila C<sub>3-6</sub>, fenila e heteroarila, em que as frações fenila ou heteroarila são opcionalmente substituídas, uma ou duas vezes, independentemente, por a substituinte selecionado do grupo que consiste em alquila C<sub>1-3</sub>, halogênio, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, fenilóxi e benzilóxi; ou fenila substituído por metilenodióxi ou por metilenodióxi (di-halo-substituído)-.
- 10        Em uma modalidade, R2 representa fenila, opcionalmente substituído, independentemente, uma ou duas vezes, por um substituinte selecionado do grupo que consiste em alquila C<sub>1-3</sub>, halogênio, OCF<sub>3</sub> ou fenilóxi.
- Em uma outra modalidade, R2 representa piridila, opcionalmente substituído uma vez por halogênio.
- 15        Em uma modalidade, R2 representa piridila, opcionalmente substituído uma vez por cloro.
- Em uma outra modalidade, R2 representa fenila substituído por difluor-metilenodióxi.
- Em uma outra modalidade, R2 representa cicloalquila C<sub>3-6</sub>.
- 20        Em uma outra modalidade, R2 representa halometilfenila, tri-halometiloxifenila, dihalofenila, etilfenila ou feniloxifenila.
- Em uma outra modalidade, R2 representa 3-flúor-2-metilfenila, 2-trifluor-metiloxifenila, 2-cloro-3-fluorfenila, 2-etilfenila ou 2-feniloxifenila.
- Em uma outra modalidade, R2 representa 3-flúor-2-metilfenila ou 2-cloro-3-
- 25        fluorfenila.
- Em uma outra modalidade, R2 representa halopiridila.
- Em uma outra modalidade, R2 representa 2-cloro-3-piridila.
- É adequado que R1 seja selecionado do grupo que consiste nos seguintes sistemas de anéis (a-f)



em que:

R3 é selecionado, independentemente, a cada ocorrência, do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C<sub>1-6</sub>, alcóxi C<sub>1-6</sub>, cicloalquila C<sub>3-7</sub>, cicloalquil(C<sub>3-7</sub>)-alquila C<sub>1-3</sub>, fenila e fenil-alquila C<sub>1-3</sub>, em que as frações alquila, cicloalquila ou fenila são opcionalmente substituídas, uma ou duas vezes, independentemente, por um substituinte selecionado do grupo que consiste em alquila C<sub>1-3</sub>, halogênio, OH, CF<sub>3</sub>, e OCF<sub>3</sub>;

Y é um diradical alquila C<sub>1-4</sub> ligado ao sistema de anéis em duas posições;

ZI é selecionado do grupo que consiste em C=O, C=NOH e CHNR8;

R8 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C<sub>1-5</sub>, cicloalquila C<sub>3-5</sub> e cicloalquil(C<sub>3-5</sub>)-alquila C<sub>1-5</sub>;

m é um número inteiro que tem um valor de 1, 2 ou 3; e

n é um número inteiro tendo um valor de 1, 2 ou 3.

Em uma modalidade, Y é um di-radical alquila C<sub>1-2</sub>

Em uma outra modalidade, Y representa -CH<sub>2</sub>-.

Em uma outra modalidade, Y representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-.

Em uma modalidade, R3 no sistema de anéis R1 a), b) e e) é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e alquila C<sub>1-4</sub>.

Em uma outra modalidade, R3 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, metila, etila, propila e butila.

Em uma outra modalidade, R3 é ciclopropila, ciclopropilmetila, ou fenilmetila.

Em uma modalidade, R1 é selecionado do grupo que consiste em:

octaidro-5H-pirrol[3,2-c]piridila;

1-azabíciclo[2.2.2]octano-3-aminila;

3,7-diazabíciclo[3.3.1]nonila;

8-azabíciclo[3.2.1]octila;

3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octila;  
 3-(hidroxiimino)-8-azabicyclo[3.2.1]octila;  
 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octila;  
 3-(alquilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octila;  
 5,6-diidroimidazo[1,2-a]pirazinila;  
 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octila;  
 1,8-diaza-espiro[4.5]decila; e  
 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptila;

5

opcionalmente substituído, no valor R3, por um substituinte selecionado do grupo  
 10 que consiste em alquila C<sub>1-6</sub>, alcóxi C<sub>1-6</sub>, cicloalquila C<sub>3-7</sub>, cicloalquil(C<sub>3-7</sub>)-alquila C<sub>1-3</sub>, e aril-  
 alquila C<sub>1-3</sub>; e

opcionalmente substituído no valor R8 por um substituinte selecionado do grupo  
 que consiste em alquila C<sub>1-5</sub>, cicloalquila C<sub>3-5</sub> e cicloalquil(C<sub>3-5</sub>)-alquila C<sub>1-5</sub>.

Em uma outra modalidade, R1 é selecionado do grupo que consiste em:

15

2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-ila;  
 1,8-diaza-espiro[4.5]decan-8-ila;  
 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-ila;  
 5,6-diidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ila;  
 3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octano;  
 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-ila;  
 3-(hidroxiimino)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ila;  
 3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ila;  
 8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-aminila;  
 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-ila;

20

25

1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-aminila; e

octaidro-5H-pirrol[3,2-c]piridin-5-ila; opcionalmente substituído, no valor R3, por  
 um substituinte selecionado do grupo que consiste em metila, etila, propila, butila, C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OH,  
 C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>OH, ciclopropila, ciclopropilmetila, e fenilmetila; e no valor R8 por um substituinte sele-  
 cionado do grupo que consiste em metila, etila, propila, butila, ciclopropila e ciclopropilmetila.

30

Em uma modalidade, R1 é octaidro-5H-pirrol[3,2-c]piridila.

Em uma outra modalidade, R1 é 5,6-diidroimidazo[1,2-a]pirazinila.

Em uma outra modalidade, R1 é 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octila ou 2,5-  
 diazabicyclo[2.2.1]heptila.

Compostos ilustrativos da Fórmula (I) incluem:

35

N-{4-cloro-3-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilsulfonil]-2-hidroxifenil}-N'-(2-  
 cloro-3-fluorfenil)uréia;

N-(2-cloro-3-fluorfenil)-N'-(4-cloro-2-hidróxi-3-[[[(1S,4S)-5-metil-2,5-



diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]sulfonil}fenil)uréia;

N-{4-cloro-3-[(1S,4S)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-ilsulfonil]-2-hidroxifenil}-N'-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}uréia;

5 N-[4-cloro-3-(1,8-diaza-espiro[4.5]dec-8-ilsulfonil)-2-hidroxifenil]-N'-(3-flúor-2-metilfenil)uréia;

N-{4-cloro-3-[(1R,5S)-3,8-diazabicciclo[3.2.1]oct-3-ilsulfonil]-2-hidroxifenil}-N'-(2-cloro-3-fluorfenil)uréia;

N-{4-cloro-3-[(1S,4R)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-ilsulfonil]-2-hidroxifenil}-N'-(2-cloro-3-fluorfenil)uréia;

10 N-[4-cloro-3-(5,6-diidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ilsulfonil)-2-hidroxifenil]-N'-(2-cloro-3-fluorfenil)uréia;

N-[4-cloro-3-(1,8-diaza-espiro[4.5]dec-8-ilsulfonil)-2-hidroxifenil]-N'-(2-cloro-3-fluorfenil)uréia

15 N-(2-cloro-3-fluorfenil)-N'-(4-cloro-2-hidróxi-3-[(1S,4S)-5-(2-hidroxietil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]sulfonil}fenil)uréia;

N-{4-cloro-3-[(1S,4S)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-ilsulfonil]-2-hidroxifenil}-N'-[2-(fenilóxi)fenil]uréia;

N-(4-cloro-2-hidróxi-3-[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]sulfonil}fenil)-N'-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}uréia;

20 N-(4-cloro-3-[(1S,4S)-5-(ciclopropilmetil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]sulfonil)-2-hidroxifenil)-N'-(2-cloro-3-fluorfenil)uréia;

N-(4-cloro-2-hidróxi-3-[(1R,5S)-3-(metilamino)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil}fenil)-N'-(3-flúor-2-metilfenil)uréia;

25 N-(4-cloro-3-[(1R,5S)-3-(etilamino)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil)-2-hidroxifenil)-N'-(3-flúor-2-metilfenil)uréia;

N-(4-cloro-3-[(1R,5S)-3-(ciclopropilamino)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil)-2-hidroxifenil)-N'-(2-cloro-3-fluorfenil)uréia;

N-[4-cloro-3-(3,8-diazabicciclo[3.2.1]oct-3-ilsulfonil)-2-hidroxifenil]-N'-(3-flúor-2-metilfenil)uréia;

30 N-(4-cloro-2-hidróxi-3-[(1R,5S)-3-(hidroxiimino)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il] sulfonil}fenil)-N'-(3-flúor-2-metilfenil)uréia;

N-(4-cloro-3-[(1R,5S)-3-(etilamino)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil)-2-hidroxifenil)-N'-(2-cloro-3-fluorfenil)uréia;

35 N-[4-cloro-3-(3,8-diazabicciclo[3.2.1]oct-3-ilsulfonil)-2-hidroxifenil]-N'-[2-(fenilóxi)fenil]uréia;

N-(3-[(1R,5S)-3-(butilamino)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil)-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(2-cloro-3-fluorfenil)uréia;

N-(3-([(1R,5S)-3-(butilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil)-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(2-cloro-3-fluorfenil)uréia;

N-(4-cloro-2-hidróxi-3-([(1R,5S)-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil)fenil)-N'-(3-flúor-2-metilfenil)uréia;

5 N-(4-cloro-2-hidróxi-3-([(1R,5S)-3-(propilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil)fenil)-N'-(3-flúor-2-metilfenil)uréia;

N-[4-cloro-3-([(1R,5S)-3-[(ciclopropilmetil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil)-2-hidroxifenil]-N'-(3-flúor-2-metilfenil)uréia;

10 N-[4-cloro-3-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilsulfonil]-2-hidroxifenil]-N'-(3-flúor-2-metilfenil)uréia;

N-[4-cloro-3-(5,6-diidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ilsulfonil)-2-hidroxifenil]-N'-(2-cloro-3-piridinil)uréia;

N-(4-cloro-3-([(1S,4S)-5-(ciclopropilmetil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]sulfonil)-2-hidroxifenil)-N'-(3-flúor-2-metilfenil)uréia;

15 N-(2-cloro-3-fluorfenil)-N'-(4-cloro-2-hidróxi-3-[(3-(fenilmetil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil)fenil)uréia;

N-(3-([(1R,5S)-3-(butilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil)-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(3-flúor-2-metilfenil)uréia;

20 N-[4-cloro-3-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ilsulfonil)-2-hidroxifenil]-N'-(2-cloro-3-piridinil)uréia;

N-[4-cloro-3-[(1R,4R)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilsulfonil]-2-hidroxifenil]-N'-(2-cloro-3-piridinil)uréia;

N-(2-cloro-3-fluorfenil)-N'-(4-cloro-2-hidróxi-3-([(1R,5S)-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil)fenil)uréia;

25 N-(4-cloro-2-hidróxi-3-([(1R,5S)-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil)fenil)-N'-(2-cloro-3-piridinil)uréia;

N-(4-cloro-2-hidróxi-3-([(1R,5R)-3-(fenilmetil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil)fenil)-N'-[2-(fenilóxi)fenil]uréia;

30 N-[4-cloro-3-(5,6-diidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ilsulfonil)-2-hidroxifenil]-N'-(2-etilfenil)uréia;

N-[4-cloro-3-[(1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-ilsulfonil]-2-hidroxifenil]-N'-(2-etilfenil)uréia;

N-[4-cloro-3-(1,8-diaza-espiro[4.5]dec-8-ilsulfonil)-2-hidroxifenil]-N'-(2-[(trifluormetil)óxi]fenil)uréia;

35 6-cloro-3-([[(2-cloro-3-fluorfenil)amino]carbonil]amino)-2-hidróxi-N-[(3-endo)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]benzeno-sulfonamida;

N-(4-cloro-2-hidróxi-3-([(1R,5S)-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil)fenil)-N'-

(2,2-difluór-1,3-benzodioxol-4-il)uréia;

N-{4-cloro-3-[(1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ilsulfonil]-2-hidroxifenil}-N'-(2-etilfenil)uréia;

N-[4-cloro-3-(1,8-diaza-espiro[4.5]dec-8-ilsulfonil)-2-hidroxifenil]-N'-(2-etilfenil)uréia;

5 N-{4-cloro-3-[(1R,4R)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilsulfonil]-2-hidroxifenil}-N'-(2-etilfenil)uréia;

N-{4-cloro-3-[(1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-ilsulfonil]-2-hidroxifenil}-N'-(2-cloro-3-fluorfenil)uréia;

10 N-[(1R,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-6-cloro-3-([[(2-cloro-3-fluorfenil)amino]carbonil]amino)-2-hidroxibenzeno-sulfonamida;

N-{4-cloro-3-[(1S,5S)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-ilsulfonil]-2-hidroxifenil}-N'-(2-cloro-3-fluorfenil)uréia;

N-[(1R,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-6-cloro-2-hidróxi-3-([[(2-(fenilóxi)fenil]amino)carbonil]amino]benzeno-sulfonamida;

15 N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-cloro-3-([[(2-cloro-3-fluorfenil)amino]carbonil]amino)-2-hidroxibenzeno-sulfonamida;

N-(4-cloro-2-hidróxi-3-[(1R,5R)-8-(fenilmetil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il]sulfonil)fenil)-N'-(3-fluór-2-metilfenil)uréia;

20 N-{4-cloro-3-[(1R,5S)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-ilsulfonil]-2-hidroxifenil}-N'-(2-cloro-3-piridinil)uréia;

6-cloro-3-([[(3-fluór-2-metilfenil)amino]carbonil]amino)-2-hidróxi-N-[(3-endo)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]benzeno-sulfonamida;

N-(2-cloro-3-fluorfenil)-N'-[4-cloro-2-hidróxi-3-(octaidro-5H-pirrolo[3,2-c]piridin-5-ilsulfonil)fenil]uréia;

25 N-[4-cloro-2-hidróxi-3-(octaidro-5H-pirrolo[3.2.-c]piridin-5-ilsulfonil)fenil]-N'-(3-fluór-2-metilfenil)uréia;

N-[4-cloro-2-hidróxi-3-(octaidro-5H-pirrolo[3,2-c]piridin-5-ilsulfonil)fenil]-N'-(2-cloro-3-piridinil)uréia

30 N-(4-cloro-3-([[(1S,4S)-5-(ciclopropilmetil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]sulfonil]-2-hidroxifenil)-N'-[2-[(fenilmetil)óxi]fenil]uréia;

N-[(3-exo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-6-cloro-3-([[(2,2-difluór-1,3-benzodioxol-4-il)amino]carbonil] amino)-2-hidroxibenzeno-sulfonamida; e

N-[(1R,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-6-cloro-3-([[(3-fluór-2-metilfenil)amino]carbonil]amino)-2-hidroxibenzeno-sulfonamida;

35 ou um sal seu farmaceuticamente aceitável.

Em uma outra modalidade, a presente invenção envolve compostos que incluem:

N-{4-cloro-3-[(1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-ilsulfonil]-2-hidroxifenil}-N'-(2-

cloro-3-fluorfenil}uréia;

N-{4-cloro-3-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilsulfonil]-2-hidroxifenil}-N'-(2-cloro-3-fluorfenil}uréia;

5 N-(2-cloro-3-fluorfenil)-N'-(4-cloro-2-hidróxi-3-[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]sulfonil}fenil}uréia;

N-{4-cloro-3-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilsulfonil]-2-hidroxifenil}-N'-[2-[(fenilmetil)óxi]fenil}uréia;

N-[4-cloro-3-(1,8-diaza-espiro[4.5]dec-8-ilsulfonil)-2-hidroxifenil]-N'-(3-flúor-2-metilfenil}uréia;

10 N-{4-cloro-3-[(1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ilsulfonil]-2-hidroxifenil}-N'-(2-cloro-3-fluorfenil}uréia;

N-{4-cloro-3-[(1S,4R)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilsulfonil]-2-hidroxifenil}-N'-(2-cloro-3-fluorfenil}uréia;

15 N-[4-cloro-3-(5,6-diidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ilsulfonil)-2-hidroxifenil]-N'-(2-cloro-3-fluorfenil}uréia;

N-[4-cloro-3-(1,8-diaza-espiro[4.5]dec-8-ilsulfonil)-2-hidroxifenil]-N'-(2-cloro-3-fluorfenil}uréia;

N-(2-cloro-3-fluorfenil)-N'-(4-cloro-2-hidróxi-3-[(1S,4S)-5-(2-hidroxietyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]sulfonil}fenil}uréia;

20 N-{4-cloro-3-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilsulfonil]-2-hidroxifenil}-N'-[2-(fenilóxi)fenil}uréia;

N-(4-cloro-2-hidróxi-3-[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]sulfonil}fenil)-N'-[2-[(fenilmetil)óxi]fenil}uréia;

25 N-(4-cloro-3-[(1S,4S)-5-(ciclopropilmetil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]sulfonil)-2-hidroxifenil)-N'-(2-cloro-3-fluorfenil}uréia;

N-(4-cloro-2-hidróxi-3-[(1R,5S)-3-(metilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil}fenil)-N'-(3-flúor-2-metilfenil}uréia;

N-(4-cloro-3-[(1R,5S)-3-(etilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil)-2-hidroxifenil)-N'-(3-flúor-2-metilfenil}uréia;

30 N-(4-cloro-3-[(1R,5S)-3-(ciclopropilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil)-2-hidroxifenil)-N'-(2-cloro-3-fluorfenil}uréia;

N-[4-cloro-3-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ilsulfonil)-2-hidroxifenil]-N'-(3-flúor-2-metilfenil}uréia;

35 N-(4-cloro-2-hidróxi-3-[(1R,5S)-3-(hidroxiimino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil}fenil)-N'-(3-flúor-2-metilfenil}uréia;

N-(4-cloro-3-[(1R,5S)-3-(etilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil)-2-hidroxifenil)-N'-(2-cloro-3-fluorfenil}uréia;

N-[4-cloro-3-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ilsulfonil)-2-hidroxifenil]-N'-[2-(fenilóxi)fenil]uréia;

N-(3-{[(1R,5S)-3-(butilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil}-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(2-cloro-3-fluorfenil)uréia; e

5 N-(4-cloro-2-hidróxi-3-{[(1R,5S)-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil}fenil)-N'-(3-flúor-2-metilfenil)uréia;

ou um sal seu farmacêuticamente aceitável.

Em uma outra modalidade, a presente invenção envolve compostos selecionados do grupo que consiste em:

10 N-{4-cloro-3-[(1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-ilsulfonil]-2-hidroxifenil}-N'-(2-cloro-3-fluorfenil)uréia;

N-(4-cloro-3-{[(1S,4S)-5-(ciclopropilmetil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]sulfonil}-2-hidroxifenil)-N'-(2-cloro-3-fluorfenil)uréia;

15 N-(4-cloro-2-hidróxi-3-{[(1R,5S)-3-(metilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil}fenil)-N'-(3-flúor-2-metilfenil)uréia;

N-(4-cloro-3-{[(1R,5S)-3-(etilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil}-2-hidroxifenil)-N'-(3-flúor-2-metilfenil)uréia;

N-(4-cloro-3-{[(1R,5S)-3-(ciclopropilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil}-2-hidroxifenil)-N'-(2-cloro-3-fluorfenil)uréia;

20 N-[4-cloro-3-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ilsulfonil)-2-hidroxifenil]-N'-(3-flúor-2-metilfenil)uréia;

N-(4-cloro-2-hidróxi-3-{[(1R,5S)-3-(hidroxiimino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil}fenil)-N'-(3-flúor-2-metilfenil)uréia;

25 N-(4-cloro-3-{[(1R,5S)-3-(etilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil}-2-hidroxifenil)-N'-(2-cloro-3-fluorfenil)uréia;

N-[4-cloro-3-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ilsulfonil)-2-hidroxifenil]-N'-[2-(fenilóxi)fenil]uréia;

N-(3-{[(1R,5S)-3-(butilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil}-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(2-cloro-3-fluorfenil)uréia; e

30 N-(4-cloro-2-hidróxi-3-{[(1R,5S)-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil}fenil)-N'-(3-flúor-2-metilfenil)uréia;

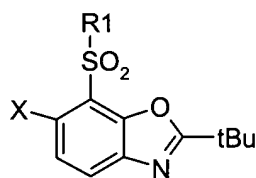
ou um sal seu farmacêuticamente aceitável.

