



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

(21) **PI0707285-6 A2**

(22) Data de Depósito: 25/01/2007
(43) Data da Publicação: 26/04/2011
(RPI 2103)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 261/08
C07D 271/06
C07D 413/04
A61K 31/42
A61P 37/06

(54) Título: **ISOXAZÓIS REVERSOS**

(30) Prioridade Unionista: 27/01/2006 GB 06 01744.6

(73) Titular(es): Novartis AG

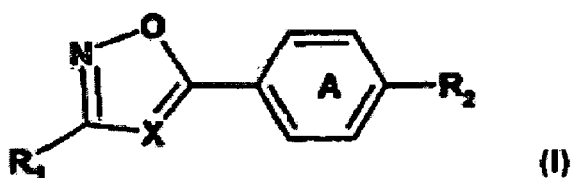
(72) Inventor(es): Frédéric Zecri, Rainer Albert

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007000638 de 25/01/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/085451 de 02/08/2007

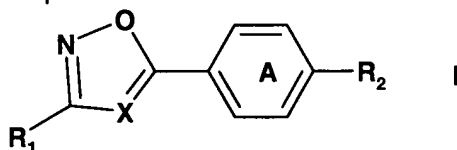
(57) Resumo: ISOXAZÓIS REVERSOS A presente invenção refere-se a compostos policíclicos, processos para sua produção, seu uso como produtos farmacêuticos e a composições farmacêuticas compreendendo-os.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "ISOXAZÓIS REVERSOS".

A presente invenção refere-se a compostos policíclicos, processos para sua produção, seu uso como produtos farmacêuticos e a composições farmacêuticas compreendendo-os.

Mais particularmente a presente invenção refere-se, em um primeiro aspecto, a um composto de fórmula I



em que

X é -N= ou =CH-;

- 10 R_1 é 4-(fenil- C_{1-4} alcóxi)-fenila, 4-fenóxi-fenila ou bifenila substituída em que pelo menos um dos grupos fenila é monossustituído, fenila substituída por um ou mais substituintes ou heteroarila substituída de 5 ou 6 membros; em que os substituintes em cada dos acima são independentes um do outro selecionados de C_{1-8} alquila, halo C_{1-8} alquila, C_{1-8} alcóxi, halo C_{1-8} alcóxi, C_{1-8} alcóxi-- C_{1-8} alcóxi, C_{1-8} alquil- C_{1-8} alcóxi, C_{1-8} alquil-halo C_{1-8} alcóxi, halo C_{1-8} alquil- C_{1-8} alcóxi, halo C_{1-8} alquil-halo C_{1-8} alcóxi, halo C_{1-8} alcóxi-- C_{1-8} alcóxi, C_{1-8} alcóxi--halo C_{1-8} alcóxi, halo C_{1-8} alcóxi--halo C_{1-8} alcóxi, C_{1-8} alcóxi- C_{1-8} alquila, halo C_{1-8} alcóxi- C_{1-8} alquila, C_{1-8} alcóxi- halo C_{1-8} alquila, halo C_{1-8} alcóxi- halo C_{1-8} alquila, C_{2-6} alquenilóxi, C_{2-6} alquinilóxi, C_{3-6} cicloalquila, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-4} alquila, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-4} alcóxi, C_{3-6} cicloalquil-óxi, fenil- C_{1-4} alcóxi e C_{1-4} alcóxi heterocíclico;
- 15 R_2 é C_{1-4} alquila opcionalmente substituída por halogênio, OH, NH_2 , C_{1-4} alcóxi ou C_{1-4} alquilcarbonilóxi; amino; OH; C_{1-4} alcóxi; NH-OH; carbóxi; sulfamoíla; carbamoíla; ou HN-CO- C_{1-4} alquila; ou
- 20 R_2 é R_3 - R_4 -COOH ou R_3 - R_4 -CONH₂ em que R_3 é SO₂-NH, SO₂-N(C_{1-4} alquil), CO-NH, CO-N(C_{1-4} alquil), CH₂-O, NH-CO, ou N(C_{1-4} alquil)CO; e R_4 é C_{1-6} alquileno opcionalmente interrompido por O, S ou C=CH₂ ou C_{3-6} cicloalquileno ou fenileno opcionalmente substituído;

e

Anel A pode ser fenila ou heteroarila, cada qual sendo opcionalmente também substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, C₁₋₄alquila, haloC₁₋₄alquila, C₁₋₄alcóxi, haloC₁₋₄alcóxi ou nitrila; ou

- 5 R₂ é hidrogênio sob a condição de que o Anel A seja 3-piridila; ou um derivado fisiologicamente hidrolisável deste, um sal, hidrato e/ou solvato deste.

- 10 Halogênio pode ser flúor, cloro ou bromo, preferivelmente flúor ou cloro. Alquila ou alcóxi como um grupo ou presente em um grupo pode ser linear ou ramificado. C₁₋₆alquilenos podem ser linear ou ramificados.

- 15 HaloC₁₋₈alquila ou haloC₁₋₈alcóxi como um grupo ou uma porção presente em um grupo pode ser C₁₋₈alquila ou C₁₋₈alcóxi substituído por 1 a 5 halogênios, por exemplo, CF₃ ou CF₃-CH₂-O-. C₁₋₈alquil-haloC₁₋₈alcóxi pode ser haloC₁₋₈alcóxi também substituído por C₁₋₄alquila, por exemplo, na posição 1. O mesmo pode aplicar-se aos outros grupos.

- 20 Quando R₁ é 4-(fenil-C₁₋₄alcóxi)-fenila, 4-fenóxi-fenila ou bifenila substituída, ou uma e/ou ambas as porções fenila podem ser substituídas, por exemplo, mono- ou di-substituídas, por exemplo, por halogênio, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcóxi, haloC₁₋₈alquila, haloC₁₋₈alcóxi ou nitrila. Preferivelmente pelo menos uma porção fenila da bifenila, 4-fenóxi-fenila ou 4-(fenil-C₁₋₄alcóxi)-fenila é monossustituída, por exemplo, como acima indicado. Mais preferivelmente cada porção fenila da bifenila, 4-fenóxi-fenila ou 4-(fenil-C₁₋₄alcóxi)-fenila é monossustituída, por exemplo, como acima indicado, por exemplo, por haloC₁₋₈alquila, e opcionalmente como substituinte na segunda
- 25 porção fenila ou halogênio, C₁₋₄alquila ou C₁₋₄alcóxi ou haloC₁₋₈alquila.