#### MÉTODOS DE PREPARAÇÃO

A presente invenção propõe um método de se sintetizar um composto da Fórmula

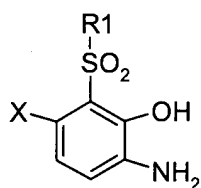
35 (I) compreendendo as etapas:

a) de se hidrolisar um benzoxazol de acordo com a fórmula (II)



(II)

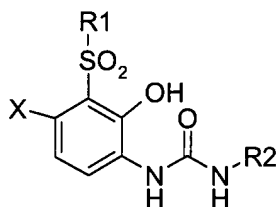
para formar um aminofenol de acordo com a fórmula (III):



(III)

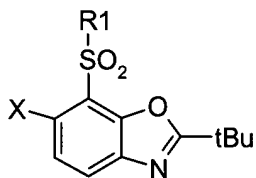
e

b) expor-se o aminofenol a um isocianato ou precursor de isocianato para formar um produto final de acordo com a fórmula (IV):



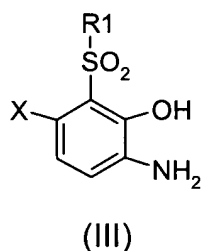
(IV)

5 A presente invenção também propõe intermediários inéditos de acordo com a fórmula (II):



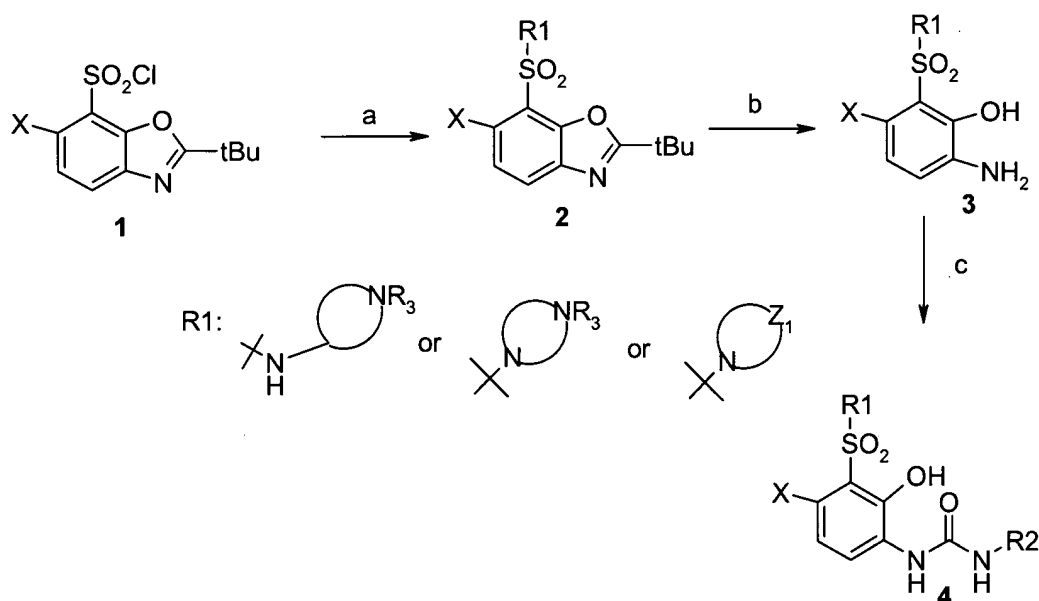
(II)

ou (III):



Os compostos das Fórmula (I) podem ser obtidos aplicando-se os procedimentos sintéticos, alguns dos quais são ilustrados no Esquema 1 abaixo. A síntese proposta nestes Esquemas é aplicável para a produção de compostos das Fórmulas (I) que tem uma variedade de diferentes grupos R1, R2 e X que se faz reagir, empregando-se substituintes opcionais que são adequadamente protegidos, para se obter uma compatibilidade com as reações apresentadas no presente documento.

A desproteção subsequente nestes casos então produz compostos da natureza divulgada em linhas gerais. Uma vez estabelecido o núcleo de uréia, outros compostos destas fórmulas podem ser preparados aplicando-se técnicas padrão para a interconversão dos grupos funcionais, prática bem conhecida na técnica



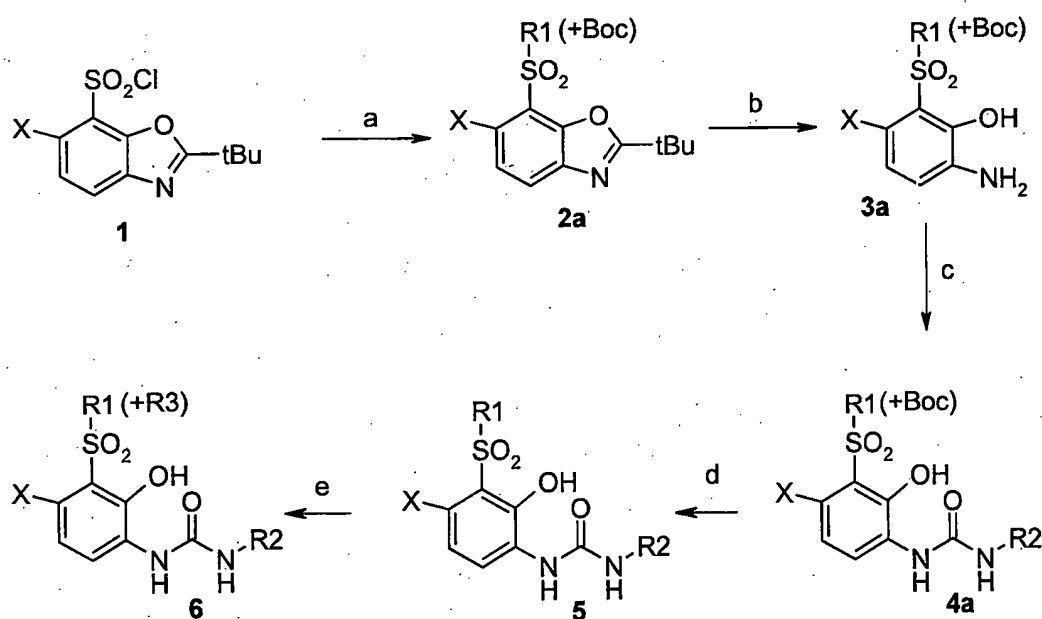
### Esquema 1

Nos exemplos em que R1 não contém nenhum grupo funcional amina ou uma fração ou frações amina terciária ou aromática, os compostos da fórmula 1 podem ser preparados de acordo com o Esquema 1. Faz-se reagir o cloreto de sulfonila I (preparado de acordo com WO 01/68033A2, incorporada ao presente documento a título de referência na medida em que é necessária para a síntese do Esquema 1, compostos 1) com uma amina

adequada (R1-H) na presença de uma base tal como Et<sub>3</sub>N para formar sulfonamida 2. A hidrólise da fração benzoxazol resulta no aminofenol 3, que, por sua vez, é exposto a um isocianato ou a um precursor adequado de isocianato que pode ser transportado no isocianato em *situ*. a reação produz a uréia final 4. Os compostos 2 e 3 representam os intermediários inéditos no Esquema 1.

Nos casos em que R1 contém amina primária ou secundária protegida por boc, os compostos podem ser preparados do modo descrito no Esquema 2. A formação de sulfonamida e a hidrólise é conduzida do modo descrito acima. No entanto como a última resultará na remoção do grupo boc, ele tem que ser reintroduzido o que pode ser conseguido em condições adequadas tais como de compostos 3a que resultam em anidrido de Boc e hidróxido de sódio. Depois da formação de uréia, o grupo Boc é então removido para formar o produto desejado 5 em condições ácidas, tais como ácido clorídrico a 4N em 1,4 dioxano. Finalmente, as aminas relutantes podem ainda ser mais elaboradas em uma operação conhecida dos versados na técnica como aminação redutora para formar amina secundária ou terciária 6. Os compostos 4a e 5 representam intermediários inéditos no Esquema 2.

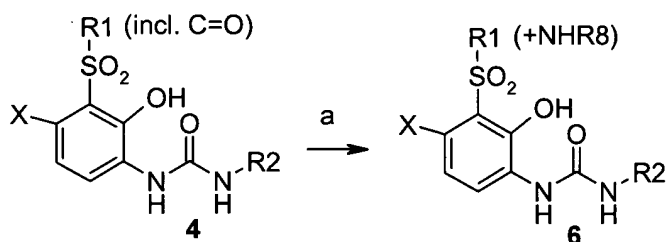
Esquema 2



a) R1-H, Et<sub>3</sub>N; b) i) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/1,4-dioxano aq. ii) NaOH, BoC<sub>2</sub>O; c) R<sub>2</sub>C=N=O ou R<sub>2</sub>CON<sub>3</sub> d) HCl a 4N, 1,4 dioxano; e) NaBH(OAc)<sub>3</sub>, aldeído ou cetona

Finalmente, nos casos em que R1 contém uma cetona (isto é, Z1 = C=O), o composto pode também ser elaborado por meio de aminação redutora por exposição a uma amina na presença de um agente redutor, tal como triacetóxi-boridreto de sódio, conforme representado no Esquema 3.





a)  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ , amina

### Esquema 3

#### EXEMPLOS SINTÉTICOS

Os exemplos abaixo ilustram a invenção. estes exemplos não se destinam a limitar o âmbito da presente invenção, mas sim proporcionar instruções ao artesão versado na técnica para preparar e usar os compostos, composições e métodos da presente invenção. Embora sejam descritas modalidades da presente invenção, os versados na técnica observarão que diversas alterações e modificações podem ser introduzidas sem que haja desvio do espírito e âmbito da presente invenção.

Todas as referências a éter são a éter dietílico; salmoura se refere a uma solução aquosa saturada de NaCl, DCM se refere a diclorometano, THF se refere a tetraidrofurano, EtOAc se refere a acetato de etila, Hex e Hx se refere a hexano, IMS se refere a álcool metilado industrial, TBME se refere a éter *terc*-butil metílico, DMF se refere a dimetil formamida, BOC e Boc se refere a *terc*-butilóxi-carbonila. A não ser que seja indicado em contrário, todas as temperaturas são expressas em °C (graus centígrados). Todas as reações são conduzidas sob uma atmosfera inerte à temperatura ambiente a não ser que seja declarado em contrário.

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  foram registrados em um espectrômetro Jcol Delta2 (300 MHz). Desvios químicos são expressos em partes por milhão (ppm, unidades  $\delta$ ). Os padrões de divisão descrevem multiplicidades aparentes e são designados s (singleto), d (duplete), t (tripleto), q (quarteto), quint (quinteto), m (multiplete), br (largo).

A não ser que seja declarado em contrário "flash" e "cromatografia de coluna" se refere a cromatografia de coluna flash sobre sílica usando o sistema de solventes declarado.

Os dados de LC-EM foram obtidos ou em um LC PE Sciex Single Quadrupole LC/MS API-150 combinado com um sistema Shimadzu LC (SCL-IOA Controller e detetor duplo de UV) ou em um ZQ Waters de micromassa combinado com um módulo de separação Waters 2695.

Material de partida 1:

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

Dissolveu-se 3,4-dicloroanilina (150 g) em 1,0 L de TBME e resfriou-se a solução

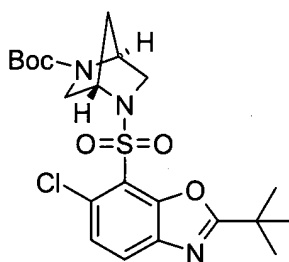
até 10°C. Acrescentou-se hidróxido de sódio (140,7 g de uma solução aquosa a 30%) com agitação mecânica. Acrescentou-se gota a gota cloreto de pivaloila (125,9 mL) mantendo-se a temperatura interna abaixo de 35°C. Depois da adição, a temperatura de reação foi mantida a 30-35°C durante outros 30 minutos. Deixou-se então a mistura de reação se resfriar até a temperatura ambiente e manteve-se subsequente a 0-5°C durante 1 hora. Filtrou-se o precipitado resultante e lavou-se com 600 mL de água/MeOH (90/10) e em seguida com 900 mL de água. Secou-se o sólido resultante em um forno de vácuo a 55°C durante 4 dias. Rendimento: 162 g. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,46(s, 1H), 8,04 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,65 (dd, J= 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,54 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 1,22 (9H, s).

Material de partida 2:

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

Dissolveu-se N-(3,4-diclorofenil)-2,2-dimetil-propanamida (121 g) em 720 mL THF e resfriou-se a solução até -50°C. Acrescentou-se butil lítio (433 mL, 2,5N em hex) mantendo-se a temperatura interna entre -45°C e -35°C. (temperatura final: -35°C) e manteve-se a -25°C durante 40 minutos. Uma verificação com HPLC da mistura de reação revelou que restaram 5-10% do material de partida. 25 mL adicionais de butil lítio foram acrescentados a -30°C e a reação foi mantida a uma temperatura de -30 a -25°C durante outros 30 minutos (HPLC: nenhuma alteração significativa). Resfriou-se a mistura de reação até -45°C e borbulhou-se SO<sub>2</sub> através da solução até parecer ter sido atingida a saturação. Subsequentemente, manteve-se a mistura de reação a uma temperatura de -10 a 0°C durante 45 minutos. Borbulhou-se argônio (2 volumes duplos de balão) pela solução quando então se resfriou a mistura de reação até -5°C. Acrescentou-se cloreto de sulfurila (57,8 mL) mantendo-se a temperatura abaixo de 22°C. Manteve-se a mistura de reação a 10-15°C durante 1 hora (HPLC: completa). Acrescentou-se EtOAc e concentrou-se a mistura, lavou-se com água, bicarbonato de sódio em solução aquosa saturada e salmoura, secou-se sobre MgSO<sub>4</sub> e fez-se evaporar o solvente a vácuo. O material bruto foi cristalizado e triturado com hexano quente. Rendimento: 87,2 g. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,60(d, J= 8,4Hz, 1H), 7,34(d, J= 8,4Hz, 1H), 1,43(9H, s).

Intermediário 1: (Procedimento Geral A)

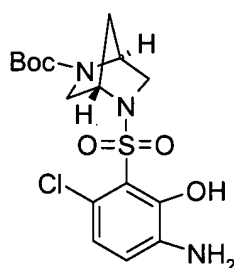


30

Dissolveu-se cloreto de 6-cloro-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-benzoxazol-7-sulfonila (25 g)

em 100 mL de DCM e resfriou-se a solução até 0°C. Acrescentou-se trietilamina (23 mL) e em seguida (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de 1,1-dimetiletila (16,8 g) dissolvido em 25 mL de DCM. Agitou-se a mistura de reação a uma temperatura de 0°C à ambiente durante 14 horas. Diluiu-se a mistura com EtOAc, lavou-se com bicarbonato de sódio em solução aquosa saturada e salmoura. A fase orgânica foi secada sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrada e o solvente foi removido a vácuo. O produto bruto foi purificado por filtração através de uma rolha de gel de sílica, eluindo-se com EtOAc/Hex a 1/1, obtendo-se 22,1 g de produto puro + 14,0 g de material impuro. LC-EM (m/z, ES<sup>+</sup>, M+H): 470,2.

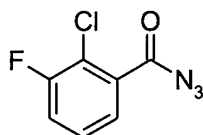
Intermediário 2: (Procedimento geral B)



10 Dissolveu-se o intermediário 1 (1,43 g) em dioxano (5 mL) e acrescentou-se ácido sulfúrico em solução aquosa a 50% (v/v) (6 mL). Aqueceu-se a mistura de reação até refluxo de um dia para o outro, permitiu-se que se resfriasse até a temperatura ambiente e concentrou-se. O material restante foi basificado com hidróxido de sódio em solução aquosa a 50% (v/v) e foi resfriado em banho de gelo. Acrescentou-se EtOAc (100 mL) seguido por BOC<sub>2</sub>O

15 (0,69 g) e agitou-se então a mistura à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi então extraída duas vezes com EtOAc e as fases orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO<sub>4</sub> e concentradas a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna, eluindo-se com EtOAc/Hex 1/1. Rendimento: 1,1 g. LC-EM (m/z, ES<sup>+</sup>, M+H-tBu): 347,8.

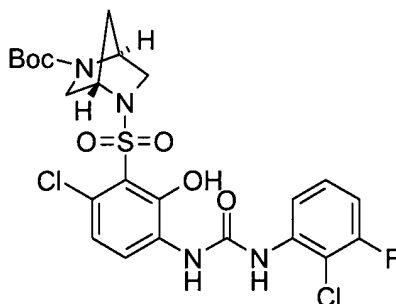
20 Intermediário 3: (Procedimento geral C)



Suspendeu-se ácido 2-cloro-3-fluorbenzóico (0,79 g) em cloreto de oxalila (10 mL) e aqueceu-se até refluxo durante 2 horas. Resfriou-se então a mistura de reação à temperatura ambiente e concentrou-se até secar. O material resultante foi dissolvido em acetona (10 mL) e resfriado até 0°C. Azida sódica (0,8 g) dissolvida em água (5 mL) foi acrescentada

gota a gota e a mistura resultante foi agitada a 0°C durante 30 minutos e extraída com DCM. A fase orgânica foi lavada com água e salmoura, secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada. Rendimento: 0,6 g. O produto foi usado sem outra caracterização ou purificação.

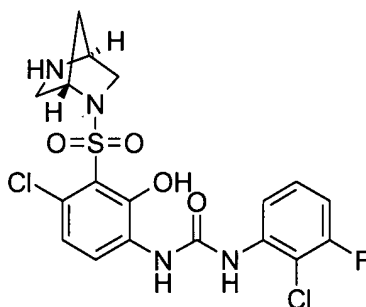
Intermediário 4: (Procedimento geral D)



- 5 O intermediário 2 (1,1 g) foi dissolvido em DMF e acrescentou-se o intermediário 3 dissolvido em DMF (volume total de DMF: 15 mL). Agitou-se a mistura de reação à temperatura ambiente de um dia para o outro. TLC indicou que permaneceu um pouco do intermediário 2 que não reagiu e por este motivo acrescentaram-se 0,64 g adicionais do intermediário 3 e continuou-se com a agitação à temperatura ambiente durante 24 horas. Extraiu-se então
- 10 as mistura de reação com EtOAc e lavou-se a fase orgânica com água, salmoura, secou-se sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrou-se. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna, eluindo-se com EtO Ac/Hex 1/1. Rendimento: 1,3 g. LC-EM (m/z, ES<sup>+</sup>, M+FRBu): 519,0,

Exemplo 1: (Procedimento geral E)

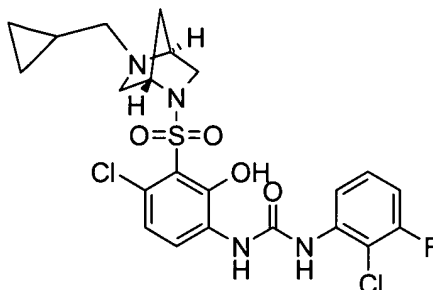
- 15 N-{4-cloro-3-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilsulfonil]-2-hidroxifenil}-N'-(2-cloro-3-fluorfenil)uréia



- O intermediário 4 (1,3 g) foi dissolvido em HCl a 4N em 1,4-dioxano (10 mL). Agitou-se a mistura de reação à temperatura ambiente durante 2 horas e concentrou-se. O material bruto foi cristalizado a partir de MeOH/EtOAc, filtrado, lavado com EtOAc e em seguida com hexano. O material foi então secado em um dessecador a vácuo. Rendimento: 0,8 g.
- 20 LC-EM (m/z, ES<sup>+</sup>, M+H): 475,0.

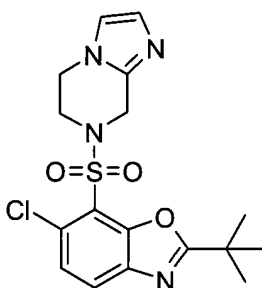
## Exemplo 2: (Procedimento geral F)

N-(4-cloro-3-[[[(1S,4S)-5-(ciclopropilmetil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]sulfonil]-2-hidroxifenil)-N'-(2-cloro-3-fluorfenil)uréia

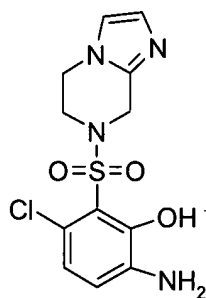


Suspendeu-se o Exemplo 1 (200 mg) em DCM (80 mL), acrescentou-se aldeído ciclopropano carboxílico (55 mg) e agitou-se a mistura durante 10 minutos antes de se acrescentar  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (0,37 g). Agitou-se a mistura de reação à temperatura ambiente de um dia para o outro. Extinguiu-se a reação acrescentando-se uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, agitando-se em seguida durante 30 minutos. A mistura foi então extraída com DCM e a fase orgânica foi secada sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna, eluindo-se com MeOH a 10% em DCM. Rendimento: 160 mg. EM (m/z,  $\text{ES}^+$ ,  $\text{M}+\text{H}$ ): 527,96.

Intermediário 5:

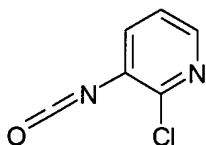


Dissolveu-se cloreto de 6-cloro-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-benzoxazol-7-sulfonila (457 mg) em 2,5 mL de DCM e resfriou-se a solução até 0°C. Acrescentou-se trietilamina (0,41 mL) e em seguida 5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,2-a]pirazina (201 mg) dissolvida em 2,5 mL de DCM. Agitou-se a mistura de reação a uma temperatura de 0°C à ambiente de um dia para o outro. Extinguiu-se a reação com água e extraiu-se com DCM (3 x 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtradas e o solvente foi removido a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna, eluindo-se com um gradiente de 0 a 20% MeOH em DCM, obtendo-se 409 mg do produto.  $R_f$ : 0,57 (MeOH a 10% em DCM). Intermediário 6: (Procedimento geral G)



O intermediário 5 (409 mg) foi dissolvido em 5 mL de IMS e 5 mL de HCl conc. foi acrescentado, sendo então a mistura de reação aquecida a 60°C durante 3 dias. A reação foi basificada até um pH 6 usando-se uma solução aquosa saturada de hidróxido de sódio e foi extraída com EtOAc (3 x 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e o solvente foi removido a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna, eluindo-se com um gradiente de 0 a 10% de MeOH em DCM, obtendo-se 308 mg do produto. R<sub>f</sub>: 0,4 (MeOH a 10% em DCM). MS (m/z, ES<sup>+</sup>, M+H): 328,98.