- 30 Quando R₁ é fenila substituída, ele pode ser mono- ou dissustituído. Quando R₁ é fenila monossustituída, o referido substituinte pode preferivelmente ser haloC₁₋₈alquila, em particular estando na posição *meta*, especialmente representando trifluorometila na posição *meta*. Quando R₁ é fenila dissustituída, um substituinte pode preferivelmente ser haloC₁₋₈alquila, em particular trifluorometila, e o segundo substituinte pode ser C₁₋₈alquila, haloC₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi, haloC₁₋₈alcóxi, C₁₋₈alcóxi-C₁₋₈alcóxi,

- C₁₋₈alquil-C₁₋₈alcóxi, C₁₋₈alquil-haloC₁₋₈alcóxi, haloC₁₋₈alquil-C₁₋₈alcóxi, haloC₁₋₈alquil-haloC₁₋₈alcóxi, haloC₁₋₈alcóxi--C₁₋₈alcóxi, C₁₋₈alcóxi--haloC₁₋₈alcóxi, haloC₁₋₈alcóxi--haloC₁₋₈alcóxi, C₁₋₈alcóxi-C₁₋₈alquila, haloC₁₋₈alcóxi-C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi- haloC₁₋₈alquila, haloC₁₋₈alcóxi- haloC₁₋₈alquila,
- 5 C₂₋₆alquenilóxi, C₂₋₆alquinilóxi, C₃₋₆cicloalquila, C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₄alquila, C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₄alcóxi, C₃₋₆cicloalquil-óxi, fenil-C₁₋₄alcóxi ou C₁₋₄alcóxi heterocíclico, preferivelmente C₁₋₈alquila, haloC₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi, haloC₁₋₈alcóxi ou C₃₋₆cicloalquila, mais preferivelmente C₁₋₈alquila, haloC₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi ou C₃₋₆cicloalquila, e em particular C₃₋₆cicloalquila. Quando R₁ é fenila
- 10 dissubstituída o primeiro substituinte está preferivelmente na posição *meta* e o segundo preferivelmente na *para*.

- Exemplos de uma heteroarila de 5 ou 6 membros como R₁ incluem, por exemplo, tienila ou furila. Tienila é preferida. Quando R₁ é heteroarila substituída, ele é mono- ou dissubstituído, preferivelmente dissubstituído.
- 15 O(s) substituinte(s) pode ser, por exemplo, haloC₁₋₈alquila, por exemplo, CF₃, e/ou fenila opcionalmente substituída por halogênio, C₁₋₄alquila ou C₁₋₄alcóxi.

- Quando R₄ é C₃₋₆cicloalquileno ou fenileno opcionalmente substituído, ele pode ser 1,4-fenileno ou C₃₋₆cicloalquileno, por exemplo, cicloexileno, opcionalmente substituído por halogênio.
- 20

- Anel A pode opcionalmente ser também substituído, por exemplo, por halogênio, C₁₋₄alquila, haloC₁₋₄alquila, C₁₋₄alcóxi, haloC₁₋₄alcóxi ou nitrila, preferivelmente por halogênio, C₁₋₄alquila, haloC₁₋₄alquila, C₁₋₄alcóxi, ou haloC₁₋₄alcóxi, mais preferivelmente por halogênio, C₁₋₄alquila, haloC₁₋₄alquila, ou C₁₋₄alcóxi, e especialmente por halogênio, C₁₋₄alquila ou C₁₋₄alcóxi. Quando Anel A é heteroarila, ele pode ser um anel aromático de 6
- 25 membros compreendendo um heteroátomo selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre, por exemplo, piridila, pirimidinila ou pirazinila. Quando Anel A é heteroarila, ele pode ser preferivelmente pirimidinila ou piridila, mais preferivelmente piridila, ainda mais preferivelmente 3-piridila.
- 30

Os seguintes significados são preferidos independentemente, coletivamente ou em qualquer combinação ou subcombinação:

- i) R_1 é bifenila, 4-fenóxi-fenila ou 4-(fenil- C_{1-4} alcóxi)-fenila em que pelo menos um dos grupos fenila transporta um halo C_{1-4} alquila, por exemplo, CF_3 ;
- ii) R_1 é fenila substituída por halo C_{1-4} alquila, por exemplo, CF_3 e opcionalmente por um segundo substituinte como acima indicado:
- iii) R_1 é tienila substituída por halo C_{1-4} alquila, por exemplo, CF_3 , e fenila;
- iv) R_2 é sulfamoíla;
- v) R_2 é R_3-R_4-COOH ; ou $R_3-R_4-CONH_2$; mais preferivelmente $R_3-R_4-CONH_2$;
- vi) R_3 é SO_2-NH ; $SO_2-N(C_{1-4}alquil)$; $NH-CO$; ou $N(C_{1-4}alquil)CO$;
- vii) R_4 é C_{1-6} alquileno opcionalmente interrompido por O;
- viii) R_2 é NH_2 ;
- ix) Anel A é fenila não substituída (isto é, nenhum outro substituinte além de R_2).
- x) Anel A é piridila substituída ou não substituída (isto é, nenhum outro substituinte além de R_2).

Os compostos de fórmula I podem existir na forma livre ou em forma de sal, por exemplo, sais de adição com, por exemplo, ácidos orgânicos ou inorgânicos, por exemplo, ácido hidrolórico ou ácido acético, ou sais obteníveis quando R_2 é ou compreende $COOH$, com uma base, por exemplo, sais de álcali, tal como sódio ou potássio, ou sais de amônio substituídos ou não-substituídos.

Será apreciado que os compostos de fórmula I podem existir em forma de isômeros óticos, racematos ou diastereoisômeros. Por exemplo, R_4 pode compreender um átomo de carbono assimétrico quando R_4 é alquileno ramificado. Deve-se entender que a presente invenção abrange todos os enantiômeros e conformadores e suas misturas. Considerações similares aplicam-se em relação aos materiais de partida exibindo átomos de carbono assimétricos como acima mencionado.

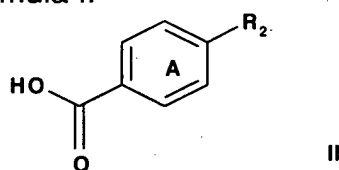
Por um derivado fisiologicamente hidrolisável de um composto de fórmula I entende-se um composto que é hidrolisável sob condições fisiológicas para produzir um composto de fórmula I e um produto secundário

que é por si só fisiologicamente aceitável, por exemplo, um éster que é hidrolisado para produzir um composto de fórmula I e um álcool nos níveis de dosagem desejados.

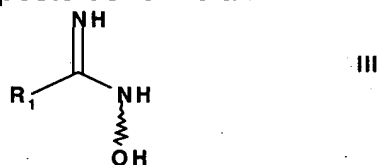
A presente invenção também inclui um processo para a produção de um composto de fórmula I, cujo processo compreende

a) para a produção de um composto de fórmula I em que X é -N= e R₂ é como acima definido,

reagir um composto de fórmula II



em que o anel A e R₂ são como definidos acima, ou um derivado funcional destes, por exemplo, um anidrido, cloreto de acila ou éster ativado com um composto de fórmula III



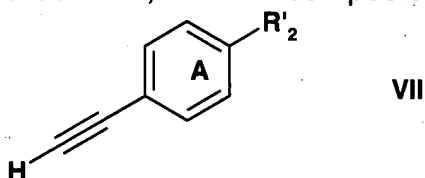
em que R₁ é como definido acima ou um derivado funcional deste; ou

b) para a produção de um composto de fórmula I em que X é CH e R₂ é NH₂

reagir um composto de fórmula VI



em que R₁ é como acima definido, com um composto de fórmula VII



em que Anel A é como definido acima e R'₂ é NH₂; ou

c) converter um composto de fórmula I em outro composto de fórmula I, e recuperar o composto resultante de fórmula I na forma livre ou em forma de um sal, e, onde requerido converter o composto de fórmula I obtido na

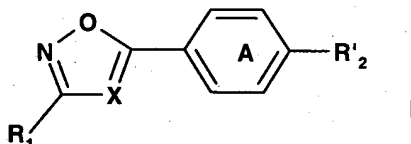
forma livre em forma de sal desejada ou vice-versa.

As etapas de processo a) a c) podem ser realizadas de acordo com os métodos conhecidos na técnica, ou como descrito abaixo nos Exemplos.

5 Exemplos de conversão de um composto de fórmula I em outro composto de fórmula I podem incluir, por exemplo,

- i) Para a produção de um composto de fórmula I em que R_1 é 4-(fenil- C_{1-4} alcóxi)-fenila, 4-fenóxi-fenila ou bifenila substituída em que pelo menos um dos grupos fenila é monossustituído, converter um composto de
10 fórmula I em que R_1 é diferente de 4-(fenil- C_{1-4} alcóxi)-fenila, 4-fenóxi-fenila ou bifenila substituída em que pelo menos um dos grupos fenila é monossustituído, em um composto de fórmula I em que R_1 é 4-(fenil- C_{1-4} alcóxi)-fenila, 4-fenóxi-fenila ou bifenila substituída em que pelo menos um dos grupos fenila é monossustituído.
- 15 ii) Para a produção de um composto de fórmula I em que R_2 é R_3-R_4-COOH , hidrolisar um composto de fórmula I em que o $COOH$ presente em R_2 é em forma de um éster fisiologicamente hidrolisável, por exemplo, um éster de metila.
- 20 iii) Para a produção de um composto de fórmula I em que X é $-N=$ e Y é O e R_2 é

R_3-R_4-COOH em que R_3 é $NH-CO$ ou $N(C_{1-4}alquil)CO$ e R_4 é como acima definido, reagir um composto de fórmula I

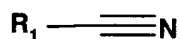


em que R_1 , X , R'_2 e o anel A são como definidos acima, com um agente de acilação.

- 25 iv) Para a produção de um composto de fórmula I em que R_2 é $R_3-R_4-CONH_2$, reagir um composto de fórmula I em que R_2 é R_3-R_4-COOH com um agente de amidação.

O composto de fórmula III usado como material de partida na etapa de processo a) pode ser obtido reagindo-se um composto de fórmula

VIII



VIII

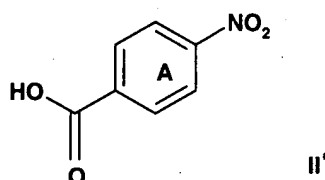
em que R_1 é como acima definido, com hidroxilamina.

O composto de fórmula VI usado como material de partida na etapa de processo b) pode ser produzindo reagindo-se um composto de
5 fórmula IX



em que R_1 é como acima definido, com hidroxilamina.

Um composto de fórmula I em que X é $-\text{N}=\text{}$ e R_2 é NH_2 pode também ser produzido reagindo-se um composto de fórmula III com um
10 composto de fórmula II'

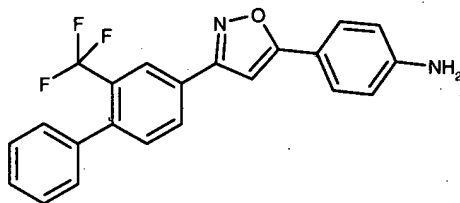


em que o Anel A é como acima definido, ou um derivado funcional deste, por exemplo, um anidrido, cloreto de acila ou éster ativado. O grupo nitro presente no composto resultante pode em seguida ser reduzido, por exemplo, por hidrogenação catalítica.

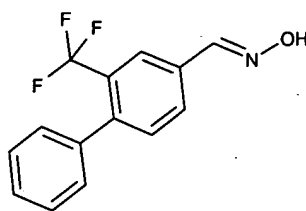
15 À medida em que a produção dos materiais de partida não é particularmente descrita, os compostos são conhecidos ou podem ser preparados analogamente aos métodos conhecidos na técnica ou como descritos a seguir.

Os seguintes Exemplos são ilustrativos de invenção.

20 Exemplo 1: 4-[3-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-isoxazol-5-il]-fenilamina



a) oxima de 2-trifluorometil-bifenil-4-carbaldeído



Etapa a): A uma solução de 4-ciano-2-trifluoroanilina (1 eq) em benzeno é adicionado sob atmosfera inerte n-pentilnitrita (1 eq) a 50°C. Após uma hora ao refluxo um segundo equivalente de n-pentilnitrita é adicionado. Após mais 5 duas horas ao refluxo a mistura reacional é resfriada para temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo escuro é purificado em sílica-gel usando c-hexano → c-hexano/acetato de etila 9/1 como fase móvel (óleo laranja claro).