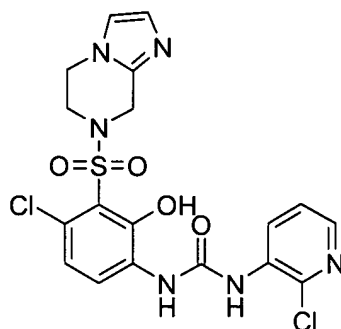
Intermediário 7:



Acrescentou-se trifosgênio (7,7 g) em DCM (40 mL) a 3-amino-2-cloropiridina (10 g) em DCM (200 mL) e solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (200 mL) a 0°C. Deixou-se a solução se agitando durante 1 hora. O produto foi então extraído com DCM (2 x 50 mL), secado sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o solvente foi removido a vácuo, obtendo-se um sólido esbranquiçado. A trituração com hexano seguida por filtração dos sólidos e a remoção do solvente do eluente resultou em um óleo incolor. Depois de se ter enxaguado o produto com argônio e de se ter colocado o mesmo no refrigerador, apareceu um sólido cristalino branco (6 g). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,22 (br s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,27-7,20 (m, 1H).

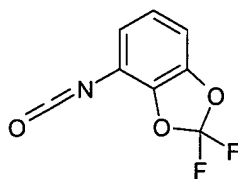
Exemplo 3: (Procedimento geral H)

N-[4-cloro-3-(5,6-diidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ilsulfonil)-2-hidroxifenil]-N'-(2-cloro-3-piridinil)uréia



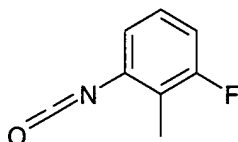
Dissolveu-se o Intermediário 6 (50 mg) em 2 mL de DCM e acrescentou-se o intermediário 7 (30 mg). Agitou-se a mistura de reação à temperatura ambiente durante 3 dias. Extinguiu-se a reação então com MeOH e removeu-se o solvente a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna, eluindo-se com um gradiente de 0 a 20% de MeOH em DCM e triturou-se em seguida com MeOH contendo algumas gotas de DCM, obtendo-se 30 mg do produto.  $R_f$ : 0,13 (MeOH a 5% em DCM). EM (m/z,  $ES^+$ , M+H): 482,90.

Intermediário 8:



Dois lotes de 2,2-difluor-1,3-benzodioxol-4-amina (1 g e 3,58 g) foram tratados com trifosgênio (566 mg e 2,04 mg) e solução aquosa saturada de  $NaHCO_3$  (20 mL e 80 mL) em DCM (20 mL e 80 mL) de acordo com o procedimento descrito para o Intermediário 9, obtendo-se 3,27 g do produto desejado depois de se ter combinado os dois lotes.  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7,05 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,82 (d, 1H).

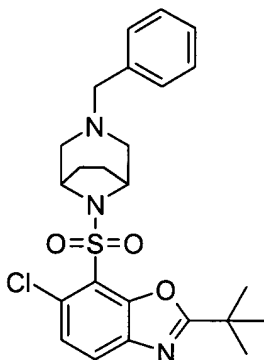
Intermediário 9:



Dissolveu-se 3-fluor-2-metilanilina (7,4 g) em DCM (220 mL) à temperatura ambiente sob uma atmosfera de argônio. Depois de se ter resfriado até 0°C, acrescentou-se uma solução aquosa saturada de  $NaHCO_3$  (220 mL) e em seguida trifosgênio (5,85 g). Deixou-se a reação se agitar a 0°C durante 1 hora. Depois deste tempo, extraiu-se o produto com DCM (2 x 50 mL). Combinaram-se as fases orgânicas, secaram-se sobre  $MgSO_4$  e removeu-se o

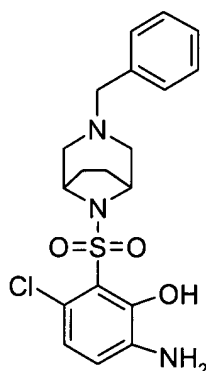
solvente a vácuo, obtendo-se um óleo amarelo. A adição de hexano permitiu a precipitação de um sal branco que foi filtrado fora. A remoção deste hexano a vácuo produziu um óleo amarelo (7,69 g, 86%).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,09 (dd, 1H), 6,92-6,85 (m, 2H), 2,24 (s, 3H).

Intermediário 10:



- 5 Cloreto de 6-cloro-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-benzoxazol-7-sulfonila (3,06 g) foi dissolvido em 70 mL de THF e a solução foi resfriada até 0°C. Trietilamina (2,77 mL) foi acrescentada e em seguida 3-(benzil)-3,8-diazabíciclo[3.2.1]octano (2,41 g), preparado de acordo com EP266576 (A2,A3)). Agitou-se a mistura de reação a uma temperatura de 0°C à temperatura ambiente durante 14 horas. A reação foi extinta com água e extraída com EtOAc (3 x
- 10 100 mL), lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e salmoura. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtradas e o solvente foi removido a vácuo. O produto bruto foi triturado com hexano obtendo-se um sólido esbranquiçado. Rendimento: 4,17g.  $R_f$ : 0,88 (MeOH a 10% em DCM).

Intermediário 11:

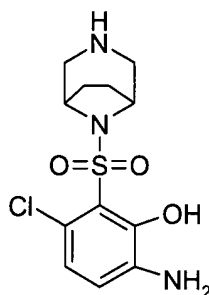


- 15 O intermediário 10 (4.17 g) foi dissolvido em 42 mL de etanol e acrescentaram-se 42 mL de HCl concentrado, aquecendo-se então a mistura de reação a 70°C durante 3 dias. A reação foi basificada até pH 7 usando uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 2M e  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ . Todo o solvente foi removido a vácuo e o sólido resultante foi lavado com EtOAc



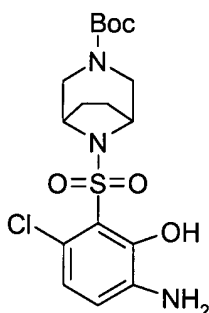
até que TLC mostrou que todo o produto tinha sido extraído. O solvente foi removido a vácuo e o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna, eluindo-se com um gradiente de 2 a 9% de MeOH em DCM, obtendo-se 3,13 g do produto.  $R_f$ : 0,75 (MeOH a 10% em DCM)

5 Intermediário 12:



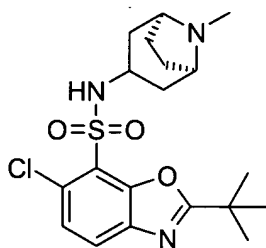
Dissolveu-se o intermediário 11 (1,09 g) em 5 mL de EtOAc, acrescentou-se  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (250 mg) e a mistura foi agitada em atmosfera de  $\text{H}_2$  (pressão próxima à atmosférica) durante 1,5 dias. A mistura de reação foi filtrada através de celite e o solvente foi removido a vácuo. O produto foi isolado por cromatografia de coluna eluindo-se com um gradiente de 0 a 100% de MeOH em DCM, obtendo-se 34 mg do produto, (material de partida recuperado: 522 mg).  $R_f$ : 0,75 (MeOH a 10% em DCM)

Intermediário 13:



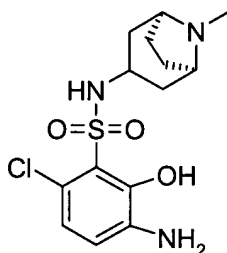
O intermediário 12 (198 mg) foi dissolvido em THF (5 mL) e a mistura foi resfriada até 0°C. Acrescentou-se trietilamina (191  $\mu\text{L}$ ) e em seguida  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (135 mg). Agitou-se a mistura de reação a 0°C à temperatura ambiente de um dia para o outro. Extinguiu-se a reação com água e extraiu-se o produto com EtOAc (3 x 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtradas e o solvente foi removido a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna, eluindo-se com um gradiente de 9 a 100% de EtOAc em hexano. Rendimento: 168 mg.  $R_f$ : 0,5 (EtOAc/Hex a 1/1).

20 Intermediário 14:



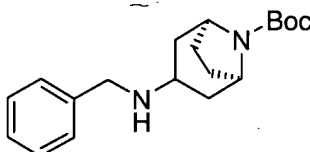
Cloreto de 6-cloro-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-benzoxazol-7-sulfonila (1,0 g) foi dissolvido em 10 mL de DCM e a solução foi resfriada até 0°C. 8-metil-8-azabicclo[3.2.1]octan-3-amina (0,90 g) foi acrescentada gota a gota e agitou-se a mistura de reação à temperatura ambiente durante 3 horas. Extinguiu-se a reação com água e extraiu-se com DCM (x 2). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e o solvente foi removido a vácuo. O produto bruto foi purificado por filtração através de uma rolha de gel de sílica eluindo-se com um gradiente de 0 a 100% de MeOH em DCM, obtendo-se 1,20 g. R<sub>f</sub>: 0,26 (MeOH a 10% em DCM).

Intermediário 15: (Procedimento geral I)



Dissolveu-se o intermediário 14 (0,6 g) em 3 mL de THF, acrescentaram-se 4 mL de HCl concentrado e aqueceu-se a mistura de reação a 90°C de um dia para o outro. A mistura de reação foi vertida em água gelada, acrescentou-se EtOAc e basificou-se a mistura até um pH 12,2 por adição de NaOH a 2N. A fase orgânica foi secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e o solvente foi removido a vácuo. Ar éter, obtendo-se um sólido cinza. Decantou-se fora o éter e secou-se o sólido. Rendimento: 0,35 g. LC-EM (m/z, ES<sup>+</sup>, M+H): 346,07.

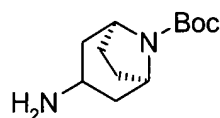
Intermediário 16:



Dissolveu-se N-Boc-tropinona (4,5 g) e benzilamina (3,27 mL) em 50 mL de DCM e resfriou-se a mistura até 0°C. Acrescentou-se triacetoxiboridreto de sódio (6,35 g) e agitou-

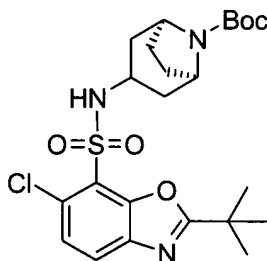
se a mistura de reação à temperatura ambiente de um dia para o outro. Extinguiu-se a reação com água (50 mL) e extraiu-se com DCM (3 x 20 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtradas e o solvente foi removido a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna, eluindo-se com um gradiente de 0 a 50% de MeOH em DCM, obtendo-se 5,08 g do produto.  $R_f$ : 0,43 (MeOH a 10% em DCM).

Intermediário 17:



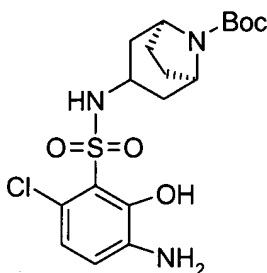
Carregou-se uma autoclave com o intermediário 16 (5 g) e  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (500 mg) dissolvido/suspenso em MeOH (60 mL) e submetida a uma atmosfera de 70 psi (482,63 kPa) de hidrogênio. A autoclave foi primeiro aquecida a 100°C durante 2 horas e em seguida à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi filtrada através de celite que foi lavada com MeOH (2 x 100 mL). As soluções de metanol foram combinadas e o solvente foi removido a vácuo. Rendimento: 3,7 g.  $R_f$ : 0,30 (MeOH a 20% em DCM).

Intermediário 18:



Submeteu-se o intermediário 1 (4,2 g) e o intermediário 17 (3,7 g) às condições do procedimento geral (A), obtendo-se 4,76 g do produto desejado.  $R_f$ : 0,60 (EtOAc/Hex a 1/1).

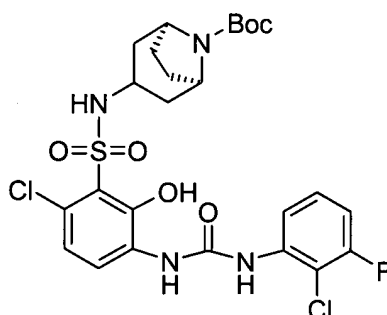
Intermediário 19: (Procedimento geral J)



Dissolveu-se o intermediário 18 (4.76 g) em 50 mL IMS, acrescentou-se HCl con-

centrado (50 mL) e aqueceu-se a mistura até 70°C de um dia para o outro. O solvente foi removido a vácuo e o material restante foi basificado até um pH 14 com hidróxido de sódio a 2M. Acrescentou-se EtOAc (10 mL) seguido por (Boc)<sub>2</sub>O (2,29 g). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 3 dias. A fase aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 50 mL) e as fases orgânicas combinadas foram secadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e o solvente foi removido a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna, eluindo-se com um gradiente de 0 a 10% de MeOH em DCM, obtendo-se 3,79 g do produto. R<sub>f</sub>: 0,63 (MeOH a 5% em DCM).

Intermediário 20:

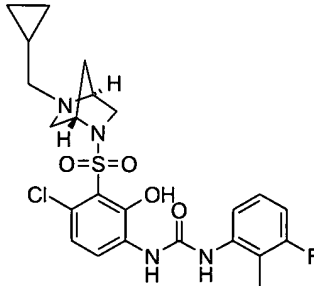
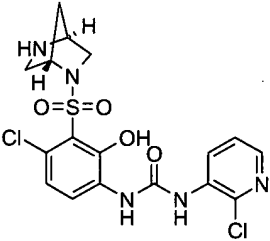
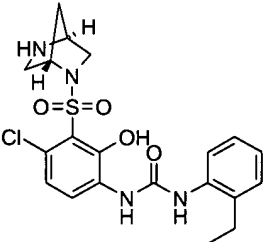
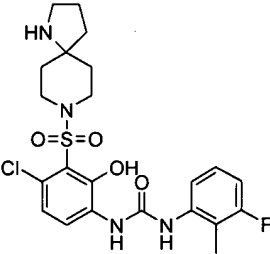
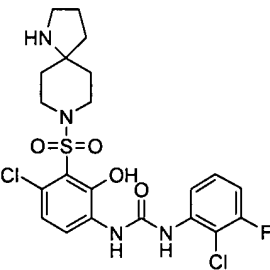


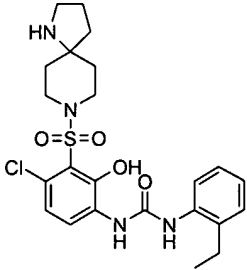
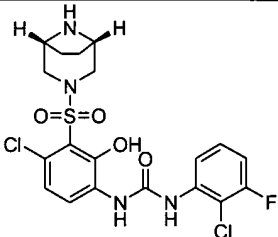
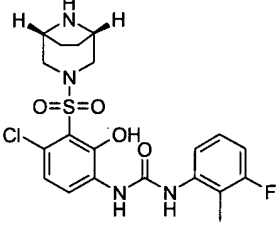
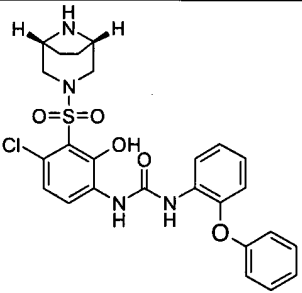
10 Dissolveram-se o intermediário 19 (500 mg) e o intermediário 3 (346 mg) em DCM (6 mL), agitou-se a mistura de reação à temperatura ambiente de um dia para o outro. O solvente foi removido a vácuo e o produto bruto foi triturado com éter contendo uma pequena quantidade de MeOH, obtendo-se 610 mg de um sólido esbranquiçado. R<sub>f</sub>: 0,50 (EtOAc/Hex a 1/2).

15 Tabela 1. Exemplos preparados de acordo com os procedimentos gerais descritos acima

Ex.	Estrutura	Nome IUPAC	Preparação: Materiais de partida (Procedimentos gerais)	Caracterização
4		N-(2-cloro-3-fluorfenil)-N'-(4-cloro-2-hidróxi-3-[[[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabici-clo[2.2.1]hept-2-il]sulfonil]fenil]uréia	Exemplo 1, Aldeído fórmico (F)	LCMS (m/z, ES <sup>+</sup> , M+H): 488,95

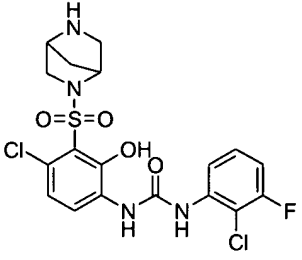
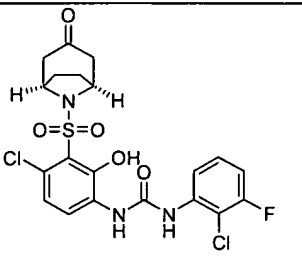
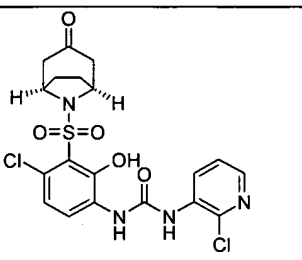
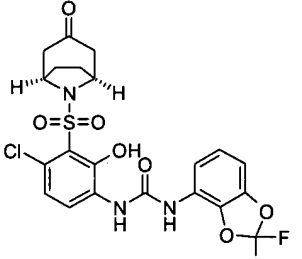
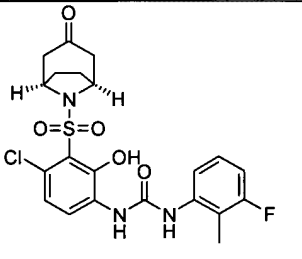
5		N-(2-cloro-3-fluorfenil)-N'-(4-cloro-2-hidr3xi-3-[[1S,4S]-5-(2-hidroxi3etil)-2,5-diazabici-clo[2.2.1]hept-2-il]sulfonil}fenil)ur3eia	Exemplo 1, D3mero alde3ido glic3lico (F)	LCMS (m/z, ES <sup>+</sup> , M+H): 518,96
6		N-{4-cloro-3-[[1S,4S]-2,5-diazabici-clo[2.2.1]hept-2-ilsulfonil]-2-hidroxi3fenil}-N'-{2-[[fenilme-til]3xi]fenil}ur3eia	Intermedi3rio 2, 3cido 2- (benzil3xi)- benz3ico. (C, D, E)	LCMS (m/z, ES <sup>+</sup> , M+H): 529,05
7		N-{4-cloro-3-[[1S,4S]-2,5-diazabici-clo[2.2.1]hept-2-ilsulfonil]-2-hidroxi3fenil}-N'-[2-(fenil3xi)fenil]ur3eia	Intermedi3rio 2, Isocianato de 2- fenoxi3fenila (D, E)	LCMS (m/z, ES <sup>+</sup> , M+H): 515,03
8		N-(4-cloro-2-hidr3xi-3-[[[1S,4S]-5-metil-2,5-diazabici-clo[2.2.1]hept-2-il] sulfo-nil}fenil)-N'-{2-[[fenilmetil]3xi]fenil}ur3eia	Exemplo 6, alde3ido f3rmico (F)	LCMS (m/z, ES <sup>+</sup> , M+H): 543,05
9		N-{4-cloro-3-[[1S,4S]-2,5-diazabici-clo[2.2.1]hept-2-ilsulfonil]-2-hidroxi3fenil}-N'-(3-fl3or-2-metil3fenil)ur3eia	Intermedi3rio 2, Intermedi3rio 9 (H, E)	LCMS (m/z, ES <sup>+</sup> , M+H): 455,02

10		N-(4-cloro-3-[[ (1S,4S)-5-(ciclopropilmetil)-2,5-diazabici-clo[2.2.1]hept-2-il]sulfonyl]-2-hidroxifenil)-N'-(3-flúor-2-metilfenil)uréia	Exemplo 9, Aldeído ciclopro-pil-carboxílico (F)	LCMS (m/z, ES <sup>+</sup> , M+H): 509,06
11		N-{4-cloro-3-[(1R,4R)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-ilsulfonyl]-2-hidroxifenil}-N'-(2-cloro-3-piridinil)uréia	Intermediário 2, Intermediário 7 (H, E)	LCMS (m/z, ES <sup>+</sup> , M+H): 457,95
12		N-{4-cloro-3-[(1R,4R)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-ilsulfonyl]-2-hidroxifenil}-N'-(2-etilfenil)uréia	Intermediário 2, isocianato de 2-etilfenila (H, E)	LCMS (m/z, ES <sup>+</sup> , M+H): 451,02
13		N-[4-cloro-3-(1,8-diaza-espiro[4.5]dec-8-ilsulfonyl]-2-hidroxifenil]-N'-(3-flúor-2-metilfenil)uréia	Material de partida 2, Éster <i>terc</i> -butílico do ácido 8-diaza-espiro[4.5]decano-1-carboxílico, Intermediário 9. (A, B, H, E)	LCMS (m/z, ES <sup>+</sup> , M+H): 496,97
14		N-[4-cloro-3-(1,8-diaza-espiro[4.5]dec-8-ilsulfonyl]-2-hidroxifenil]-N'-(2-cloro-3-fluorfenil)uréia	Material de partida 2, Éster <i>terc</i> -butílico do ácido 8-diaza-espiro[4.5]decano-1-carboxílico, Isocianato de 2-cloro-3-fluorfenila (A, B, H, E)	LCMS (m/z, ES <sup>+</sup> , M+H): 516,97