Etapa b): O composto de etapa a) (1 eq) é dissolvido em ácido fórmico (75%) e Níquel Ra (4 eq) é adicionado. Após 3 horas a 80 °C a mistura reacional é filtrada através de Hyflo Super Cel® e o catalisador/Hyflo é lavado 2 vezes com etanol (com cuidado → inflamável). A solução resultante é concentrada (produção 61%; mistura de éster & ácido) e é usada para etapa c) sem qualquer outra purificação.

15 Etapa c): O composto de etapa b) e hidrocloreto de hidroxilamina (1.25 eq) são dissolvidos em etanol e K₂CO₃ (1.1 eq) é adicionado. Após 18 horas em temperatura ambiente a mistura reacional é concentrada e após adição de água extraída com acetato de etila. A purificação é obtida, após secagem sobre Na₂SO₄ sobre sílica-gel usando c-hexano/acetato de etila 9/1 como 20 fase móvel, produzindo oxima de 2-trifluorometil-bifenil-4-carbaldeído.

ESI-MS (ESI⁺): 266 (M + 1H)⁺

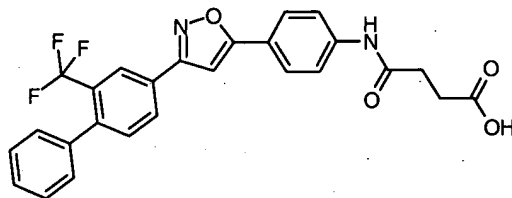
b) 4-[3-(2-Trifluorometil-bifenil-4-il)-isoxazol-5-il]-fenilamina

A uma solução de oxima de 2-trifluorometil-bifenil-4-carbaldeído (1 eq) em CH₂Cl₂ uma solução aquosa a 10% de NaOCl é adicionada a 0°C. 25 Depois disso uma solução de 4-etinilanilina (1.1 eq) é adicionada e em seguida a mistura reacional é agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura reacional é diluída com CH₂Cl₂ e 3 vezes extraída com água. As camadas orgânicas combinadas são secadas Na₂SO₄, filtradas e concentradas. A purificação é obtida, após secagem sobre Na₂SO₄, sobre

sílica-gel usando c-hexano/acetato de etila 9/1 → 7/3 como fase móvel.

ESI-MS (ESI⁺): 381 (M + 1H)⁺

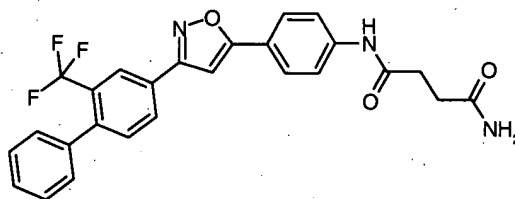
Exemplo 2: ácido N-{4-[3-(2-trifluorometil-bifenil-5-il)-isoxazol-3-il]-fenil}-sucinâmico



- 5 O composto (1 eq) de Exemplo 1 é dissolvido em CH₂Cl₂ e 4-metilmorfolina (2 eq) e anidrido succínico (2 eq) são adicionados. Após 16 horas em temperatura ambiente produto título puro é obtido após filtragem (sólido branco).

ESI-MS (ESI⁺): 481 (M + 1H)⁺

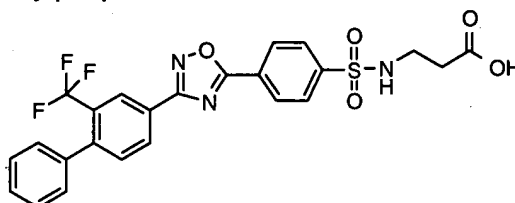
- 10 Exemplo 3: N-{4-[3-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-isoxazol-5-il]-fenil}-sucinamida



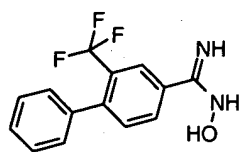
- O composto de Exemplo 2 é dissolvido em DMF e subsequentemente hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC.HCl; 1,5 eq), hidroxibenzotriazol (HOBt; 1.3 eq), NH₄OH 25% em água (1.2 eq) e diisopropiletilamina (1,5 eq) são adicionados. Após 16 horas em temperatura ambiente a mistura reacional é concentrada e purificada em sílica-gel (CH₂Cl₂/metanol 95/5 → CH₂Cl₂/purificada em sílica-gel/ácido acético 50% 90/10/0.125 como fase móvel) resultando no composto título puro.

ESI-MS (ESI⁺): 480 (M + 1H)⁺

- 20 Exemplo 4: ácido 3-{4-[3-(2-Trifluorometil-bifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-benzeno-sulfonilamino}-propionico



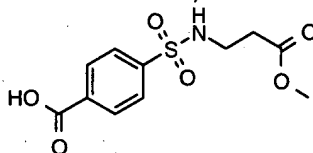
a) N-hidróxi-2-trifluorometil-bifenil-4-carboxamidina



Etapa a): A uma solução de 4-ciano-2-trifluoroanilina (1 eq) em benzeno é adicionado sob atmosfera inerte n-pentilnitrito (1 eq) a 50°C. Após uma hora ao refluxo um segundo equivalente de n-pentilnitrito é adicionado. Após mais duas horas ao refluxo a mistura reacional é resfriada para temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo escuro é purificado em sílica-gel usando c-hexano → c-hexano/acetato de etila 9/1 como fase móvel (óleo laranja claro).

Etapa b): O composto de etapa a) é dissolvido em THF e hidroxilamina (50% em água; 10 eq) é adicionado gota a gota a -10°C. Após 16 horas em temperatura ambiente a mistura reacional é diluída com água e extraída com acetato de etila. Após secagem da fase orgânica com Na₂SO₄ a purificação é obtida em sílica-gel com c-hexano/acetato de etila 75/25 como fase móvel.

b) ácido 4-(2-Metoxycarbonil-etilsulfamoil)-benzóico



É obtido reagindo-se ácido 4-clorosulfonil-benzóico (1 eq) com H-βAla-OMe x HCl em CH₂Cl₂ usando diisopropiletilamina (2 eq) como base. Após 30 minutos em temperatura ambiente a mistura reacional é extraída com água e a camada orgânica é secada sobre Na₂SO₄. A remoção do solvente fornece o composto título.

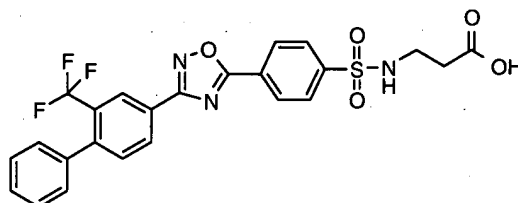
c) éster metílico de ácido 3-{4-[3-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-benzenossulfonilamino}-propiónico

Ácido 4-(2-metoxycarbonil-etilsulfamoil)-benzóico (1 eq) é dissolvido em DMF e EDC.HCl (1.3 eq) e HOBT (1.1 eq) são adicionados. Após 30 minutos em temperatura ambiente N-hidróxi-2-trifluorometil-bifenil-4-carboxamidina (1 eq) é adicionada e a mistura reacional é mantida a 90°C durante 16 horas. Após remoção do solvente o resíduo é dissolvido em acetato de etila e extraído com solução de NaHCO₃ saturada. O composto título

é obtido após secagem da fase orgânica sobre Na_2SO_4 em sílica-gel usando c-hexano/acetato de etila/ CH_2Cl_2 8/2/1 como fase móvel.

ESI-MS (ESI^-): 530 ($\text{M} - 1\text{H}$)⁻

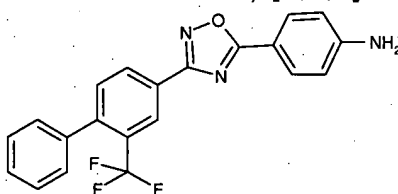
- d) ácido 3-{4-[3-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-benzeno-sulfonilamino}-propiónico



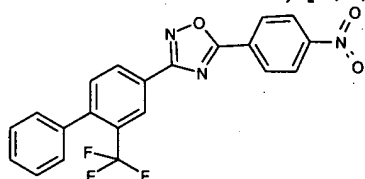
- LiOH (2 eq) é dissolvido em metanol/água (1/1) e o éster (1 eq) é adicionado. Após 4 horas a 50°C metanol é removido sob pressão reduzida, o pH é ajustado para ~3 com 1N de HCl e a mistura reacional é 3 vezes extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas são secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas, concentradas e o composto título é obtido como um pó branco após remoção do solvente.

ESI-MS (ESI^-): 516 ($\text{M} - 1\text{H}$)⁻

Exemplo 5: 4-[3-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-fenilamina



- a) 5-(4-nitro-fenil)-3-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol



- É obtido como um pó branco usando ácido 4-nitrobenzóico em vez de ácido 4-(2-metoxicarbonil-etilsulfamoil)-benzóico no procedimento de Exemplo 1 - etapa c).

ESI-MS (ESI^+): 412 ($\text{M} + 1\text{H}$)⁺

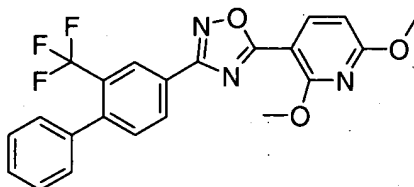
- b) O composto de etapa a) é dissolvido em metanol/acetato de etila 1/1 e hidrogenado em temperatura ambiente sob pressão normal durante 16 horas com 10% de Pd/C como catalisador. Após filtragem através de Hyflo Super

Cel[®] a mistura reacional é concentrada e purificada em sílica-gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{metanol } 95/5$ como fase móvel), produzindo o composto título.

ESI-MS (ESI^+): 382 ($\text{M} + 1\text{H}$)⁺

Exemplo 6: 2,6-dimetóxi-3-[3-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-

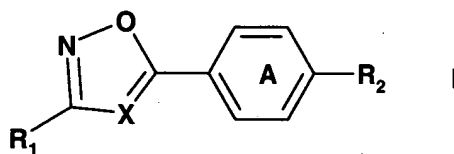
5 il]-piridina



Ácido 2,6-dimetóxi-nicotínico (1 eq) é dissolvido em dioxano e EDC.HCl (1.3 eq) e HOBt (1.1 eq) são adicionados. Após 30 minutos em temperatura ambiente N-hidróxi-2-trifluorometil-bifenil-4-carboxamidina (1 eq) é adicionada e a mistura reacional é mantida a 90° graus Celsius durante 16 horas. Após remoção do solvente o resíduo é dissolvido em acetato de etila e extraído com solução de NaHCO_3 saturada. O composto título é obtido após secagem da fase orgânica sobre Na_2SO_4 em sílica-gel usando c-hexano/acetato de etila $100 \rightarrow 70/30$ como fase móvel.

ESI-MS (ESI^-): 426 ($\text{M} - 1\text{H}$)⁻

Seguindo-se os procedimentos como descrito nos Exemplos anteriores e usando os materiais de partida apropriados, os compostos de fórmula I



em que X, R_1 , R_2 e Anel A são como definidos na Tabela 1 abaixo, são obtidos.

TABELA 1

Ex	R_1	X	R_2	Anel A	ESI+ MS:
7	2- CF_3 -4-bifenilil	CH	$\text{HN-CO-CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-COOH}$	fenil	509 ($\text{M}+1\text{H}$) ⁺
8	2- CF_3 -4-bifenilil	CH	$\text{HN-CO-CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-CONH}_2$	fenil	508 ($\text{M}+1\text{H}$) ⁺

Ex	R ₁	X	R ₂	Anel A	ESI+ MS:
9	3-CF ₃ -4-cicloexil-fenil	CH	NH ₂	fenil	387 (M+1H) ⁺
10	3-CF ₃ -4-cicloexil-fenil	CH	HN-CO-CH ₂ -CH ₂ -COOH	fenil	487 (M+1H) ⁺
11	3-CF ₃ -4-cicloexil-fenil	CH	HN-CO-CH ₂ -CH ₂ -CONH ₂	fenil	486 (M+1H) ⁺
12	2-CF ₃ -4-bifenilil	N	SO ₂ -NH-CH ₂ -CH ₂ -CONH ₂	fenil	515 (M-1H) ⁻
13	2-CF ₃ -4-bifenilil	N	SO ₂ -NH ₂	fenil	444 (M-1H) ⁻
14	2-CF ₃ -4-bifenilil	N	OH	fenil	383 (M-1H) ⁻
15	2-CF ₃ -4-bifenilil	N	OH	3-CF ₃ -fenil	451 (M-1H) ⁻
16	2-CF ₃ -4-bifenilil	N	HN-CO-CH ₂ -CH ₂ -COOH	fenil	480 (M-1H) ⁻
17	2-CF ₃ -4-bifenilil BHT482	N	HN-CO-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -COOH	fenil	508 (M-1H) ⁻
18	2-CF ₃ -4-bifenilil	N	HN-CO-CH ₂ -CH ₂ -CONH ₂	fenil	479 (M-1H) ⁻
19	2-CF ₃ -4-bifenilil	N	HN-CO-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -CONH ₂	fenil	507 (M-1H) ⁻
20	3-CF ₃ -4-cicloexil-fenil	N	NH ₂	fenil	388 (M+1H) ⁺
21	3-CF ₃ -4-cicloexil-fenila	N	HN-CO-CH ₂ -CH ₂ -COOH	fenil	488 (M+1H) ⁺
22	3-CF ₃ -4-cicloexil-fenil	N	HN-CO-CH ₂ -CH ₂ -CONH ₂	fenil	487 (M+1H) ⁺
23	2-CF ₃ -4-bifenilil	N	H	3-piridila	368 (M+1H) ⁺
24	2-CF ₃ -4-bifenilil	N	NH ₂	3-piridila	383 (M+1H) ⁺