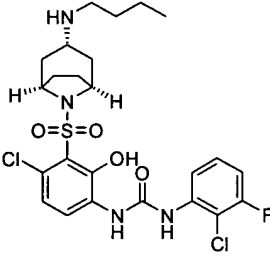
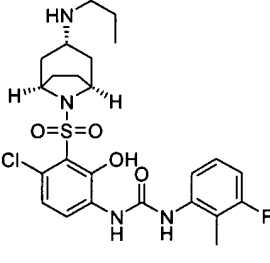
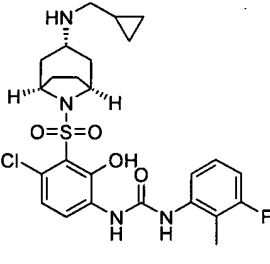
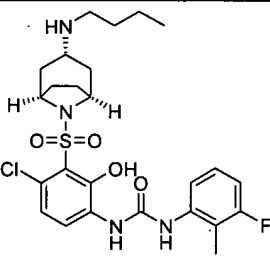
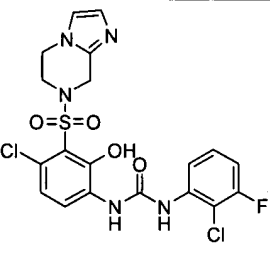
15		N-[4-cloro-3-(1,8-diaza-espiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)-2-hidroxifenil]-N'-(2-etilfenil)uréia	Material de partida 2, Éster <i>terc</i> -butílico do ácido 8-diaza-espiro[4.5]decano-1-carboxílico, Isocianato de 2-etilfenila (A, B, H, E)	LCMS (m/z, ES <sup>+</sup> , M+H): 492,96
16		N-{4-cloro-3-[(1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ilsulfonil]-2-hidroxifenil}-N'-(2-cloro-3-fluorfenil)uréia	Material de partida 2 8-Boc-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]-octano, Isocianato de 2-cloro-3-fluorfenila (A, B, H, E)	LCMS (m/z, ES <sup>+</sup> , M+H): 492,96
17		N-[4-cloro-3-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ilsulfonil)-2-hidroxifenil]-N'-(3-flúor-2-metilfenil)uréia	Material de partida 2, 8-Boc-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]-octano, Intermediário 9, (A, B, H, E)	LCMS (m/z, ES <sup>+</sup> , M+H): 468,98
18		N-[4-cloro-3-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ilsulfonil)-2-hidroxifenil]-N'-[2-(fenilóxi)fenil]uréia	Material de partida 2, 8-Boc-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]-octano, Isocianato de 2-fenoxifenila, (A, B, H, E)	LCMS (m/z, ES <sup>+</sup> , M+H): 528,98

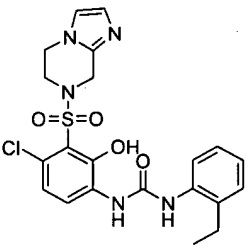
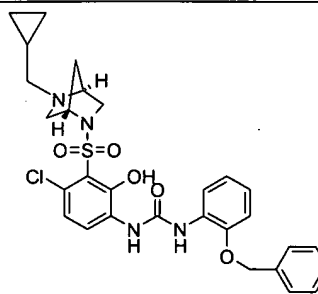
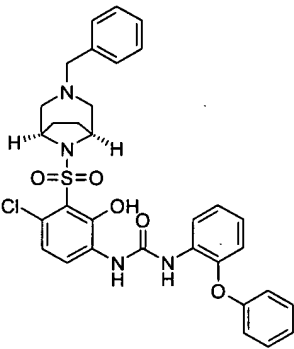
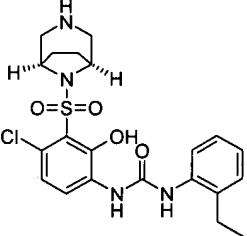
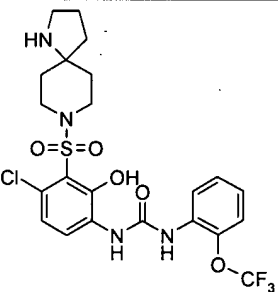
19		<i>N</i> -(2-cloro-3-fluorfenil)- <i>N'</i> -(4-cloro-2-hidróxi-3-[[3-(fenilmetil)-3,8-diazabíciclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil}fenil)uréia	Intermediário 11, Isocianato de 2-cloro-3-fluorfenila, (H)	LCMS (m/z, ES <sup>+</sup> , M+H): 579,20
20		<i>N</i> -[4-cloro-3-(3,8-diazabíciclo[3.2.1]oct-3-ilsulfonil)-2-hidroxifenil]- <i>N'</i> -(2-cloro-3-piridinil)uréia	Material de partida 2, 8-Boc-3,8-diazabíciclo[3.2.1]-octano, Intermediário 7, (A, B, H, E)	LCMS (m/z, ES <sup>+</sup> , M+H): 471,89
21		<i>N</i> -{4-cloro-3-[(1R,5S)-3,8-diazabíciclo[3.2.1]oct-3-ilsulfonil]-2-hidroxifenil}- <i>N'</i> -(2-etilfenil)uréia	Material de partida 2, 8-Boc-3,8-diazabíciclo[3.2.1]-octano, Isocianato de 2-etilfenila, (A, B, H, E)	LCMS (m/z, ES <sup>+</sup> , M+H): 465,07
22		<i>N</i> -(4-cloro-2-hidróxi-3-[[3-(fenilmetil)-3,8-diazabíciclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil}fenil)- <i>N'</i> -(3-flúor-2-metilfenil)uréia	Intermediário 11, Intermediário 9, (H)	LCMS (m/z, ES <sup>+</sup> , M+H): 559,17

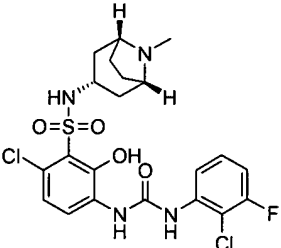
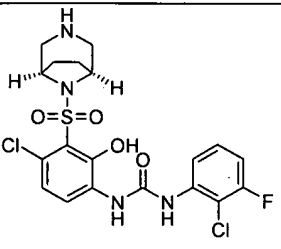
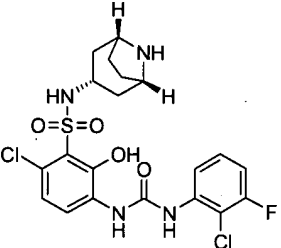
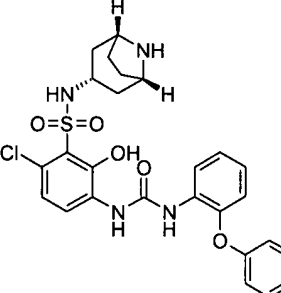
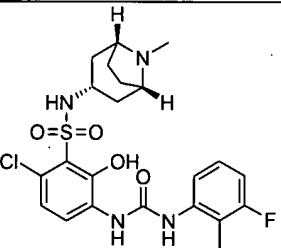


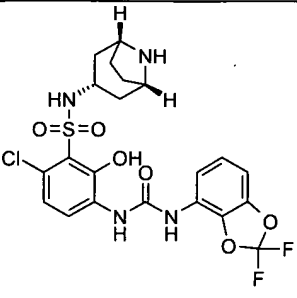
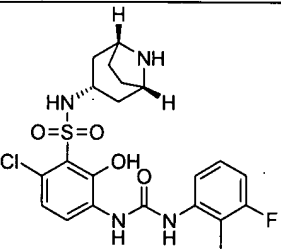
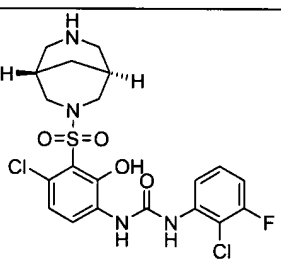
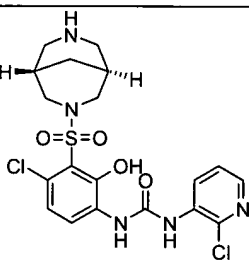
23		(+/-)-N-[4-cloro-3-(2,5-diazabici-clo[2.2.1]hept-2-ilsulfonil)-2-hidroxifenil]-N'-(2-cloro-3-fluorfenil)uréia	Material de partida 2, (+/-)-1,1-dimetiletil-2,5-diazabici-clo[2.2.1]heptano-2-carboxilato Isocianato de 2-cloro-3-fluorfenila, (A, B, H, E)	LCMS (m/z, ES <sup>+</sup> , M+H): 474,95
24		N-(2-cloro-3-fluorfenil)-N'-(4-cloro-2-hidróxi-3-oxo-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)sulfonil}fenil)uréia	Material de partida 2, Tropanona, Isocianato de 2-cloro-3-fluorfenila, (A, G, H)	LCMS (m/z, ES <sup>+</sup> , M+H): 502,00
25		N-(4-cloro-2-hidróxi-3-oxo-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)sulfonil}fenil)-N'-(2-cloro-3-piridinil)uréia	Material de partida 2, Tropanona, Intermediário 7, (A, G, H)	LCMS (m/z, ES <sup>+</sup> , M+H): 484,94
26		N-(4-cloro-2-hidróxi-3-oxo-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)sulfonil}fenil)-N'-(2,2-diflúor-1,3-benzodioxol-4-il)uréia	Material de partida 2, Tropanona, Intermediário 8, (A, G, H)	LCMS (m/z, ES <sup>+</sup> , M+H): 530,01
27		N-(4-cloro-2-hidróxi-3-oxo-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)sulfonil}fenil)-N'-(3-flúor-2-metilfenil)uréia	Material de partida 2, Tropanona, Intermediário 9, (A, G, H)	LCMS (m/z, ES <sup>+</sup> , M+H): 482,01

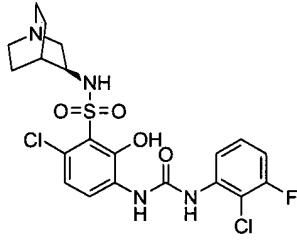
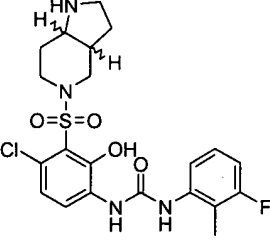
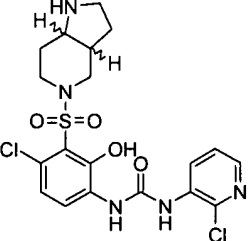
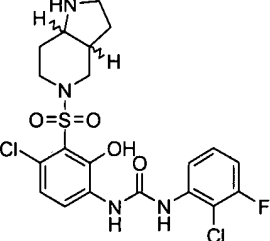
28		N-(4-cloro-2-hidróxi-3- {[(1R,5S)-3- (metilamino)-8- azabicyclo[3.2.1]oct-8- il]sulfonil}fenil)-N'-(3- flúor-2-metilfenil)uréia	Exemplo 27, Metilamina (a 2M em TF) (F)	LCMS (m/z, ES <sup>+</sup> , M+H): 497,11
29		N-(4-cloro-3-{[(1R,5S)- 3-(etilamino)-8- azabicyclo[3.2.1]oct-8- il]sulfonil}-2- hidroxifenil)-N'-(3- flúor-2-metilfenil)uréia	Exemplo 27, Etilamina (a 2M em TF) (F)	LCMS (m/z, ES <sup>+</sup> , M+H): 511,09
30		N-(4-cloro-3-{[(1R,5S)- 3-(ciclopropilamino)-8- azabicyclo[3.2.1]oct-8- il]sulfonil}-2- hidroxifenil)-N'-(2- cloro-3-fluorfenil)uréia	Exemplo 27, ciclopropilamina, (F)	LCMS (m/z, ES <sup>+</sup> , M+H): 523,16
31		N-(4-cloro-2-hidróxi-3- {[(1R,5S)-3- (hidroxiiimino)-8- azabicyclo[3.2.1]oct-8- il]sulfonil}fenil)-N'-(3- flúor-2-metilfenil)uréia	Exemplo 27, hidroxilamina, (F)	LCMS (m/z, ES <sup>+</sup> , M+H): 497,04
32		N-(4-cloro-3-{[(1R,5S)- 3-(etilamino)-8- azabicyclo[3.2.1]oct-8- il]sulfonil}-2- hidroxifenil)-N'-(2- cloro-3-fluorfenil)uréia	Exemplo 24, Etilamina (a 2M em TF) (F)	LCMS (m/z, ES <sup>+</sup> , M+H): 531,00
33		N-[4-cloro-3-(3,8- diazabicyclo[3.2.1]oct- 3-ilsulfonil)-2- hidroxifenil]-N'-[2- (fenilóxi)fenil]uréia	Exemplo 24, propilamina (F)	LCMS (m/z, ES <sup>+</sup> , M+H): 544,95

34		N-(3-(((1R,5S)-3-(butylamino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)sulfonyl)-4-chloro-2-hidroxiifenil)-N'-(2-cloro-3-fluorifenil)uréia	Exemplo 24, butilamina (F)	LCMS (m/z, ES <sup>+</sup> , M+H): 559,01
35		N-(4-cloro-2-hidróxi-3-{{{(1R,5S)-3-(propilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl}sulfonyl}}fenil)-N'-(3-flúor-2-metilfenil)uréia	Exemplo 27, propilamina (F)	LCMS (m/z, ES <sup>+</sup> , M+H): 525,15
36		N-[4-cloro-3-{{{(1R,5S)-3-[(ciclopropilmetil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl}sulfonyl}}-2-hidroxiifenil]-N'-(3-flúor-2-metilfenil)uréia	Exemplo 27, Ciclopropil- metilamina, (F)	LCMS (m/z, ES <sup>+</sup> , M+H): 537,17
37		N-(3-{{{(1R,5S)-3-(butilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl}sulfonyl}}-4-cloro-2-hidroxiifenil)-N'-(3-flúor-2-metilfenil)uréia	Exemplo 24, butilamina (F)	LCMS (m/z, ES <sup>+</sup> , M+H): 539,20
38		N-[4-cloro-3-(5,6-diidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ilsulfonyl)-2-hidroxiifenil]-N'-(2-cloro-3-fluorifenil)uréia	Intermediário 6, Isocianato de 2- cloro-3-fluorfenila, (H)	LCMS (m/z, ES <sup>+</sup> , M+H): 499,90

39		N-[4-cloro-3-(5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ilsulfonil)-2-hidroxifenil]-N'-(2-etilfenil)uréia	Intermediário 6, Isocianato de 2-etilfenila, (H)	LCMS (m/z, ES <sup>+</sup> , M+H): 475,97
40		N-(4-cloro-2-hidróxi-3-[[[(1R,5S)-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil}fenil]-N'-(3-flúor-2-metilfenil)uréia	Exemplo 6, aldeído ciclopropil-carboxílico (F)	LCMS (m/z, ES <sup>+</sup> , M+H): 583,13
41		N-(4-cloro-2-hidróxi-3-[[[(1R,5R)-3-(fenilmetil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil}fenil]-N'-[2-(fenilóxi)fenil]uréia	Intermediário 11, isocianato de 2-fenoxifenila, (H)	LCMS (m/z, ES <sup>+</sup> , M+H): 619,33
42		N-{4-cloro-3-[(1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-ilsulfonil]-2-hidroxifenil}-N'-(2-etilfenil)uréia	Intermediário 13, isocianato de 2-etilfenila, (H, E)	LCMS (m/z, ES <sup>+</sup> , M+H): 465,02
43		N-[4-cloro-3-(1,8-diaza-espiro[4.5]dec-8-ilsulfonil)-2-hidroxifenil]-N'-{2-[(trifluormetil)óxi]fenil}uréia	Material de partida 2, Éster <i>terc</i> -butilíco do ácido 8-diaza-espiro[4.5]decano-1-carboxílico, isocianato de 2-(trifluormetilóxi)-fenila. (A, B, H, E)	LCMS (m/z, ES <sup>+</sup> , M+H): 548,98

44		6-cloro-3-(((2-cloro-3-fluorfe- nil)amino)carbonil)ami no)-2-hidroxi-N-[(3- endo)-8-metil-8- azabicyclo[3.2.1]oct-3- il]benzeno- sulfonamida	Intermediário 15, Intermediário 3, (D)	LCMS (m/z, ES <sup>+</sup> , M+H): 516,98
45		N-{4-cloro-3-[(1S,5S)- 3,8- diazabicyclo[3.2.1]oct- 8-ilsulfonil]-2- hidroxifenil}-N'-(2- cloro-3-fluorfenil)uréia	Intermediário 13, isocianato de 2- etilfenila, (H, E)	LCMS (m/z, ES <sup>+</sup> , M+H): 488,95
46		N-[(1R,5S)-8- azabicyclo[3.2.1]oct-3- il]-6-cloro-3-(((2-cloro- 3-fluorfenil)amino] carbonil)amino)-2- hidróxi-benzeno- sulfonamida	Intermediário 20 (E)	LCMS (m/z, ES <sup>+</sup> , M+H): 503,08
47		N-[(1R,5S)-8- azabicyclo[3.2.1]oct-3- il]-6-cloro-2-hidroxi-3- [[[2-(fenilóxi)fenil] ami- no]carbonil)amino]ben zeno-sulfonamida	Intermediário 19, isocianato de 2- fenoxifenila, (H, E)	LCMS (m/z, ES <sup>+</sup> , M+H): 543,21
48		6-cloro-3-(((3-flúor-2- metilfe- nil)amino)carbonil)ami no)-2-hidroxi-N-[(3- endo)-8-metil-8- azabicyclo[3.2.1]oct-3- il]benzeno- sulfonamida	Intermediário 15, Intermediário 9, (H)	LCMS (m/z, ES <sup>+</sup> , M+H): 497,01

49		N-[(3-exo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-6-chloro-3-({[(2,2-difluor-1,3-benzodioxol-4-yl)amino]carbonyl}amino)-2-hidróxi-benzeno-sulfonamida	Intermediário 19, Intermediário 8, (H, E)	LCMS (m/z, ES <sup>+</sup> , M+H): 530,96
50		N-[(1R,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-6-chloro-3-({[(3-fluor-2-metilfenil)amino]carbonyl}amino)-2-hidróxi-benzeno-sulfonamida	Intermediário 19, Intermediário 9, (H, E)	LCMS (m/z, ES <sup>+</sup> , M+H): 483,12
51		N-{4-chloro-3-[(1S,5S)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-ilsulfonil]-2-hidroxifenil}-N'-(2-cloro-3-fluorfenil)uréia	Material de partida 2, 1,1-dimetiletil 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato, isocianato de 2-cloro-3-fluorfenila, (A, J, H, E)	LCMS (m/z, ES <sup>+</sup> , M+H): 503,02
52		N-{4-chloro-3-[(1R,5S)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-ilsulfonil]-2-hidroxifenil}-N'-(2-cloro-3-piridinil)uréia	Material de partida 2, 1,1-dimetiletil 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato, Intermediário 3, (A, J, H, E)	LCMS (m/z, ES <sup>+</sup> , M+H): 485,96

53		N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-cloro-3-({[(2-cloro-3-fluorfenil)amino] carbonil}amino)-2-hidróxi-benzeno-sulfonamida	Material de partida 2, 3-aminoquinuclidina, Intermediário 3, (A, I, D)	LCMS (m/z, ES <sup>+</sup> , M+H): 502,95
54		N-[4-cloro-2-hidróxi-3-(octaidro-5H-pirrolo[3,2-c]piridin-5-ilsulfonil)fenil]-N'-(3-flúor-2-metilfenil)uréia	Material de partida 2, (+/-)-cis-1,1-dimetiletil-octaidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-1-carboxilato, Intermediário 9, (A, J, H, E)	LCMS (m/z, ES <sup>+</sup> , M+H): 482,97
55		N-[4-cloro-2-hidróxi-3-(octaidro-5H-pirrolo[3,2-c]piridin-5-ilsulfonil)fenil]-N'-(2-cloro-3-piridinil)uréia	Material de partida 2, (+/-)-cis-1,1-dimetiletil-octaidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-1-carboxilato, Intermediário 7, (A, J, H, E)	LCMS (m/z, ES <sup>+</sup> , M+H): 485,96
56		N-(2-cloro-3-fluorfenil)-N'-[4-cloro-2-hidróxi-3-(octaidro-5H-pirrolo[3,2-c]piridin-5-ilsulfonil)fenil]uréia	Material de partida 2, (+/-)-cis-1,1-dimetiletil-octaidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-1-carboxilato, isocianato de 2-cloro-3-fluorfenila, (A, J, H, E)	LCMS (m/z, ES <sup>+</sup> , M+H): 502,89

O Exemplo 31 foi preparado tratando-se o exemplo 27 (435 mg) com cloridrato de hidroxilamina (69 mg) em IMS (5 mL) com refluxo durante 1 hora. Em seguida acrescenta-

ram-se 69 mg adicionais de cloridrato de hidroxilamina e fez-se refluir a mistura durante 1 hora, resfriando-se então à temperatura ambiente e removendo-se o solvente a vácuo. Acrescentou-se EtOAc, filtrou-se o material insolúvel e fez-se evaporar o solvente a vácuo, obtendo-se 523 mg do produto. Triturou-se uma alíquota com EtOAc/Hex obtendo-se ~ 100% de material puro (33 mg).