Ex	R ₁	X	R ₂	Anel A	ESI+ MS:
25	2-CF ₃ -4-bifenilil	N	OH	3-piridila	384 (M+1H) ⁺
26	2-CF ₃ -4-bifenilil	N	NH-OH	3-piridila	399(M+1H) ⁺
27	2-CF ₃ -4-bifenilil	N	HN-CO-CH ₂ -CH ₂ -COOH	3-piridila	483 (M+1H) ⁺
28	2-CF ₃ -4-bifenilil	N	COOH	3-piridila	412 (M+1H) ⁺
29	3-CF ₃ -4-cicloexil-fenil	N	COOH	3-piridila	418 (M+1H) ⁺
30	2-CF ₃ -4-bifenilil	N	COOH	2-piridila	412 (M+1H) ⁺
31	2-CF ₃ -4-bifenilil	N	CH ₂ -NH ₂	fenil	396 (M+1H) ⁺

Os compostos de fórmula I na forma livre ou em forma de sal farmaceuticamente aceitável, exibem propriedades farmacológicas valiosas, por exemplo, como agonistas de receptor de S1P1, por exemplo, como indicado em testes *in vitro* e *in vitro* e são, portanto, indicados para terapia.

5 A. In vitro

Os compostos de fórmula I têm afinidade de ligação a receptores de S1P humano individual como determinado nos seguintes ensaios:

A. In vitro: ensaio de ativação de GPCR avaliando a ligação de GTP [γ -³⁵S] à membranas preparadas a partir de células CHO expressando receptores de EDG humano

10 Ensaio de ligação de S1P₁ (EDG-1) GTP [γ -³⁵S]: Membranas homogeneizadas são preparadas a partir de clones de célula CHO estavelmente expressando um rótulo c-myc N-terminal de EDG-1 humano. As células foram desenvolvidas em suspensão em dois frascos cilindros de 850 cm²

15 durante três ou quatro dias antes da colheita. As células são centrifugadas, lavadas uma vez com PBS frio, e ressuspensas em ≤20 ml de Tampão A (20 mM de HEPES, pH 7,4, 10 mM de EDTA, coquetel inibidor de protease completo livre de EDTA [1 comprimido/25 ml]). A suspensão celular é homogeneizada sob gelo usando um homogeneizador Polytron a 30.00 rpm em

três intervalos de 5 segundos cada. O homogeneizado é primeiro centrifugado a 2000 rpm em uma centrífuga de tampo de mesa, em baixa velocidade durante 10 minutos. O sobrenadante, após passar através de um coador celular, é em seguida re-centrifugado a 50,000 x g durante 25 minutos a 4°C.

- 5 O pélete é ressuspensão em tampão B (15% de glicerol, 20 mM de HEPES, pH 7,4, 0,1 mM de EDTA, coquetel de inibidor de protease completo livre de EDTA [1 comprimido/10 ml]). A concentração de proteína da preparação é determinada usando o *kit* de Ensaio de Proteína BCA (Pierce) usando BSA como padrão. As membranas são aliquotadas e mantidas congeladas a -80°C.

- Soluções de compostos teste variando de 10 mM a 0,01 nM são preparadas em DMSO. S1P é diluído em 4% de solução de BSA como controles positivos. A quantidade desejada de preparação de membrana é diluída com tampão de ensaio gelado (20 mM HEPES, pH 7,4, 100 mM de NaCl, 10 mM de $MgCl_2$, 0,1% de BSA livre de ácido graxo, 5 de μM GDP) e cavidade vortexada. 2 μl ou menos de composto são distribuídos em cada cavidade de uma placa de ensaio de poliestireno de 96 cavidades de fundo redondo, seguido por adição de 100 μl de membranas diluídas (3-10 μg /cavidade) e mantida sob gelo até a adição de GTP- γ -S. [^{35}S]-GTP- γ -S quente ser diluída 1:1000 (volume/volume) com tampão de ensaio frio e 100 μl são adicionados em cada cavidade. A reação é realizada em temperatura ambiente durante 90 minutos antes das membranas serem colhidas em placa de filtro Perkin-Elmer Unifilter[®] GF/B-96 usando uma Colhedora Packard Filtermate. Após diversas lavagens com tampão (20 mM HEPES, pH 7,4, 100 mM NaCl, 10 mM $MgCl_2$), e um enxágüe com 95% de etanol, o filtro é secado em forno a 37°C durante 30 minutos. MicroScint-20 é adicionado e a placa selada por contagem de cintilação em TopCount. Os valores de EC_{50} são obtidos ajustando-se as curvas de ligação de GTP [γ - ^{35}S] (dados crus) com o instrumento de ajuste de curva de resposta de dose GraphPad Prism.
- 30 Seis ou doze diferentes concentrações são usadas para gerar uma curva de resposta de concentração (usando três pontos de dados por concentração).

Ensaio de ligação de S1P 3, 4, -5 e -6 GTP [γ - ^{35}S] são realiza-

dos de uma maneira comparável ao ensaio de ligação de S1P1 GTP [$\square$ - ^{35}S] usando membranas de células CHO estavelmente expressando receptores não-rotulados ou rotulados de c-myc de terminal C. Para cada preparação de membrana, experimentos de titulação são primeiro realizados com controle de SP1 para determinar a quantidade otimizada de membranas a serem adicionadas por cavidade de ensaio.

Os Compostos de fórmula I são testados de acordo com o ensaio acima e observou-se exibirem seletividade para o receptor de S1P1. Por exemplo, Compostos de Exemplos 4, 13 e 21 têm um $\text{EC}_{50} < 1 \mu\text{M}$ no ensaio acima e são, por exemplo, pelo menos 20 vezes seletivo para S1P1 comparado a S1P3, e, por exemplo, pelo menos 20 vezes seletivo para S1P1 comparado a S1P5.

B. In vitro: ensaio de fluxo de cálcio FLIPR

Os compostos da invenção são testados quanto à atividade agonista em S1P1, S1P3, S1P5, e S1P6 com um ensaio de fluxo de cálcio FLIPR. Brevemente, células CHO expressando um receptor de S1P são mantidas em meio F-12K (ATCC), contendo 5% de FBS, com 500 $\mu\text{g/ml}$ de G418. Antes do ensaio, as células são colocadas em placas de fundo transparente claro 384 na densidade de 10,000 células/cavidade/25 μl no meio de F-12K contendo 1% de FBS. Ao segundo dia, as células são lavadas três vezes (25 μl /cada) com tampão de lavagem. Cerca de 25 μl de tintura são adicionados à cada cavidade e incubados durante 1 hora a 37°C e 5% CO_2 . As células são em seguida lavadas quatro vezes com tampão de lavagem (25 μl /cada). O fluxo de cálcio é ensaiado após adicionar 25 μl de solução SEW2871 (publicado por Rosen e outro, usado como referência) à cada cavidade de células. O mesmo ensaio é realizado com células expressando cada dos diferentes receptores de S1P. A titulação no ensaio de fluxo de cálcio de FLIPR é registrada durante um intervalo de 3 minutos, e quantificada como resposta de percentagem de altura de pico máximo com relação à ativação de S1P-1. Os compostos da invenção são ativos neste ensaio em uma concentração de 10^{-12} e $3 \cdot 10^{-5}$ nM.

C. In vivo: ensaios de medição para avaliação do vazamento de linfócito

sangüíneo

Medição de Linfócitos Circulantes: Compostos a serem testados são dissolvidos em DMSO/PEG200 e também diluídos com água desionizada. Aos ratos (linhagem Lewis, fêmeas, 6-12 semanas de idade) é administrado 1 mg/kg de composto a ser testado em 4 ml/kg de veículo (max. 2% de DMSO/max. 2% de PEG200/água) por meio de aplicação por via oral. DMSO/PEG200/água e FTY720 (0,3 mg/kg) são incluídos como controles negativos e positivos, respectivamente.

Sangue é coletado da veia sublingual 2, 6, 24 e 48 horas após administração sob curta anestesia de isoflurano. Amostras de sangue inteiro são submetidas à análise de hematologia. Contas de linfócito periférico são determinadas usando um analisador automatizado. Subpopulações de linfócitos sangüíneos periféricos são manchadas por anticorpos específicos conjugados com fluorocromo e analisadas usando um separador celular ativado por fluorescência (Facsclibur). Dois ratos são usados para avaliar a atividade de vazamento de linfócito década composto analisado. O resultado é um ED₅₀, que é definido como a dose eficaz requerida para exibir 50 % de vazamento de linfócito sangüíneo. Compostos de fórmula I são testados de acordo com o ensaio acima e têm um ED₅₀ de menos do que 10 mg/kg.

Os compostos de fórmula I são, portanto, úteis no tratamento e/ou prevenção de doenças ou distúrbios mediados por interações de linfócitos, por exemplo, em transplante, tal como rejeição aguda ou crônica à célula, tecido ou órgão alo- ou xenoenxertos ou função de enxerto retardada, doença do enxerto versus hospedeiro, doenças autoimunes, por exemplo, artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, tireóide de hashimoto, esclerose múltipla, miastenia grave, diabetes tipo I ou II e os distúrbios associados com estas, vasculite, anemia perniciosa, síndrome de Sjogren, uveíte, psoríase, oftamopatias graves, alopecia em áreas e outros, doenças alérgicas, por exemplo, asma alérgica, dermatite atópica, conjuntivite/rinite alérgica, dermatite de contato alérgico, doenças inflamatórias opcionalmente com reações aberrante subjacentes, por exemplo, doença inflamatória do intestino, doença de Crohn ou colite ulcerativa, asma intrínseca, lesão pulmonar infla-

matória, lesão do fígado inflamatória, lesão glomerular inflamatória, aterosclerose, osteoartrite, dermatite de contato irritante e outras dermatites eczematosas, dermatite seborréica, manifestações cutâneas de distúrbios imunologicamente mediados, doença ocular inflamatória, ceratoconjuntivite, miocardite ou hepatite, dano de isquemia /reperusão, por exemplo, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência renal ou choque hemorrágico, choque traumático, câncer, por exemplo, câncer de mama, linfomas de célula T ou leucemias de célula T, doenças infecciosas, por exemplo, choque tóxico (por exemplo, induzido por superantígenos), choque séptico, síndrome de angústia respiratória de adulto ou infecções virais, por exemplo, AIDS, hepatite virais, infecção bacteriana crônica ou demência senil. Exemplos de transplantes de célula, tecido ou órgão sólido incluem, por exemplo, ilhotas pancreáticas, células tronco, medula óssea, tecido corneano, tecido neuronal, coração, pulmão, coração-pulmão combinados, rim, fígado, intestino, pâncreas, traquéia ou esôfago. Para os usos acima a dosagem requerida variará, evidente, dependendo do modo de administração, a condição particular a ser tratada e o efeito desejado.

Em geral, resultados satisfatórios são indicados a serem obtidos sistemicamente e dosagens diárias de cerca de 0,03 a 5,0 mg/kg por peso corporal. Uma dosagem diária indicada no mamífero maior, por exemplo, seres humanos, está na faixa de cerca de 0,5 mg a cerca de 500 mg, convenientemente administrada, por exemplo, em doses divididas até quatro vezes ou em forma retardada. Formas de dosagem unitária para administração oral compreendem aproximadamente 0,1 a 50 mg de ingrediente ativo.

Os compostos de fórmula I podem ser administrados por qualquer rotina convencional, em particular entericamente, por exemplo, oralmente, por exemplo, na forma de comprimidos ou cápsulas, ou parenteralmente, por exemplo, na forma de suspensões ou soluções injetáveis, topicamente, por exemplo, na forma de loções, géis, ungüentos ou cremes, ou em uma forma nasal ou um supositório. Composições farmacêuticas compreendendo um composto de fórmula I na forma livre ou em forma de sal farmaceuticamente aceitável em associação com pelo menos um diluente ou

veículo farmaceuticamente aceitável podem ser fabricadas de maneira convencional misturando-se com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

- 5 Os compostos de fórmula I podem ser administrados na forma livre ou em forma de sal farmaceuticamente aceitável, por exemplo, como acima indicado. Tais sais podem ser preparados de maneira convencional e exibem a mesma ordem de atividade como os compostos livres.