3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletila foi preparado de acordo com WO00/76997, incorporada ao presente documento a título de referência na medida em que é necessário para se sintetizar 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletila.

(+/-)-cis-1,1-dimetiletil-octaidro-1H-pirrol[3,2-c]piridino-1-carboxilato foi preparado de acordo com Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15(4), 977, incorporado ao presente documento a título de referência na medida em que é necessário para se sintetizar (+/-)-cis-1,1-dimetiletil-octaidro-1H-pirrol[3,2-c]piridino-1-carboxilato.

#### MÉTODO DE TRATAMENTO

Compostos da Fórmula (I), ou um sal seu farmacologicamente aceitável podem ser usados na fabricação de um medicamento para o tratamento profilático ou terapêutico de qualquer estado mórbido em um ser humano ou de outro mamífero, doença esta que é exacerbada ou produzida pela produção excessiva ou não regulada da citocina IL-8 por uma célula de tal mamífero, tal como, sem limitação, por monócitos e/ou macrófagos, ou por outras quimiocinas que se ligam ao receptor  $\alpha$  ou  $\beta$  de IL-8, a que se refere no presente documento como receptor do tipo I ou do tipo II.

Conseqüentemente, a presente invenção propõe um método de tratamento de uma doença mediada por quimiocina, em que a quimiocina é uma que se liga a um receptor  $\alpha$  ou  $\beta$  de IL-8 e compreendendo o método a administração de uma quantidade efetiva de um composto da Fórmula (I) ou de um sal seu farmacologicamente aceitável. Mais especificamente, as quimiocinas são IL-8, GRO $\alpha$ , GRO $\beta$ , GRO $\gamma$ , NAP-2 ou ENA-78.

Os compostos da Fórmula (I) são administrados em uma quantidade suficiente para inibir as função de citocina, mais especificamente de IL-8, GRO $\alpha$ , GRO $\beta$ , GRO $\gamma$ , NAP-2 ou ENA-78, de tal modo que ela sejam biologicamente reguladas para baixo para níveis normais de função fisiológica, ou em alguns casos a níveis subnormais, de modo a melhorar o estado mórbido. Os níveis anormais de IL-8, GRO $\alpha$ , GRO $\beta$ , GRO $\gamma$ , NAP-2 ou ENA-78, por exemplo, dentro do contexto da presente invenção, constituem: (i) níveis de IL-8 livre acima superior ou igual a 1 picograma por mL; (ii) qualquer IL-8, GRO $\alpha$ , GRO $\beta$ , GRO $\gamma$ , NAP-2 ou ENA-78 associado a célula acima de níveis fisiológicos normais; ou (iii) a presença de IL-8, GRO $\alpha$ , GRO $\beta$ , GRO $\gamma$ , NAP-2 ou ENA-78 acima de níveis basais em células ou tecidos em que é produzido IL-8, GRO $\alpha$ , GRO $\beta$ , GRO $\gamma$ , NAP-2 ou ENA-78 respectivamente.

Existem muitos estados mórbidos em que uma produção excessiva ou não regula-



da de IL-8 está implicada na exacerbação e/ou provocação da doença. Doenças mediadas por quimiocinas incluem psoríase, dermatite atópica, osteoartrite, artrite reumatóide, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, síndrome de aflição respiratória em adultos, doença inflamatória do intestino, doença de Crohn, colite ulcerosa, acidente vascular, choque séptico, 5 choque endotóxico, sépsis gram negativa, síndrome de choque tóxico, lesão de reperfusão cardíaca e renal, glomerulonefrite, trombose, reação enxerto contra hospedeiro, doença de Alzheimer, rejeições de aloenxertos, malária, restenose, angiogênese, aterosclerose, osteoporose, gengivite, doenças virais tais como rinovírus ou liberação indesejável de células tronco hematopoiéticas.

10 Estas doenças são principalmente caracterizadas por uma infiltração maciça de neutrófilos, infiltração de células T, ou crescimento neovascular, e são associadas com uma produção aumentada de IL-8, GRO $\alpha$ , GRO $\beta$ , GRO $\gamma$ , NAP-2 ou ENA-78 que é responsável pela quimiotaxia de neutrófilos para o sítio inflamatório ou o crescimento direcional de células endoteliais. Ao contrário de outras citocinas inflamatórias (IL-1, TNF e IL-6), IL-8, GRO $\alpha$ , 15 GRO $\beta$ , GRO $\gamma$ , NAP-2 ou ENA-78 têm a propriedade específica de promover a quimiotaxia de neutrófilos, a liberação de enzimas incluindo, sem limitação, liberação de elastase, assim como a produção e ativação de superóxidos. As  $\alpha$ -quimiocinas, mas especificamente, GRO- $\alpha$ , GRO $\beta$ , GRO $\gamma$ , NAP-2 ou ENA-78, atuando através do receptor do tipo I ou do tipo II de IL-8, podem promover a neovascularização de tumores pela promoção do crescimento direcio- 20 nal de células endoteliais. Portanto, a inibição da quimiotaxia ou ativação induzida por IL-8 levaria a uma redução direta na infiltração de neutrófilos.

Uma evidência recente também implica o papel de quimiocinas no tratamento de infecções por HIV, Littleman et al, Nature 381, pp. 661 (1996) e Koup et al, Nature 381, pp. 667 (1996).

25 A evidência da presente invenção também indica o uso de inibidores de IL-8 no tratamento de aterosclerose. A primeira referência, Boisvert et al., J. Clin. Invest. 1998, 101:353-363 mostra, através do transplante de medula óssea, que a ausência de receptores de IL-8 nas células tronco (e, portanto, nos monócitos/macrófagos) leva a uma redução no desenvolvimento de placas ateroscleróticas em camundongos deficientes em receptor de 30 LDL. Referências adicionais que dão respaldo a tal fato são: Apostolopoulos, et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1996, 16: 1007-1012; Liu, et al. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1997, 17:317-323; Rus, et al., Atherosclerosis. 1996, 127:263-271.; Wang et al., J. Biol. Chem. 1996, 271:8837-8842; Yue, et al. Eur. J. Pharmacol. 1993, 240:81-84; Koch, et al. Am. J. Pathol. 1993, 142: 1423-1431.; Lee, et al., Immunol. Lett. 1996, 53, 109-113.; e 35 Terkeltaub et al., Arterioscler. Thromb. 1994, 14:47-53.

A presente invenção também propõe um meio de se tratar lesões do SNC por compostos antagonistas de receptor de quimiocina da Fórmula (I). Tal tratamento é proposto em

um ambiente agudo, assim como para a prevenção de lesão naqueles indivíduos considerados suscetíveis a lesão.

As lesões ao SNC conforme definido no presente documento incluem tanto trauma a cabeça aberto ou penetrante, tais como por cirurgia, ou uma lesão de trauma com a cabeça fechada, tal como por uma lesão à região da cabeça. Também são incluídos na definição o acidente vascular isquêmico, especialmente à área do cérebro.

O acidente vascular isquêmica pode ser definido como um distúrbio neurológico focal que resulta de um suprimento insuficiente de sangue a uma área específica do cérebro, geralmente como consequência de um êmbolo, trombos ou uma oclusão ateromatosa do vaso sangüíneo. O papel das citocinas inflamatórias nesta área vem emergindo e a presente invenção proporciona meios para o tratamento potencial destas lesões. Relativamente pouco tratamento, para uma lesão aguda tal como estas tem sido disponível.

TNF- $\alpha$  é uma citocina com ações proinflamatórias, incluindo a expressão de moléculas de adesão a leucócitos endoteliais. Os leucócitos se infiltram nas lesões isquêmicas cerebrais e os compostos que inibissem ou reduzissem os níveis de TNF seriam, portanto, úteis para o tratamento de lesão isquêmica cerebral. Veja Liu et al, Stroke. Vol. 25., No. 7, pp. 1481-88 (1994) cujo conteúdo é incorporado ao presente documento a título de referência.

Modelos de lesões à cabeça fechada e tratamento com agentes mistos 5-LO/CO são discutidos em Shohami et al, J. of Vasc & Clinical Physiology e Pharmacology. Vol. 3, No. 2, pp. 99-107 (1992) cujo conteúdo é incorporado ao presente documento a título de referência. Foi descoberto que o tratamento que reduzia a formação de edema melhorava o resultado funcional dos animais tratados.

Os compostos da Fórmula (I) são administrados em uma quantidade suficiente para a inibição de IL-8, a ligação aos receptores  $\alpha$  ou  $\beta$  de IL-8, de ligação a estes receptores, conforme é evidenciado por uma redução na quimiotaxia e ativação de neutrófilos. A descoberta de que os compostos da Fórmula (I) são inibidores da ligação de IL-8 é baseada nos efeitos dos compostos da Fórmula (I) nos ensaios de ligação a receptor *in vitro* que são descritos no presente documento. Os compostos da Fórmula (I) mostraram se inibidores de receptores do tipo II de IL-8.

Conforme empregado no presente, o termo "doença ou estado mórbido mediado por IL-8" se refere a toda e qualquer estado mórbido em que IL-8, GRO $\alpha$ , GRO $\beta$ , GRO $\gamma$ , NAP-2 ou ENA-78 representa um papel, ou por produção de IL-8, GRO $\alpha$ , GRO $\beta$ , GRO $\gamma$ , NAP-2 ou ENA-78 propriamente ditos, ou pelo fato de que IL-8, GRO $\alpha$ , GRO $\beta$ , GRO $\gamma$ , NAP-2 ou ENA-78 fazem com que outra monocina seja liberada, tal como, sem limitação, IL-1, IL-6 ou TNF. Um estado mórbido, por exemplo, em que IL-1 é um componente principal, e cuja produção ou ação é exacerbada ou secretada em resposta a IL-8, seria, portanto, conside-

rado como um estado mórbido mediado por IL-8.

Conforme empregado no presente, o termo "doença ou estado mórbido mediado por quimiocina" se refere a todo e qualquer estado mórbido em que a quimiocina que se liga a um receptor  $\alpha$  ou  $\beta$  de IL-8 representa um papel, tal como, sem limitação, IL-8, GRO $\alpha$ , GRO $\beta$ , GRO $\gamma$ , NAP-2 ou ENA-78. Isto incluiria um estado mórbido em que IL-8 representa um papel, ou na produção de IL-8 propriamente dita, por pelo fato de que IL-8 faz com que uma outra monocina seja liberada, tal como, sem limitação, IL-1, IL-6 ou TNF. Um estado mórbido em que, por exemplo, IL-1 fosse um componente principal e cuja produção ou ação fosse exacerbada ou secretada em resposta a IL-8, seria, portanto, considerado um estado mórbido mediado por IL-8.

Conforme empregado no presente, o termo "citocina" se refere a qualquer polipeptídeo secretado que afeta as funções de células e consiste em uma molécula que modula as interações entre as células na resposta imune, inflamatória ou hematopoiética. uma citocina inclui, sem limitação, monocinas e linfocinas, independentemente da natureza das células que as produzem. Refere-se geralmente a uma monocina, por exemplo, como sendo produzida e secretada por uma células mononuclear, tal como um macrófago e/ou um monócito. Muitas outras células, no entanto, também produzem monocinas, tais como as células exterminadoras naturais, fibroblastos, basófilos, neutrófilos, células endoteliais, astrócitos do cérebro, células estromais da medula óssea, queratinócitos empedrais e linfócitos B. Refere-se em geral às linfocinas como sendo produzidas pelas células linfocíticas. Exemplos de citocinas incluem, sem limitação, Interleucina-1 (IL-1), Interleucina-6 (IL-6), Interleucina-8 (IL-8), Fator de Necrose Tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ) e Fator de Necrose Tumoral beta (TNF- $\beta$ ).

Conforme empregado no presente, o termo "quimiocina" se refere a qualquer polipeptídeo secretado que afeta as funções de células e consiste em uma molécula que modula as interações entre as células na resposta imune, inflamatória ou hematopoiética, similar ao termo "citocina" acima. uma quimiocina é principalmente secretada através de membranas celulares e produz a quimiotaxia e ativação de leucócitos sanguíneos específicos e leucócitos, neutrófilos, monócitos, macrófagos, células T, células B células endoteliais e células da musculatura lisa. Exemplos de quimiocinas incluem, sem limitação, IL-8, GRO $\alpha$ , GRO $\beta$ , GRO $\gamma$ , NAP-2, ENA-78, IP-10, MIP-1 $\alpha$ , MIP- $\beta$ , PF4, e MCP 1, 2, e 3.

Para se usar um composto da Fórmula (I) ou um sal seus farmaceuticamente aceitável em terapia, normalmente ele será formulado em uma composição farmacêutica de acordo com prática farmacêutica padrão. a presente invenção se refere, portanto, a uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade efetiva não tóxica de um composto da Fórmula (I) e um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável.

Os compostos da Fórmula (I), sais farmaceuticamente aceitáveis e composições farmacêuticas incorporando tais substâncias, podem ser convenientemente administrados

por qualquer uma das vias convencionalmente usadas para a administração de medicamentos, tal como, por exemplo, por via oral, tópica, parenteral ou por inalação.

Os compostos da Fórmula 91) podem ser administrados em forma de dosagem convencionais preparadas por combinação de um composto da Fórmula (I) com veículos farmacêuticos padrão de acordo com procedimentos convencionais. Os compostos da Fórmula (I) podem também ser administrados em dosagens convencionais em combinação com um segundo composto terapeuticamente ativo conhecido. Estes procedimentos podem envolver a mistura, a granulação e a compressão ou dissolução dos ingredientes conforme for apropriado para formar a preparação desejada. Deve-se observar que a forma e caráter do veículo ou diluente farmacêutico são ditadas pela quantidade do ingrediente ativo com o qual ele é combinado, a via de administração e outras variáveis bem conhecidas. O(s) veículo(s) deve(m) ser "aceitável(eis)" no sentido de serem compatíveis com os demais ingredientes da formulação e não terem efeito nocivo sobre aquele a quem forem administrados.

O veículo farmacêutico empregado pode ser, por exemplo, ou um sólido ou um líquido. Exemplares de veículos sólidos são lactose, terra alba, sacarose, talco, gelatina, agar, pectina, acácia, estearato de magnésio, ácido esteárico e semelhantes. Exemplares de veículos líquidos são xarope, óleo de amendoim, óleo de oliva, água e semelhantes. De modo análogo, o veículo ou diluente pode incluir material retardado no tempo conhecido na técnica, tal como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila isolados ou com uma cera.

Uma ampla variedade de formas farmacêuticas pode ser empregada. Assim, se for usado um veículo sólido, o preparado pode ser reduzido a comprimidos, disposto em uma cápsula de gelatina dura em forma de pó ou granulada ou na forma de um trocisco ou de uma pastilha. a quantidade de veículo sólido variará amplamente, mas, de preferência, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g. Quando se emprega um veículo líquido, o preparado se encontrará na forma de um xarope, emulsão, cápsula de gelatina macia, líquido estéril injetável tal como uma ampola ou suspensão líquida não aquosa.

Os compostos da fórmula (I) podem ser administrados topicamente, o que significa por administração não sistêmica. Isto inclui a aplicação do composto da Fórmula (I) externamente à epiderme ou à cavidade bucal e a instilação de tal composto no ouvido, olho e nariz, de modo tal que o composto não penetre significativamente na corrente sanguínea. Por outro lado, a administração sistêmica se refere a uma administração oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.

As formulações adequadas para a administração tópica incluem preparados líquidos ou semilíquidos adequados para penetração através da pele ao sítio de inflamação tais como linimentos, loções, cremes, ungüentos ou pastas e gotas adequadas para serem administradas ao olho, ouvido ou nariz. O ingrediente ativo pode compreender, para a adminis-

tração tópica de 0,001% a 10% em peso, de 1% a 2% em peso da Formulação, por exemplo. Ele pode, no entanto, compreender até 10% em peso, mas compreenderá, de preferência, menos de 5% em peso, de preferência de 0,1% a 1% em peso da Formulação.

5 As loções de acordo com a presente invenção incluem aquelas que são adequadas para aplicação à pele ou ao olho. uma loção ocular pode compreender uma solução aquosa estéril contendo opcionalmente um bactericida e pode ser preparada por métodos análogos aos empregados para a preparação de gotas. As loções ou linimentos para aplicação à pele podem também incluir um agente para apressar a secagem e para resfriar a pele, tais como um álcool ou acetona, e/ou um umectante tal como glicerol ou um óleo tal como óleo de ríci-  
10 no ou óleo de amendoim.

Os cremes, ungüentos ou pastas de acordo com a presente invenção são formulações semi-sólidas do ingrediente ativo para aplicação externa. eles podem ser preparados misturando-se o ingrediente ativo em forma finamente dividida ou em pó, sozinho ou em solução ou suspensão em um fluido aquoso ou não aquoso com a ajuda de maquinaria adequada, com uma base gordurosa ou não gordurosa. A base pode compreender hidrocarb-  
15 bonetos tais como parafina dura, mole ou líquida, glicerol, cera de abelha, um sabão metálico; uma mucilagem; um óleo de origem natural tal como óleo de amêndoas, de ilho, amendoim, rícino ou de oliva; gordura de lã ou seu derivados ou um ácido graxo tal como ácido estérico ou oléico juntamente com um álcool tal como propileno glicol ou um macrogel. A  
20 formulação pode incorporar qualquer agente tensoativo adequado tal como um tensoativo aniônico, catiônico ou não iônico tais como éster de sorbitan ou um derivado polioxietilênico seu. Podem também ser incluídos agentes de suspensão tais como gomas naturais, derivados celulósicos ou materiais inorgânicos tais como sílicas silicáceas, e outros ingredientes tais como lanolina.

25 As gotas de acordo com a presente invenção podem compreender soluções ou suspensões estéreis aquosas ou oleosas e podem ser preparadas por dissolução do ingrediente ativo em uma solução aquosa adequada de um agente bactericida e/ou fungicida e/ou qualquer outro conservante adequado, e incluindo, de preferência, um agente tensoativo. A solução resultante pode então ser clarificada por filtração transferida para um recipiente  
30 adequado que é então hermeticamente fechado e esterilizado por autoclave ou mantendo-se a 98-100°C durante uma hora e meia. Alternativamente, a solução pode ser esterilizada por filtração e transferida para um recipiente por uma técnica asséptica. Exemplos de agentes bactericidas e fungicidas adequados para inclusão nas gotas são nitrato ou acetato fenil mercúrico (a 0,002%), cloreto de benzalcônio (a 0,01%) e acetato de cloro-hexidina (a  
35 0,01%). Os solventes adequados para a preparação de uma solução oleosa incluem glicerol, álcool diluído e propileno glicol.

Os compostos da Fórmula (I) podem ser administrados por via parenteral, isto é,

por administração intravenosa, intramuscular, subcutânea, intranasal, intra-retal, intravaginal ou intraperitoneal. As formas subcutânea e intramuscular da administração parenteral são geralmente as preferidas. As formas de dosagem apropriadas para tal administração podem ser preparadas por técnicas convencionais. Os compostos da Fórmula (I) podem também ser administrados por inalação, isto é, por administração de inalação intranasal e oral. As formas de dosagem apropriadas para tal administração, tais como uma formação em aerosol ou em um inalador de dose medida, podem ser preparadas por técnicas convencionais.

Para todos os métodos de uso descritos no presente documento para os compostos da Fórmula (I), o regime de dosagem oral diária será, de preferência, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 80 mg/kg do peso corporal total. O regime de dosagem parenteral diário variará de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 80 mg/kg do peso corporal total. O regime de dosagem tópica diária variará, de preferência, de 0,1 mg a 150 mg, administrados uma a quatro, de preferência, duas ou três vezes diariamente. O regime diário de dosagem de inalação variará, de preferência, de par 0,01 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg por dia. Os versados na técnica observarão que a quantidade ótima e o espaçamento de dosagens individuais de um composto da Fórmula (I) ou de um sal farmaceuticamente aceitável seu serão determinados pela natureza e extensão da condição que estiver sendo tratada, da forma, via e sítio de administração, e do paciente específico que estiver sendo tratado e que tais variáveis ótimas podem ser determinadas por técnicas convencionais. Os versados na técnica observarão também que o curso ótimo do tratamento, isto é, o número de doses de um composto da Fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável seu, administradas por dia durante um número definido de dias, pode ser determinado pelos versados na técnica usando-se testes convencionais de determinação do curso de tratamento.

#### Combinações:

O composto e as formulações farmacêuticas de acordo com a invenção podem ser usados em combinação com um ou mais outros agentes terapêuticos ou incluí-los, selecionados, por exemplo, dentre agentes antiinflamatórios, agentes anticolinérgicos (especialmente um antagonista de receptor de  $M_1/M_2/M_3$ ), agonistas de  $\beta_2$ -adreno-receptor, agentes antiinfeciosos, tais como antibióticos, antivirais ou anti-histaminas;. A presente invenção, portanto, propõe, me um outro aspecto, uma combinação que compreende um composto da Fórmula (I) ou de um sal, solvato ou derivado fisiologicamente funcional farmaceuticamente aceitável seu com um ou mais de outros agentes terapeuticamente ativos, selecionados, por exemplo, dentre um agente antiinflamatório, tal como um corticosteróide ou um NSAID, um agente anticolinérgico, um agonista de  $\beta_2$ -adreno-receptor, um agente antiinfecioso, tal como um antibiótico ou um antiviral, ou uma anti-histamina. Uma modalidade da invenção abrange combinações que compreendem um composto da Fórmula (I) ou um sal, solvato ou derivado fisiologicamente funcional seu farmaceuticamente aceitável com um agonista de

$\beta_2$ -adreno-receptor e/ou um anticolinérgico, e/ou um inibidor de PDE-4, e/ou uma anti-histamina.

Uma modalidade da presente invenção abrange combinações que compreendem um ou dois outros agentes terapêuticos.

5 Os versados na técnica observarão claramente que, quando apropriado, o(s) outro(s) ingrediente(s) terapêutico(s) pode(m) ser usado(s) na forma de sais, de metal alcalino ou sais de aminas, por exemplo, ou na forma de sais de adição de ácido, ou prodrogas, ou na forma de ésteres, tais como ésteres alquílicos inferiores, ou na forma de solvatos, tais como hidrato, para otimizar atividade e/ou a estabilidade e/ou características físicas, tais como solubilidade do ingrediente terapêutico. Será também claro que, sempre que for apropriado, os ingredientes terapêuticos podem ser usados na forma oticamente pura.

Em uma modalidade a presente invenção abrange uma combinação que compreende um composto da invenção com um agonista de  $\beta_2$ -adreno-receptor.

Exemplos de agonistas de  $\beta_2$ -adreno-receptor incluem salmeterol (que pode ser um racemato ou um enantiômero individual tal como o R-enantiômero), salbutamol (que pode ser um racemato ou um enantiômero individual tal como o R-enantiômero), formoterol (que pode ser um racemato ou um enantiômero individual tal como o R,R-enantiômero), salmetamol, fenoterol, carmoterol, etanterol, naminterol, clenbuterol, pirbuterol, flerbuterol, reproteterol, bambuterol, indacaterol, terbutalina e seus sais, o sal xinafoato (1-hidróxi-2-haftaleno-carboxilato) de salmeterol, o sal sulfato ou base livre de salbutamol ou o sal fumarato de formoterol. Em uma modalidade, os agonistas de  $\beta_2$ -adreno-receptor são agonistas de  $\beta_2$ -adreno-receptor de atuação prolongada, compostos que proporcionam uma bronquiodilatação efetiva durante aproximadamente 12 horas ou mais, por exemplo. Outros agonistas de  $\beta_2$ -adreno-receptor incluem os descritos em WO2002/066422, WO2002/070490, WO2002/076933, WO2003/024439, WO2003/072539, WO2003/091204, WO2004/016578, WO2004/022547, WO2004/037807, WO2004/037773, WO2004/037768, WO2004/039762, WO2004/039766, WO2001/42193 e WO2003/042160.

Outros exemplos de agonistas de  $\beta_2$ -adreno-receptor incluem:

30 3-(4-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]óxi}butil)benzeno-sulfonamida;  
 3-(3-{[7-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-hidroximetil]fenil]etil}-amino)heptil]óxi}propil)benzeno-sulfonamida;  
 4-({(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobenzil)óxi]etóxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol);  
 35 4-({(1R)-2-[(6-{4-[3-(ciclopentilsulfonil)fenil]butóxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol);  
 N-[2-hidróxi-5-[(1R)-1-hidróxi-2-[[2-4-[(2R)-2-hidróxi-2-

feniletil]amino]fenil]etil]amino]etil]fenil]formamida;

N-2{2-[4-(3-fenil-4-metoxifenil)aminofenil]etil}-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2(1H)-quinolinon-5-il)etilamina; e

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

O agonista de  $\beta_2$ -adrenoreceptor pode se encontrar na forma de um sal formado com um ácido farmacologicamente aceitável selecionado dentre ácido sulfúrico, clorídrico, fumárico, hidroxinaftóico (1- ou 3-hidróxi-2-naftóico, por exemplo), cinâmico, cinâmico substituído, trifenilacético, sulfâmico, sulfanílico, naftaleno-acrílico, benzóico, 4-metoxibenzóico, 2- ou 4-hidroxibenzóico, 4-clorobenzóico e 4-fenilbenzóico. Agentes antiinflamatórios incluem corticosteróides. Exemplos de corticosteróides que podem ser usados em combinação com os compostos da presente invenção são aqueles corticosteróides orais e inalados e suas pro-drogas que têm atividade antiinflamatória.

Exemplos incluem metil prednisolona, prednisolona, dexametasona, propionato de fluticasona, éster S-fluormetílico do ácido  $6\alpha,9\alpha$ -difluór- $11\beta$ -hidróxi- $16\alpha$ -metil- $17\alpha$ -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)óxi]-3-oxo-androsta-1,4-dieno- $17\beta$ -carbotiólico, éster S-fluormetílico do ácido  $6\alpha,9\alpha$ -difluór- $17\alpha$ -[(2-furanilcarbonil)óxi]- $11\beta$ -hidróxi- $16\alpha$ -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno- $17\beta$ -carbotiólico (furoato de fluticasona), éster S-(2-oxo-tetraidro-furan-3S-il) do ácido  $6\alpha,9\alpha$ -difluór- $11\beta$ -hidróxi- $16\alpha$ -metil-3-oxo- $17\alpha$ -propionilóxi-androsta-1,4-dieno- $17\beta$ -carbotiólico, éster S-cianometílico do ácido  $6\alpha,9\alpha$ -difluór- $11\beta$ -hidróxi- $16\alpha$ -metil-3-oxo- $17\alpha$ -(2,2,3,3-tetrameticiclopropilcarbonil)óxi-androsta-1,4-dieno- $17\beta$ -carbotiólico e éster S-fluormetílico do ácido  $6\alpha,9\alpha$ -difluór- $11\beta$ -hidróxi- $16\alpha$ -metil- $17\alpha$ -(1-metil-ciclopropil-carbonil)óxi-S-oxo-androsta-1,4-dieno- $17\beta$ -carbotiólico, ésteres de beclometasona (o éster 17-propionato ou o éster 17,21-dipropionato, por exemplo), budesonide, flunisolide, ésteres de mometasona (furoato de mometasona, por exemplo), acetoneto de triamcinolona, roflonide, ciclesonide ( $16\alpha,17$ -[[[(R)-ciclohexilmetileno]bis(óxi)]- $11\beta,21$ -diidróxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona), propionato de butixocort, RPR-106541, e ST-126. Em uma modalidade os corticosteróides incluem propionato de fluticasona, éster S-fluormetílico do ácido  $6\alpha,9\alpha$ -difluór- $11\beta$ -hidróxi- $16\alpha$ -metil- $17\alpha$ -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)óxi]-3-oxo-androsta-1,4-dieno- $17\beta$ -carbotiólico, éster S-fluormetílico do ácido  $6\alpha,9\alpha$ -difluór- $17\alpha$ -[(2-furanilcarbonil)óxi]- $11\beta$ -hidróxi- $16\alpha$ -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno- $17\beta$ -carbotiólico, éster S-cianometílico do ácido  $6\alpha,9\alpha$ -difluór- $11\beta$ -hidróxi- $16\alpha$ -metil-3-oxo- $17\alpha$ -(2,2,3,3-tetrameticiclopropil-carbonil)óxi-androsta-1,4-dieno- $17\beta$ -carbotiólico e éster S-fluormetílico do ácido  $6\alpha,9\alpha$ -difluór- $11\beta$ -hidróxi- $16\alpha$ -metil- $17\alpha$ -(1-meticiclopropilcarbonil)óxi-3-oxo-androsta-1,4-dieno- $17\beta$ -carbotiólico. Em uma modalidade o corticosteróide é éster S-fluormetílico do ácido  $6\alpha,9\alpha$ -difluór- $17\alpha$ -[(2-furanilcarbonil)óxi]- $11\beta$ -hidróxi- $16\alpha$ -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno- $17\beta$ -carbotiólico.



Exemplos de corticosteróides também incluem os divulgados em WO2002/088167, WO2002/100879, WO2002/12265, WO2002/12266, WO2005/005451, WO2005/005452, WO2006/072599 e WO2006/072600.

Compostos não esteróides que tem um agonismo glicocorticóide que podem possu-  
 5 ir uma seletividade para a transrepressão em relação à transativação e que podem ser úteis em terapia de combinação incluem os que incidem no âmbito dos pedidos de patentes publicadas e patentes abaixo: WO2003/082827, WO1998/54159, WO2004/005229, WO2004/009017, WO2004/018429, WO2003/104195, WO2003/082787, WO2003/082280, WO2003/059899, WO2003/101932, WO2002/02565, WO2001/16128, WO2000/66590,  
 10 WO2003/086294, WO2004/026248, WO2003/061651, WO2003/08277, WO2006/000401, WO2006/000398 e WO2006/015870.

Compostos não esteróides que tem um agonismo glicocorticóide que podem possu-  
 ir uma seletividade para a transrepressão em relação à transativação e que podem ser úteis em terapia de combinação incluem os que incidem no âmbito das patentes abaixo:  
 15 WO2003/082827, WO1998/54159, WO2004/005229, WO2004/009017, WO2004/018429, WO2003/104195, WO2003/082787, WO2003/082280, WO2003/059899, WO2003/101932, WO2002/02565, WO2001/16128, WO2000/66590, WO2003/086294, WO2004/026248, WO2003/061651 e WO2003/08277.

Exemplos de agentes antiinflamatórios incluem drogas antiinflamatórias não este-  
 20 róides (NSAIDs).

Exemplos de NSAIDs incluem cromoglicato de sódio, nedocromil sódico, inibidores de fosfodiesterase (PDE) (teofilina, por exemplo, inibidores de PDE-4 ou inibidores mistos de PDE3/PDE4), antagonistas de leucotrieno, inibidores de síntese de leucotrienos (montelukast, por exemplo), inibidores de iNOS, inibidores de triptase e elastase, antagonistas de  
 25 beta-2-integrinas e agonistas e antagonistas de receptor de adenosina (agonistas de adenosina 2a, por exemplo), antagonistas de citocina (antagonistas de quimiocina, por exemplo, tais como um antagonista de CCR3), ou inibidores da síntese de citocinas, ou inibidores de 5-lipoxigenase. Em uma modalidade, a presente invenção abrange inibidores de iNOS (óxido nítrico sintase induzível) para administração oral. Exemplos de inibidores de Inos incluem  
 30 os descritos em WO1993/13055, WO1998/30537, WO2002/50021, WO1995/34534 e WO1999/62875. Exemplos de inibidores de CCR3 incluem os descritos em WO2002/26722.

Em uma modalidade a presente invenção propõe o uso dos compostos da Fórmula (I) em combinação com um inibidor de fosfodiesterase 4 (PDE4), no caso de uma formulação adaptada para inalação, por exemplo. O inibidor de PDE4 útil neste aspecto da invenção pode ser qualquer composto que é conhecido como atuando como um inibidor de PDE4  
 35 ou que venha ser descoberto como atuando como um inibidor de PDE4, tal como um inibidor de PDE4B e/ou de PDE4D.

Os compostos inibidores de PDE4 incluem ácido cis-4-ciano-4-(3-ciclopentilóxi-4-metoxifenil)ciclohexano-1-carboxílico, 2-carbometóxi-4-ciano-4-(3-ciclopropil-metóxi-4-difluor-metóxi-fenil)ciclohexano-1-ona e cis-[4-ciano-4-(3-ciclopropil-metóxi-4-difluor-metóxi-fenil)ciclohexano-1-ol]. Além disso, o ácido cis-4-ciano-4-[3-(ciclopentilóxi)-4-metoxifenil]ciclohexano-1-carboxílico (também conhecido como cilomilast) e seus sais, ésteres, prodrugas ou formas físicas, que é descrito na patente U.S. No. 5.552.438 concedida em 3 de setembro de 1996; esta patente e os compostos que ela divulga são integralmente incorporados ao presente documento a título de referência.

Outros compostos inibidores de PDE4 incluem AWD-12-281 (N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-1-[4-fluorfenil]metil]-5-hidróxi- $\alpha$ -oxo-1H-indol-3-acetamida) de Elbion (Hofgen, N. et al. 15th EFMC Int Symp Med Chem (Set. 6-10, Edinburgo) 1998, Abst P.98; No de referência CAS 247584020-9); um derivado de 9-benziladenina denominado NCS-613 (INSERM); D-4418 de Chiroscience e Schering-Plough; um inibidor de benzodiazepina PDE4 identificado como CI-1018 (PD-168787) e atribuído a Pfizer; um derivado de benzodioxol divulgado por Kyowa Hakko em WO99/16766; K-34 de Kyowa Hakko; V-11294A de Napp (Landells, L.J. et al. Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (Set. 19-23, Genebra) 1998] 1998, 12 (Suppl. 28): Abst P2393); roflumilast (3-(ciclopropil-metóxi)-N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-4-(difluormetóxi)benzamida) (veja EP 0 706 513 BI atribuída a Byk Gulden Lomborg, veja, por exemplo, o Exemplo 5 dela); uma ftalazinona (WO 1999/47505) de Byk-Gulden; Pumafentri-na, (-)-p-[(4aR\*,10bS\*)-9-etóxi-1,2,3,4,4a,10b-hexaidro-8-metóxi-2-metilbenzo[c][1,6] naftiridin-6-il]-N,N-diisopropil-benzamida, que é um inibidor misto de PDE3/PDE4 que foi preparado e foi objeto de publicação por Byk-Gulden, atualmente Altana; arofilina em estágio de desenvolvimento por Almirall-Prodesfarma; VM554/UM565 de Vernalis; ou T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. et al. J Pharmacol Exp Ther, 1998, 284(1): 162), e T2585. Outros compostos inibidores de PDE4 são divulgados nos pedidos de patentes internacionais publicadas WO2004/024728, WO2004/056823, WO2004/103998 (Exemplo 399 ou 544 nela divulgado, por exemplo), WO2005/058892, WO2005/090348, WO2005/090353, e WO2005/090354, todos em nome de Glaxo Group Limited.

Exemplos de agentes anticolinérgicos são aqueles compostos que agem como antagonistas nos receptores muscarínicos, mais especificamente aqueles compostos que são antagonistas dos receptores de  $M_1$  ou de  $M_3$ , antagonistas duplos de  $M_1/M_3$  ou de  $M_2/M_3$ , receptores ou panantagonistas dos receptores de  $M_1/M_2/M_3$ . Compostos exemplares para administração por inalação incluem ipratrópio (na forma de brometo, por exemplo, CAS 22254-24-6, comercializado com a denominação Atrovent), oxitrópio (na forma de brometo, por exemplo, CAS 30286-75-0) e tiotrópio (na forma de brometo, por exemplo, CAS 136310-93-5, comercializado com a denominação de Spiriva). Também são interessantes revatropato (na forma de bromidrato, por exemplo, CAS 262586-79-8) e LAS-34273 que é divulgado

em WO2001/04118. Compostos exemplares para a administração oral incluem pirenzepina (CAS 28797-61-7), darifenacina (CAS 133099-04-4, ou CAS 133099-07-7 para o bromidrato comercializado com a denominação Enablex), oxibutinina (CAS 5633-20-5, comercializado com a denominação Ditropan), terodilina (CAS 15793-40-5), tolterodina (CAS 124937-51-5, ou CAS 124937-52-6 para o tartarato, comercializado com a denominação Detrol), otilônio (em forma de brometo, por exemplo, CAS 26095-59-0, comercializado com a denominação Spasmomen), cloreto de tróspio (CAS 10405-02-4) e solifenacin (CAS 242478-37-1, ou CAS 242478-38-2 para o succinato também conhecido como YM-905 e comercializado com a denominação Vesicare).

Compostos adicionais são divulgados em WO 2005/037280, WO 2005/046586 e WO 2005/104745, incorporadas ao presente documento a título de referência. As combinações da presente invenção incluem, mas sem limitação:

iodeto de (3-endo)-3-(2,2-di-2-tieniletenil)-8,8-dimetil-8-azoniabíciclo[3.2.1]octano;  
brometo de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8,8-dimetil-8-  
azoniabíciclo[3.2.1]octano;  
brometo de 4-[hidróxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)óxi]etil}-1-  
azoniabíciclo[2.2.2]octano; e  
brometo de (1R,5S)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8-metil-8-{2-[(fenilmetil)óxi]etil}-8-  
azoniabíciclo[3.2.1]octano.

Outros agentes anticolinérgicos incluem compostos que são divulgados no pedido de patente US 60/487981, integralmente incorporado ao presente documento a título de referência. Eles incluem, por exemplo:

iodeto de (endo)-3-(2-metóxi-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azoniabíciclo[3.2.1]octano;  
3-((endo)-8-metil-8-aza-bíciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionitrila;  
(endo)-8-metil-3-(2,2,2-trifenil-etil)-8-aza-bíciclo[3.2.1]octano;  
3-((endo)-8-metil-8-aza-bíciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionamida;  
ácido 3-((endo)-8-metil-8-aza-bíciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propiónico;  
iodeto de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azoniabíciclo[3.2.1]octano;  
brometo de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azoniabíciclo[3.2.1]octano;  
3-((endo)-8-metil-8-aza-bíciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propan-1-ol;  
N-benzil-3-((endo)-8-metil-8-aza-bíciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionamida;  
iodeto de (endo)-3-(2-carbamoil-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azoniabíciclo[3.2.1]octano;  
1-benzil-3-[3-((endo)-8-metil-8-aza-bíciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-uréia;  
1-etil-3-[3-((endo)-8-metil-8-aza-bíciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-uréia;

N-[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-acetamida;  
 N-[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-benzamida;  
 3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-di-tiofen-2-il-propionitrila;  
 iodeto de (endo)-3-(2-ciano-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-

5 biciclo[3.2.1]octano;

N-[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-benzeno-sulfonamida;

[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-uréia;

10 N-[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-metano-sulfonamida; e/ou

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

Outros compostos incluem:

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

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

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

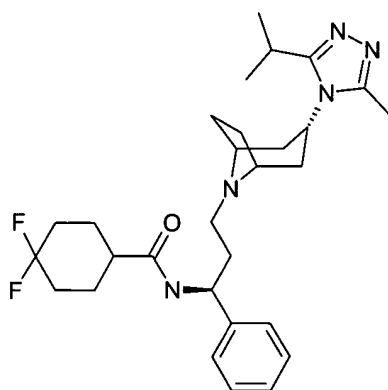
iodeto de (endo)-3-(2-ciano-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano; e/ou

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

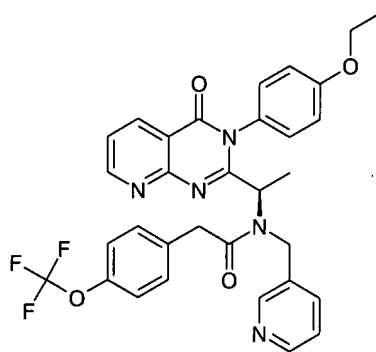
25 Em uma modalidade a presente invenção propõe uma combinação compreendendo um composto da Fórmula (I) ou um sal seu farmacologicamente aceitável com um antagonista de H1. Exemplos antagonistas de H1 incluem, sem limitação, amlexanox, astemizol, azatadina, azelastina, acrivastina, bromfeniramina, cetirizina, levocetirizina, efletirizina, chlorfeniramina, clemastina, ciclizina, carebastina, cyproheptadina, carbinoxamina, descarboetoxiloratadina, doxilamina, dimetilindeno, ebastina, epinastina, efletirizina, fexofenadina, hidro-  
 30 xizina, cetotifen, loratadina, levocabastina, mizolastina, mequitazina, mianserina, noberastina, meclizina, norastemizol, olopatadina, picumast, pirilamina, prometazina, terfenadina, tripelennamina, temelastina, trimeprazina e triprolidina, especialmente cetirizina, levocetirizina, efletirizina e fexofenadina. Em uma outra modalidade, a invenção propõe uma combinação  
 35 que compreende um composto da Fórmula (I), ou um sal seu farmacologicamente aceitável com um antagonista de H3 (e/ou agonista inverso). Exemplos de antagonistas de H3 incluem, por exemplo, os compostos divulgados em WO2004/035556 e em

WO2006/045416. Outros antagonistas de receptor de histamina que podem ser usados em combinação com os compostos da presente invenção incluem antagonistas (e/ou agonistas inversos) do receptor de H4, os compostos divulgados em Jablonowski et al., J. Med. Chem. 46:3957-3960 (2003), por exemplo.

- 5 Em uma modalidade, a presente invenção propõe uma combinação que compreende um composto da Fórmula (I) ou um sal seu farmacologicamente aceitável com um antagonista de receptor de CCR5 tal como 4,4-difluor-N-((1S)-3-{3-[3-metil-5-(1-metiletil)-4H-1,2,4-triazol-4-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil)ciclohexano-carboxamida:



- 10 Em uma modalidade, a invenção propõe uma combinação que compreende um composto da Fórmula (I) ou um sal seu farmacologicamente aceitável com um antagonista de receptor de CXCR3 tal como N-((1R)-1-{3-[4-(etilóxi)fenil]-4-oxo-3,4-diidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il}etil)-N-(3-piridinilmetil)-2-{4-[(trifluormetil)óxi]fenil} acetamida:



- 15 A invenção propõe, portanto, em um outro aspecto, uma combinação que compreende um composto da Fórmula (I) e/ou um sal, solvato ou derivado fisiologicamente funcional seu farmacologicamente aceitável com um inibidor de PDE4.

A invenção propõe, portanto, em um outro aspecto, uma combinação que compreende um composto da Fórmula (I) e/ou um sal, solvato ou derivado fisiologicamente funcional seu farmacologicamente aceitável com um agonista de  $\beta_2$ -adreno-receptor.

A invenção propõe, portanto, em um outro aspecto, uma combinação que compreende um composto da Fórmula (I) e/ou um sal, solvato ou derivado fisiologicamente funcional seu farmaceuticamente aceitável com um corticosteróide.

5 A invenção propõe, portanto, em um outro aspecto, uma combinação que compreende um composto da Fórmula (I) e/ou um sal, solvato ou derivado fisiologicamente funcional seu farmaceuticamente aceitável com um agonista não esteróide de GR.

A invenção propõe, portanto, em um outro aspecto, uma combinação que compreende um composto da Fórmula (I) e/ou um sal, solvato ou derivado fisiologicamente funcional seu farmaceuticamente aceitável com um anticolinérgico.

10 A invenção propõe, portanto, em um outro aspecto, uma combinação que compreende um composto da Fórmula (I) e/ou um sal, solvato ou derivado fisiologicamente funcional seu farmaceuticamente aceitável com uma anti-histamina.

A invenção propõe, portanto, em um outro aspecto, uma combinação que compreende um composto da Fórmula (I) e/ou um sal, solvato ou derivado fisiologicamente funcional seu farmaceuticamente aceitável com um inibidor de PDE4 e um agonista de  $\beta_2$ -adreno-receptor.

A invenção propõe, portanto, em um outro aspecto, uma combinação que compreende um composto da Fórmula (I) e/ou um sal, solvato ou derivado fisiologicamente funcional seu farmaceuticamente aceitável com um anticolinérgico e um inibidor de PDE-4.

20 As combinações a que se refere acima podem ser convenientemente apresentadas para uso na forma de uma formulação farmacêutica e, portanto, formulações farmacêuticas que compreendem uma combinação conforme definida acima em conjunto com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável representam um outro aspecto da presente invenção.

25 Os compostos individuais de tais combinações podem ser administrados ou em sequência ou simultaneamente em formulações farmacêuticas separadas ou combinadas. Em uma modalidade, os compostos individuais serão administrados simultaneamente em uma formulação farmacêutica combinada. As doses apropriadas de agentes terapêuticos conhecidos serão facilmente determinadas pelos versados na técnica.

30 A presente invenção propõe, portanto, em um outro aspecto, uma composição farmacêutica que compreende uma combinação de um composto da invenção com um outro agente terapeuticamente ativo.

A presente invenção propõe, portanto, em um outro aspecto, uma composição farmacêutica que compreende uma combinação de um composto da invenção com um inibidor de PDE4.

35 A presente invenção propõe, portanto, em um outro aspecto, uma composição farmacêutica que compreende uma combinação de um composto da invenção com um agonis-

ta de  $\beta_2$ -adreno-receptor.

A presente invenção propõe, portanto, em um outro aspecto, uma composição farmacêutica que compreende uma combinação de um composto da invenção com um corticosteróide.

5 A presente invenção propõe, portanto, em um outro aspecto, uma composição farmacêutica que compreende uma combinação de um composto da invenção com um agonista de GR não esteróide.

10 A presente invenção propõe, portanto, em um outro aspecto, uma composição farmacêutica que compreende uma combinação de um composto da invenção com um anticolinérgico.

A presente invenção propõe, portanto, em um outro aspecto, uma composição farmacêutica que compreende uma combinação de um composto da invenção com uma antihistamina.

15 A presente invenção propõe, portanto, em um outro aspecto, uma composição farmacêutica que compreende uma combinação de um composto da invenção juntamente com antagonista de receptor de CXCR3.

A presente invenção propõe, portanto, em um outro aspecto, uma composição farmacêutica que compreende uma combinação de um composto da invenção juntamente com um antagonista de receptor de CCR5.

20 A presente invenção será agora descrita, fazendo-se referência aos exemplos biológicos abaixo que são simplesmente ilustrativo e não devem ser considerados como uma limitação ao âmbito da presente invenção.

#### EXEMPLOS BIOLÓGICOS

25 Os efeitos inibidores de quimiocinas IL-8, e GRO- $\alpha$  dos compostos da presente invenção são determinados pelos seguintes ensaios:

##### Ensaio de Ligação a Receptor:

30 [ $^{125}$ I] IL-8 (recombinante humana) foi obtida de GE Healthcare, com 2000 Ci/mmol de atividade específica. Todas as demais substâncias químicas eram de categoria analítica. Altos níveis de receptores CXCR1 recombinantes humanos (do tipo  $\alpha$  de IL-8) e CXCR2 (do tipo  $\beta$  de IL-8) foram individualmente expressos em células não aderentes ovarianas de hamster chinês (CHO) conforme já descrito (Holmes, *et al.*, Science, 1991, 253, 1278). As membranas foram preparadas de acordo com um protocolo já descrito, Haour, *et al.*, J. Biol. Chem. 249 pp 2195-2205 (1974)), exceto que o tampão de homogeneização foi modificado para Tris-HCL a 40mM (pH 7,5), MgSO<sub>4</sub> a 1mM, EGTA a 0,5mM (ácido etileno-glicol-bis(2-aminoetileter)-N,N,N',N'-tetra-acético), PMSF a 1mM (fluoreto de  $\alpha$ -tolueno-sulfonila), leupeptina a 2,5 mg/L e aprotinina a 0,1 mg/mL. As células foram homogeneizadas e centrifugadas a 2.000 rpm durante 10 minutos. O sobrenadante foi centrifugado a 100.000 x g du-

rante 1 hora. Descartou-se o sobrenadante e as membranas foram armazenadas a  $-80^{\circ}\text{C}$ . A concentração protéica das membranas foi determinada usando-se o reagente BioRad de acordo com o protocolo dos fabricantes usando-se como padrão albumina sérica bovina (BSA). Todas as ligações a IL-8 foram conduzidas usando-se Ensaio de Proximidade de Cintilação (SPA) usando-se microesferas de aglutinina de germe de trigo em um formato de placa de 96 poços. CHO-CXCR1 ou CHO-CXCR2 de membranas foram pré-incubadas com as microesferas no tampão de ligação durante 30 minutos, a  $4^{\circ}\text{C}$ . O tampão continha tampão bis-trispropano a 20 mM, pH 8,0 contendo  $\text{MgSO}_4$  a 1mM, EDTA a 0,1 mM e NaCl a 25 mM. Os compostos foram diluídos em DMSO a 20 X a diluição final (concentração final do composto entre 1 nM e  $30\text{ }\mu\text{M}$  e concentração final de DMSO de 5%). O ensaio foi conduzido em placas de 96 poços (optiplaca 96, Packard) à temperatura ambiente, em 0,1 mL de tampão de ligação com membranas e CHAPS (3-[3-colamidopropil]dimetil amônio]-1-propano-sulfonato) a 0,04%, BSA a 0,0025% e  $^{125}\text{I}$  IL-8 a 0,23 nM. As placas foram agitadas sobre uma plataforma durante 1 hora, no fim da incubação as placas foram giradas a 2.000 rpm durante 5 minutos e contadas em um contador Top Count. O receptor IL-8R $\alpha$  recombinante, CXCR1 ou receptor do Tipo I, é também denominado no presente documento receptor não permissivo e o receptor IL-8R $\beta$  recombinante, CXCR2 ou receptor do Tipo II é denominado receptor permissivo.

Os compostos exemplificados da Fórmula (I), Exemplos 1 a 53, apresentaram uma atividade inibidora positiva neste ensaio a níveis de  $\text{IC}_{50} < 30\text{ }\mu\text{M}$ , e seriam considerados ativos.

#### Ensaio de CD11b de Sangue Integral Humano

Os compostos indicados foram testados para a sua capacidade de inibir a expressão induzida por GRO $\alpha$  da integrina CD11b nos neutrófilos em sangue integral humano.

Extraiu-se sangue (9 mL) usando-se uma linha de borboleta e uma seringa de 10 mL contendo 0,2 mL de Heparina Sódica operacional. O sangue foi mantido a  $37^{\circ}\text{C}$  até ser colocado em gelo na etapa 5 abaixo. As soluções mestras do composto foram então diluídas até 12 vezes a concentração final máxima,  $120\text{ }\mu\text{M}$ . Foram então conduzidas diluições em série de meio log em veículo. Dez microlitros das diluições do composto ou do veículo foram então acrescentados a tubos de polipropileno de 12 x 75 adequados. Acrescentaram-se cem microlitros de sangue integral por tubo e incubaram-se durante 10 minutos, em um banho-maria a  $37^{\circ}\text{C}$  com uma agitação inicial (suave) e novamente aos 5 minutos. A solução mestra de GRO $\alpha$  foi diluída a 1:166,66 em BSA a 0,1%-DPBS até uma concentração de "12 x" de 120 nM e  $10\text{ }\mu\text{L}$  da diluição de GRO $\alpha$  ou de BSA a 0,1%-DPBS foram acrescentados aos tubos apropriados de modo que a concentração final de GRO $\alpha$  fosse igual a 10 nM. Os tubos foram incubados durante 10 minutos a  $37^{\circ}\text{C}$  com uma leve agitação manual e novamente aos 5 minutos. As amostras foram então colocadas sobre gelo e  $250\text{ }\mu\text{L}$  de diluição ope-



racional CellFix gelada foram acrescentados seguida por um minuto de incubação sobre gelo. Tubos Eppendorf de 1,5 mL foram preparados durante a incubação de GRO $\alpha$  acrescentando-se os anticorpos adequados. cada tubo recebeu 10  $\mu$ L de CD11b-FITC e 5  $\mu$ L de CD16-PE, exceto pelo isótipo controle que recebeu 10  $\mu$ L de IgG2a-FITC em vez de CD11b.

- 5 A adição de 50  $\mu$ L do sangue fixado proveniente de cada tubo foi feita ao tubo Eppendorf adequado. Deixou-se que as amostras fossem incubadas durante 20 minutos a 4°C no escuro. As adições de misturas de sangue/anticorpo a 500  $\mu$ L de fixado frio DPBS foram efetuadas ao tubo de poliestireno de 12 x 75 adequadamente rotulado. A mistura resultante foi mantida sobre gelo. O lote mestre de LDS (10  $\mu$ L) foi acrescentado e a mistura foi incubada
- 10 durante 10 minutos a 4°C antes de análise de fluxo. As amostras foram mantidas em um ambiente escuro. A adição de LDS foi retardada à medida que as amostras eram coletadas no citômetro de fluxo de modo tal que todas as amostras fossem testadas -10-20 minutos depois da adição de LDS.

- A taxa de fluxo média foi usada para a coleta de fluxo e o limiar de FL3 foi elevado
- 15 para se eliminar as hemácias da análise usando-se o sinal de LDS. A compensação de cor foi adequadamente ajustada usando-se amostras sem rótulo e amostras de uma cor para subtrair o extravasamento de LDS em PE e o extravasamento de PE em FITC e de FITC em PE. Para o citômetro BD LSR, LDS=FL3, PE=FL2, FITC=FL1. Foi coletado um mínimo de 2000-3000 eventos que satisfizessem a porta de granulócitos por SSC vs. FSC e foram po-
- 20 sitivos para CD16 pelo sinal de FL2.

- Os compostos exemplificados da Fórmula (I), Exemplos 1-3, 12, 17, 18, 23, 26 e 45 apresentaram uma atividade inibidora positiva neste ensaio a valores de IC<sub>50</sub> de < 5  $\mu$ M, e seriam considerados ativos. Os compostos dos Exemplos 1-3, 12, 17, 18, 23, 26 e 45, testados pelo ensaio acima tinham um IC<sub>50</sub> de aproximadamente 3  $\mu$ M a aproximadamente 0,7
- 25  $\mu$ M.

#### Mobilização de Cálcio em células CHO-K1 expressando de modo estável CXCR2 e Gal6:

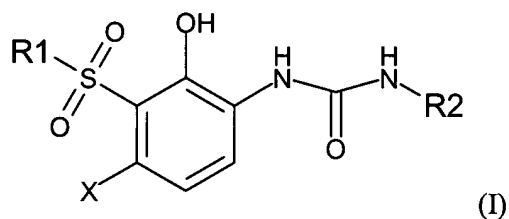
- Células CHO-K1 expressando de modo estável CXCR2 e Gal6 foram cultivadas até uma confluência de 80% em DMEM/F12 (HAMS) a 1:1, em peso/10% de FCS (inativadas por calor), em peso/2 mM de L-glutamina, em peso/0,4 mg/ml de G418 sendo mantidas a 37°C
- 30 em um incubador de CO<sub>2</sub> a 5%. Vinte e quatro horas antes do ensaio, coletaram-se as células e dispuseram-se em placas, 40.000 células por poço, em uma placa de 96 poços, paredes negras, fundo transparente (Packard View) e devolvidas ao incubador de CO<sub>2</sub>. No dia do ensaio, os compostos foram diluídos em série em 100% de DMSO até 300 X a concentração
- 35 desejada do ensaio. O meio de cultura é aspirado das células e substituído com 100  $\mu$ L de meio de carga (EMEM com sais de Earl em peso/L-Glutamina, 0,1% de BSA, (Bovuminar Cohen Fraction V de Serologicals Corp.), 4  $\mu$ M de corante indicador fluorescente éster Fluo-

4-acetoximetílico (Fluo-4 AM, de Molecular Probes), e 2,5 mM de probenecida) e as células foram incubadas durante 1 hora a 37°C em incubador de CO<sub>2</sub>. O meio de carga foi aspirado e substituído com 100 µL de EMEM com sais de Earl em peso/L-glutamina, 0,1% de gelatina, e 2,5 mM de probenecida e as células foram incubadas durante outros 10 minutos. O composto diluído em série (3 µL) em DMSO a 300X foi transferido para uma placa de 96 poços contendo 297 microlitros de KRH (120 mM de NaCl, 4,6 mM de KCl, 1,03 mM de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 25 mM de NaHCO<sub>3</sub>, 1,0 mM de CaCl<sub>2</sub>, 1,1 mM de MgCl<sub>2</sub>, 11 mM de glicose, 20 mM de HEPES (pH 7,4)) em peso/2,5 mM de probenecida e 0,1% de gelatina (composto agora a 3X). Aspirou-se o meio das células, lavaram-se as células 3 vezes com KRH em peso/2,5 mM de probenecida, em peso/0,1% de gelatina. KRH (100 µL) em peso/2,5 mM probenecida com 0,1% gelatina foi acrescentado aos poços e em seguida 50 µL de 3X composto em KRH em peso/2,5 mM de probenecida e 0,1% de gelatina forma acrescentados aos poços (o composto agora a 1X) e as células foram incubadas a 37°C em incubador de CO<sub>2</sub> durante 10 minutos. As placas foram colocadas sobre FLIPR (Fluorometric Imaging Plate Reader, Molecular Devices, Sunnyvale CA) para análise, conforme já descrito (Sarau et al., 1999). A porcentagem de mobilização máxima de Ca<sup>2+</sup> induzida por IL-8 humana por 1,0 nM de IL-8, uma concentração EC<sub>80</sub>, para CXCR2, foi determinada para cada concentração de composto e IC<sub>50</sub> calculada como a concentração de composto de teste que inibe 50% da respostas máxima induzida por 1,0 nM de IL-8. Os Exemplos 1-53 apresentaram uma atividade inibidora positiva neste ensaio a valores de IC<sub>50</sub> de <10 µM, e seriam considerados ativos. OS compostos testados pelo ensaio acima tinham um IC<sub>50</sub> de aproximadamente 9000 nM a aproximadamente 13 nM.

A descrição acima descreve totalmente a invenção incluindo suas modalidades preferidas. As modificações e aperfeiçoamentos das modalidades especificamente descritas no presente documento incidem no âmbito das reivindicações apenas. Sem outra elaboração, acredita-se que os versados na técnica, fazendo uso da descrição precedente, utilizam a presente invenção até a sua exaustão. Portanto, os exemplos no presente documento devem ser considerados como simplesmente ilustrativos e não como uma limitação do âmbito da presente invenção de qualquer modo. As modalidades da invenção para a qual se reivindica uma propriedade exclusiva ou privilégio são reivindicadas conforme definido a seguir.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que tem a Fórmula (I):



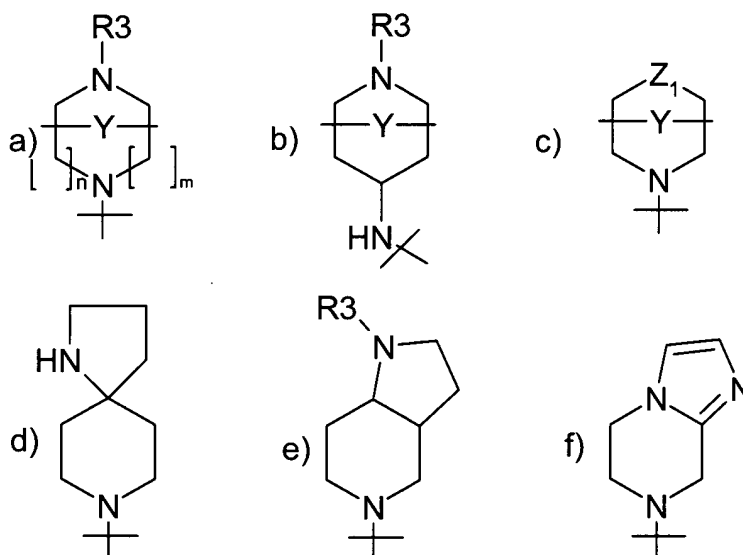
em que

5 X é selecionado do grupo que consiste em halogênio, alquila C<sub>1-3</sub>, alcóxi C<sub>1-3</sub>, ciano, CF<sub>3</sub>, e OCF<sub>3</sub>;

R2 é selecionado do grupo que consiste em cicloalquila C<sub>3-6</sub>, fenila e heteroarila, sendo as frações fenila ou heteroarila opcionalmente substituídas, uma ou duas vezes, independentemente, por um substituinte selecionado do grupo que consiste em alquila C<sub>1-3</sub>, halogênio, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, fenilóxi e benzilóxi; ou então

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

R1 é selecionado do grupo que consiste nos seguintes sistemas de anéis (a-f):



15 em que R3 é selecionado, independentemente, a cada ocorrência, do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C<sub>1-6</sub>, alcóxi C<sub>1-6</sub>, cicloalquila C<sub>3-7</sub>, cicloalquila(C<sub>3-7</sub>)-alquila C<sub>1-3</sub>, fenila e fenil-alquila C<sub>1-3</sub>, em que as frações alquila, cicloalquila ou fenila são opcionalmente substituídas, uma ou duas vezes, independentemente, por um substituinte selecionado do grupo que consiste em alquila C<sub>1-3</sub>, halogênio, OH, CF<sub>3</sub>, e OCF<sub>3</sub>;

Y é um di-radical alquila C<sub>1-4</sub> ligado ao sistema de anéis em duas posições;

ZI é selecionado do grupo que consiste em C=O, C=NOH e CHNR<sub>8</sub>;

R<sub>8</sub> é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C<sub>1-5</sub>, cicloalquila C<sub>3-5</sub> e cicloalquil(C<sub>3-5</sub>)-alquila C<sub>1-5</sub>;

m é um número inteiro tendo um valor de 1, 2 ou 3; e

5 n é um número inteiro tendo um valor de 1, 2 ou 3;

ou um sal seu farmaceuticamente aceitável.

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

10 3. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X é Cl.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R<sub>2</sub> é fenila, opcionalmente substituído, independentemente, uma ou duas vezes, por um substituinte selecionado do grupo que consiste em alquila C<sub>1-3</sub>, halogênio, OCF<sub>3</sub> e fenilóxi.

15 5. Composto, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R<sub>2</sub> é selecionado do grupo que consiste em 3-flúor-2-metilfenila, 2-triflúor-metilóxi-fenila, 2-cloro-3-fluorfenila, 2-etilfenila ou 2-fenoxifenila.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R<sub>2</sub> é 3-flúor-2-metilfenila, ou 2-cloro-3-fluorfenila.

20 7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R<sub>2</sub> é piridila, opcionalmente substituído uma vez por halogênio.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R<sub>2</sub> é 2-cloro-3-piridila.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R<sub>1</sub> é selecionado do grupo que consiste em:

25 octaidro-5H-pirrol[3,2-c]piridila;

1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-aminila;

3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonila;

8-azabicyclo[3.2.1]octila;

3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octila;

30 3-(hidroxiimino)-8-azabicyclo[3.2.1]octila;

3,8-diazabicyclo[3.2.1]octila;

3-(alquilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octila;

5,6-diidroimidazo[1,2-a]pirazinila;

3,8-diazabicyclo[3.2.1]octila;

35 1,8-diaza-espiro[4.5]decila; e

2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptila;

opcionalmente substituído, no valor R<sub>3</sub>, por alquila C<sub>1-6</sub>, alcóxi C<sub>1-6</sub>, cicloalquila C<sub>3-7</sub>,

cicloalquila(C<sub>3-7</sub>)-alquila C<sub>1-3</sub>, e fenil-alquila C<sub>1-3</sub>; e opcionalmente substituído no valor R8 por alquila C<sub>1-5</sub>, cicloalquila C<sub>3-5</sub> ou cicloalquil(C<sub>3-5</sub>)-alquila C<sub>1-5</sub>.

10, Composto, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R1 é selecionado do grupo que consiste em:

- 5           2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-ila;  
             1,8-diaza-espiro[4.5]decan-8-ila;  
             3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-ila;  
             5,6-diidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ila;

- 3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octano;  
 10          3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-ila;  
             3-(hidroxiimino)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ila;  
             3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ila;  
             8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-aminila;  
             3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-ila;

- 15          1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-aminila; e

            octaidro-5H-pirrólo[3,2-c]piridin-5-ila; opcionalmente substituído, no valor R3, por um substituinte selecionado do grupo que consiste em metila, etila, propila, butila, C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OH, C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>OH, ciclopropila, ciclopropilmetila, e fenilmetila; e opcionalmente substituído no valor R8 por um substituinte selecionado do grupo que consiste em metila, etila, propila, butila, ciclopropila e ciclopropilmetila.

20

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

            N-{4-cloro-3-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilsulfonil]-2-hidroxifenil}-N'-(2-cloro-3-fluorfenil)uréia;

- 25           N-(2-cloro-3-fluorfenil)-N'-(4-cloro-2-hidróxi-3-[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]sulfonil)fenil)uréia;

            N-{4-cloro-3-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilsulfonil]-2-hidroxifenil}-N'-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}uréia;

- N-[4-cloro-3-(1,8-diaza-espiro[4.5]dec-8-ilsulfonil)-2-hidroxifenil]-N'-(3-flúor-2-metilfenil)uréia;

30

            N-{4-cloro-3-[(1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ilsulfonil]-2-hidroxifenil}-N'-(2-cloro-3-fluorfenil)uréia;

            N-{4-cloro-3-[(1S,4R)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilsulfonil]-2-hidroxifenil}-N'-(2-cloro-3-fluorfenil)uréia;

- 35           N-[4-cloro-3-(5,6-diidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ilsulfonil)-2-hidroxifenil]-N'-(2-cloro-3-fluorfenil)uréia;

            N-[4-cloro-3-(1,8-diaza-espiro[4.5]dec-8-ilsulfonil)-2-hidroxifenil]-N'-(2-cloro-3-

fluorfenil)uréia;

N-(2-cloro-3-fluorfenil)-N'-(4-cloro-2-hidróxi-3-[[[(1S,4S)-5-(2-hidroxietyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]sulfonil]fenil)uréia;

5 N-{4-cloro-3-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilsulfonil]-2-hidroxifenil}-N'-[2-(fenilóxi)fenil]uréia;

N-(4-cloro-2-hidróxi-3-[[[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]sulfonil]fenil)-N'-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}uréia;

N-(4-cloro-3-[[[(1S,4S)-5-(ciclopropilmetil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]sulfonil]-2-hidroxifenil)-N'-(2-cloro-3-fluorfenil)uréia;

10 N-(4-cloro-2-hidróxi-3-[[[(1R,5S)-3-(metilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil]fenil)-N'-(3-flúor-2-metilfenil)uréia;

N-(4-cloro-3-[[[(1R,5S)-3-(etilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil]-2-hidroxifenil)-N'-(3-flúor-2-metilfenil)uréia;

15 N-(4-cloro-3-[[[(1R,5S)-3-(ciclopropil-amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil]-2-hidroxifenil)-N'-(2-cloro-3-fluorfenil)uréia;

N-[4-cloro-3-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ilsulfonil)-2-hidroxifenil]-N'-(3-flúor-2-metilfenil)uréia;

20 N-(4-cloro-2-hidróxi-3-[[[(1R,5S)-3-(hidroxiimino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil]fenil)-N'-(3-flúor-2-metilfenil)uréia;

N-(4-cloro-3-[[[(1R,5S)-3-(etilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil]-2-hidroxifenil)-N'-(2-cloro-3-fluorfenil)uréia;

N-[4-cloro-3-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ilsulfonil)-2-hidroxifenil]-N'-[2-(fenilóxi)fenil]uréia;

25 N-(3-[[[(1R,5S)-3-(butilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil]-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(2-cloro-3-fluorfenil)uréia;

N-(3-[[[(1R,5S)-3-(butilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil]-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(2-cloro-3-fluorfenil)uréia;

30 N-(4-cloro-2-hidróxi-3-[[[(1R,5S)-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil]fenil)-N'-(3-flúor-2-metilfenil)uréia;

N-(4-cloro-2-hidróxi-3-[[[(1R,5S)-3-(propilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil]fenil)-N'-(3-flúor-2-metilfenil)uréia;

N-[4-cloro-3-[[[(1R,5S)-3-[(ciclopropilmetil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil]-2-hidroxifenil]-N'-(3-flúor-2-metilfenil)uréia;

35 N-{4-cloro-3-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilsulfonil]-2-hidroxifenil}-N'-(3-flúor-2-metilfenil)uréia;

N-[4-cloro-3-(5,6-diidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ilsulfonil)-2-hidroxifenil]-N'-(2-

cloro-3-piridinil)uréia;

N-(4-cloro-3-[[[(1S,4S)-5-(ciclopropilmetil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]sulfonil]-2-hidroxifenil)-N'-(3-flúor-2-metilfenil)uréia;

5 N-(2-cloro-3-fluorfenil)-N'-(4-cloro-2-hidróxi-3-[[3-(fenilmetil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil]fenil)uréia;

N-(3-[[[(1R,5S)-3-(butilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil]-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(3-flúor-2-metilfenil)uréia;

N-[4-cloro-3-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ilsulfonil)-2-hidroxifenil]-N'-(2-cloro-3-piridinil)uréia;

10 N-{4-cloro-3-[(1R,4R)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilsulfonil]-2-hidroxifenil}-N'-(2-cloro-3-piridinil)uréia;

N-(2-cloro-3-fluorfenil)-N'-(4-cloro-2-hidróxi-3-[[[(1R,5S)-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil]fenil)uréia;

15 N-(4-cloro-2-hidróxi-3-[[[(1R,5S)-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil]fenil)-N'-(2-cloro-3-piridinil)uréia;

N-(4-cloro-2-hidróxi-3-[[[(1R,5R)-3-(fenilmetil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil]fenil)-N'-[2-(fenilóxi)fenil]uréia;

N-[4-cloro-3-(5,6-diidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ilsulfonil)-2-hidroxifenil]-N'-(2-etilfenil)uréia;

20 N-{4-cloro-3-[(1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-ilsulfonil]-2-hidroxifenil}-N'-(2-etilfenil)uréia;

N-[4-cloro-3-(1,8-diaza-espiro[4.5]dec-8-ilsulfonil)-2-hidroxifenil]-N'-(2-[[trifluormetil]óxi]fenil)uréia;

25 6-cloro-3-([[(2-cloro-3-fluorfenil)amino]carbonil]amino)-2-hidróxi-N-[(3-endo)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]benzeno-sulfonamida;

N-(4-cloro-2-hidróxi-3-[[[(1R,5S)-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil]fenil)-N'-(2,2-diflúor-1,3-benzodioxol-4-il)uréia;

N-{4-cloro-3-[(1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ilsulfonil]-2-hidroxifenil}-N'-(2-etilfenil)uréia;

30 N-[4-cloro-3-(1,8-diaza-espiro[4.5]dec-8-ilsulfonil)-2-hidroxifenil]-N'-(2-etilfenil)uréia;

N-{4-cloro-3-[(1R,4R)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilsulfonil]-2-hidroxifenil}-N'-(2-etilfenil)uréia;

N-{4-cloro-3-[(1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-ilsulfonil]-2-hidroxifenil}-N'-(2-cloro-3-fluorfenil)uréia;

35 N-[(1R,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-6-cloro-3-([[(2-cloro-3-fluorfenil)amino]carbonil]amino)-2-hidróxi-benzeno-sulfonamida;

N-{4-cloro-3-[(1S,5S)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-ilsulfonil]-2-hidroxifenil}-N'-(2-

cloro-3-fluorfenil)uréia;

N-[(1R,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-6-cloro-2-hidróxi-3-[[2-(fenilóxi)fenil]amino]carbonil]amino]benzeno-sulfonamida;

5 N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-cloro-3-[[2-(2-cloro-3-fluorfenil)amino]carbonil]amino]-2-hidroxibenzeno-sulfonamida;

N-(4-cloro-2-hidróxi-3-[[1R,5R)-8-(fenilmetil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il]sulfonil]fenil)-N'-(3-flúor-2-metilfenil)uréia;

N-{4-cloro-3-[(1R,5S)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-ilsulfonil]-2-hidroxifenil}-N'-(2-cloro-3-piridinil)uréia;

10 6-cloro-3-[[3-(3-flúor-2-metilfenil)amino]carbonil]amino]-2-hidróxi-N-[(3-endo)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]benzeno-sulfonamida;

N-(2-cloro-3-fluorfenil)-N'-[4-cloro-2-hidróxi-3-(octaidro-5H-pirrolo[3,2-c]piridin-5-ilsulfonil)fenil]uréia;

15 N-[4-cloro-2-hidróxi-3-(octaidro-5H-pirrolo[3.2-c]piridin-5-ilsulfonil)fenil]-N'-(3-flúor-2-metilfenil)uréia;

N-[4-cloro-2-hidróxi-3-(octaidro-5H-pirrolo[3.2-c]piridin-5-ilsulfonil)fenil]-N'-(2-cloro-3-piridinil)uréia;

N-(4-cloro-3-[(1S,4S)-5-(ciclopropilmetil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]sulfonil)-2-hidroxifenil)-N'-(2-[(fenilmetil)óxi]fenil)uréia;

20 N-[(3-exo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-6-cloro-3-[[2-(2,2-diflúor-1,3-benzodioxol-4-il)amino]carbonil]amino]-2-hidroxibenzeno-sulfonamida; e

N-[(1R,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-6-cloro-3-[[3-(3-flúor-2-metilfenil)amino]carbonil]amino]-2-hidroxibenzeno-sulfonamida;

ou um sal farmaceuticamente aceitável seu.

25 12. Composto, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste em:

N-{4-cloro-3-[(1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-ilsulfonil]-2-hidroxifenil}-N'-(2-cloro-3-fluorfenil)uréia;

30 N-{4-cloro-3-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilsulfonil]-2-hidroxifenil}-N'-(2-cloro-3-fluorfenil)uréia;

N-(2-cloro-3-fluorfenil)-N'-(4-cloro-2-hidróxi-3-[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]sulfonil]fenil)uréia;

N-{4-cloro-3-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilsulfonil]-2-hidroxifenil}-N'-(2-[(fenilmetil)óxi]fenil)uréia;

35 N-[4-cloro-3-(1,8-diaza-espiro[4.5]dec-8-ilsulfonil)-2-hidroxifenil]-N'-(3-flúor-2-metilfenil)uréia

N-{4-cloro-3-[(1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ilsulfonil]-2-hidroxifenil}-N'-(2-



cloro-3-fluorfenil)uréia;

N-{4-cloro-3-[(1S,4R)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilsulfonil]-2-hidroxifenil}-N'-(2-cloro-3-fluorfenil)uréia;

5 N-[4-cloro-3-(5,6-diidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ilsulfonil)-2-hidroxifenil]-N'-(2-cloro-3-fluorfenil)uréia;

N-[4-cloro-3-(1,8-diaza-espiro[4.5]dec-8-ilsulfonil)-2-hidroxifenil]-N'-(2-cloro-3-fluorfenil)uréia;

N-(2-cloro-3-fluorfenil)-N'-(4-cloro-2-hidróxi-3-[[[(1S,4S)-5-(2-hidroxietil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]sulfonil]fenil]uréia;

10 N-{4-cloro-3-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilsulfonil]-2-hidroxifenil}-N'-[2-(fenilóxi)fenil]uréia;

N-(4-cloro-2-hidróxi-3-[[[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]sulfonil]fenil]-N'-{2-[(fenilmetil)óxi]fenil}uréia;

15 N-(4-cloro-3-[[[(1S,4S)-5-(ciclopropilmetil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]sulfonil]-2-hidroxifenil)-N'-(2-cloro-3-fluorfenil)uréia;

N-(4-cloro-2-hidróxi-3-[[[(1R,5S)-3-(metilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil]fenil]-N'-(3-flúor-2-metilfenil)uréia;

N-(4-cloro-3-[[[(1R,5S)-3-(etilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil]-2-hidroxifenil)-N'-(3-flúor-2-metilfenil)uréia;

20 N-(4-cloro-3-[[[(1R,5S)-3-(ciclopropil-amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil]-2-hidroxifenil)-N'-(2-cloro-3-fluorfenil)uréia;

N-[4-cloro-3-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ilsulfonil)-2-hidroxifenil]-N'-(3-flúor-2-metilfenil)uréia

25 N-(4-cloro-2-hidróxi-3-[[[(1R,5S)-3-(hidroxiimino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil]fenil]-N'-(3-flúor-2-metilfenil)uréia;

N-(4-cloro-3-[[[(1R,5S)-3-(etilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil]-2-hidroxifenil)-N'-(2-cloro-3-fluorfenil)uréia;

N-[4-cloro-3-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ilsulfonil)-2-hidroxifenil]-N'-[2-(fenilóxi)fenil]uréia;

30 N-(3-[[[(1R,5S)-3-(butilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil]-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(2-cloro-3-fluorfenil)uréia; e

N-(4-cloro-2-hidróxi-3-[[[(1R,5S)-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil]fenil)-N'-(3-flúor-2-metilfenil)uréia;

ou um sal seu farmaceuticamente aceitável.

35 13. Composto, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste em:

N-{4-cloro-3-[(1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-ilsulfonil]-2-hidroxifenil}-N'-(2-

cloro-3-fluorfenil}uréia;

N-(4-cloro-3-[[[(1S,4S)-5-(ciclopropilmetil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]sulfonil]-2-hidroxifenil)-N'-(2-cloro-3-fluorfenil)uréia;

5 N-(4-cloro-2-hidróxi-3-[[[(1R,5S)-3-(metilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil]fenil)-N'-(3-flúor-2-metilfenil)uréia;

N-(4-cloro-3-[[[(1R,5S)-3-(etilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil]-2-hidroxifenil)-N'-(3-flúor-2-metilfenil)uréia;

N-(4-cloro-3-[[[(1R,5S)-3-(ciclopropil-amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil]-2-hidroxifenil)-N'-(2-cloro-3-fluorfenil)uréia;

10 N-[4-cloro-3-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ilsulfonil)-2-hidroxifenil]-N'-(3-flúor-2-metilfenil)uréia;

N-(4-cloro-2-hidróxi-3-[[[(1R,5S)-3-(hidroxiimino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil]fenil)-N'-(3-flúor-2-metilfenil)uréia;

15 N-(4-cloro-3-[[[(1R,5S)-3-(etilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil]-2-hidroxifenil)-N'-(2-cloro-3-fluorfenil)uréia;

N-[4-cloro-3-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ilsulfonil)-2-hidroxifenil]-N'-[2-(fenilóxi)fenil]uréia;

N-(3-[[[(1R,5S)-3-(butilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil]-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(2-cloro-3-fluorfenil)uréia; e

20 N-(4-cloro-2-hidróxi-3-[[[(1R,5S)-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil]fenil)-N'-(3-flúor-2-metilfenil)uréia;

ou um sal seu farmacêuticamente aceitável.

25 14. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um composto de acordo com a reivindicação 1 ou 11 e um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável.

15. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para uso como uma substância terapêutica ativa.

30 16. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para uso no tratamento de uma doença mediada por quimiocina, em que a quimiocina se liga a um receptor  $\alpha$  ou  $\beta$  de IL-8 em um mamífero.

17. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para uso no tratamento de uma doença selecionada do grupo que consiste em asma, doença obstrutiva pulmonar crônica, ou síndrome de aflição respiratória de adulto.

35 18. Uso de um composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é na fabricação de um medicamento para uso no tratamento de doença mediada por quimiocina.

19. Uso de um composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 11,

**CARACTERIZADO** pelo fato de que é na fabricação de um medicamento para uso no tratamento de doença mediada por quimiocina, sendo a doença selecionada do grupo que consiste em asma, doença pulmonar obstrutiva, ou aflição respiratória em adultos.

20. Método de tratamento de uma doença mediada por quimiocina, em que a quimiocina se liga a um receptor  $\alpha$  ou  $\beta$  de IL-8 em um mamífero, **CARACTERIZADO** o método pelo fato de que compreende a administração ao mamífero de uma quantidade efetiva de um composto de acordo com a reivindicação 1 ou 11.

21. Método, de acordo com a reivindicação 20, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o mamífero é afligido com uma doença mediada por quimiocina selecionada do grupo que consiste em psoríase, dermatite atópica, osteoartrite, artrite reumatóide, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, síndrome de aflição respiratória em adultos, doença inflamatória do intestino, doença de Crohn, colite ulcerosa, acidente vascular, choque séptico, choque endotóxico, sépsis gram negativa, síndrome de choque tóxico, lesão de reperfusão cardíaca e renal, glomerulonefrite, trombose, reação enxerto contra hospedeiro, doença de Alzheimer, rejeições de aloenxertos, malária, restenose, angiogênese, aterosclerose, osteoporose, gengivite, doenças virais tais como rinovírus ou liberação indesejável de células tronco hematopoiéticas.

22. Método, de acordo com a reivindicação 21, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o mamífero é afligido com asma, doença pulmonar obstrutiva crônica ou aflição respiratória de adultos.

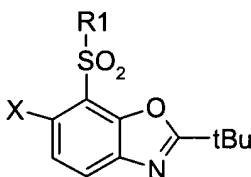
23. Método, de acordo com a reivindicação 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o mamífero é afligido com doença pulmonar obstrutiva crônica.

24. Combinação farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um composto de acordo com a reivindicação 1 ou 11 e um ou mais ingredientes terapêuticos adicionais.

25. Combinação, de acordo com a reivindicação 24, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o ingrediente terapêutico adicional é um antagonista de receptor CXCR3 ou um antagonista de receptor CCR5.

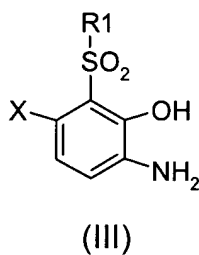
26. Método de síntese de um composto de acordo com a reivindicação 1 ou 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende as etapas:

a) de se hidrolisar um benzoxazol de acordo com a fórmula (II):



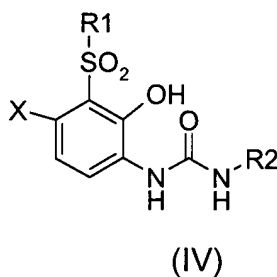
(II)

para formar um aminofenol de acordo com a fórmula (III):



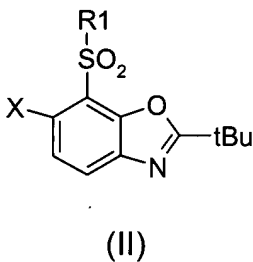
e

b) de se expor o aminofenol a um isocianato ou a um precursor de isocianato para formar um produto final de acordo com a fórmula (IV):

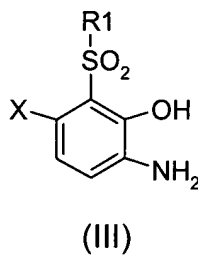


5

27. Intermediário, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é da fórmula (II):



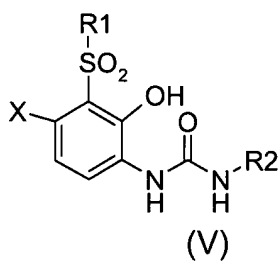
ou (III)



28. Método de síntese de um composto, de acordo com a reivindicação 26, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a fração R1 é protegida por um grupo instável a ácido

que é removido e subsequëntemente reintroduzido.

29. Intermediário, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é da fórmula (V):



RESUMO

"ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE IL-8"

A presente invenção se refere a compostos inéditos e a composições deles, úteis no tratamento de estados mórbidos mediados pela quimiocina, interleucina-8 (IL-8)