De acordo com o precedente a presente invenção também fornece :

- 10 1.1 Um método para prevenir ou tratar distúrbios ou doenças mediados por linfócitos, por exemplo, tais como acima indicado, em um indivíduo em necessidade de tal tratamento, cujo método compreende administrar ao referido indivíduo uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I ou um sal farmaceuticamente eficaz deste;
- 15 1.2 Um método para prevenir ou tratar rejeição a transplante aguda ou crônica ou doenças inflamatórias ou autoimunes mediadas por célula T, por exemplo, como acima indicado, em um indivíduo em necessidade de tal tratamento, cujo método compreende administrar ao referido indivíduo uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I ou um sal
- 20 farmaceuticamente eficaz deste;
2. Um composto de fórmula I, na forma livre ou em uma forma de sal farmaceuticamente aceitável para uso como um produto farmacêutico, por exemplo, em qualquer um dos métodos como indicado sob 1.1 ou 1.2 acima.
- 25 3. Uma composição farmacêutica, por exemplo, para uso em qualquer um dos métodos como em 1.1 ou 1.2 acima compreendendo um composto de fórmula I na forma livre ou forma de sal farmaceuticamente aceitável em associação com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável, portanto.
- 30 4. Um composto de fórmula I ou um sal farmaceuticamente eficaz deste para uso na preparação de uma composição farmacêutica para uso em qualquer um dos métodos como em 1.1 ou 1.2 aci-

ma.

Os compostos de fórmula I podem ser administrados como o único ingrediente ativo ou em conjunção com, por exemplo, como um adjuvante para, outros fármacos, por exemplo, agentes imunossuppressores ou imunomoduladores ou outros agentes antiinflamatórios, por exemplo, para o tratamento ou prevenção de rejeição aguda ou crônica a alo- ou xenoenxerto ou distúrbios inflamatórios ou autoimunes, ou um agente quimoterapêutico, por exemplo, um agente antiproliferativo celular maligno. Por exemplo, os compostos de fórmula I podem ser usados em combinação com um inibidor de calcineurina, por exemplo, ciclosporina A ou FK 506; um inibidor de mTOR, por exemplo, rapamicina, 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina, CCI779, ABT578, AP23573, AP23464, AP23675, AP23841, TAFA-93, biolimus-7 ou biolimus-9; uma ascomicina tendo propriedades imunossuppressoras, por exemplo, ABT-281, ASM981, etc.; corticosteróides; ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexato; leflunomida; mizoribina; sal ou ácido micofenólico; mofetila de micofenolato; 15-deoxispergualina ou um derivado, análogo ou homólogo imunossupressor destes; um inibidor de PKC, por exemplo, como descrito no WO 02/38561 ou WO 03/82859, por exemplo, o composto de Exemplo 56 ou 70; um inibidor de cinase JAK3, por exemplo, α -ciano-(3,4-diidroxi)-N-benzilcinamamida de N-benzil-3,4-diidroxi-benzilideno-cianoacetamida (Tyrophostin AG 490), prodigiosina 25-C (PNU156804), [4-(4'-hidroxifenil)-amino-6,7-dimetoxiquinazolina] (WHI-P131), [4-(3'-bromo-4'-hidroxifenil)-amino-6,7-dimetoxiquinazolina] (WHI-P154), [4-(3',5'-dibromo-4'-hidroxifenil)-amino-6,7-dimetoxiquinazolina] WHI-P97, KRX-211, 3-((3R,4R)-4-metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il)-3-oxo-propionitrila, na forma livre ou em uma forma de sal farmaceuticamente aceitável, por exemplo, mono-citrato (também chamado CP-690,550), ou um composto como descrito no WO 04/052359 ou WO 05/066156; anticorpos monoclonais imunossuppressores, por exemplo, anticorpos monoclonais a receptores de leucócito, por exemplo, MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD25, CD28, CD40, CD45, CD52, CD58, CD80, CD86 ou seus ligandos; outros composto imunomodulatórios, por exemplo, uma molécula de ligação recombinante tendo pelo me-

nos uma porção do domínio extracelular de CTLA4 ou uma mutante desta, por exemplo, pelo menos uma porção extracelular de CTLA4 ou uma mutante desta ligada a uma seqüência de proteína não CTLA4, por exemplo, CTLA4Ig (por exemplo, designada ATCC 68629) ou uma mutante desta, por exemplo, LEA29Y; inibidores de molécula de adesão, por exemplo, antagonistas de LFA-1, antagonistas de ICAM-1 ou -3, antagonistas de VCAM-4 ou antagonistas de VLA-4; ou um agente quimoterapêutico, por exemplo, paclitaxel, gencitabina, cisplatino, doxorubicina ou 5-fluorouracila; ou um agente anti-infeccioso.

10 Onde os compostos de fórmula I são administrados em conjunção com outros imunossuppressores/imunomodulatórios, anti-inflamatórios. Terapia quimoterapêutica ou anti-infecciosa, as dosagens dos compostos imunossuppressores, imunomodulatórios, quimoterapêuticos ou anti-infecciosos co-administrados variarão, evidentemente, dependendo do tipo de co-fármaco empregado, por exemplo, se ele é um inibidor de calcineurina ou
15 um esteróide, do fármaco específico empregado, da condição que está sendo tratada e assim por diante. De acordo com o precedente a presente invenção fornece ainda em outro aspecto:

20 5. Um método como definido acima compreendendo a co-administração, por exemplo, concomitantemente ou em seqüência, de uma quantidade não tóxica terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula I e pelo menos uma segunda substância de fármaco, por exemplo, um fármaco imunossupressor, imunomodulatório, anti-inflamatório ou quimoterapêutico, por exemplo, como acima indicado.

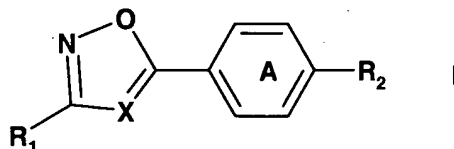
25 6. Uma combinação farmacêutica, por exemplo, um *kit*, compreendendo a) um primeiro agente que é um composto de fórmula I as como descrito aqui, na forma livre ou em forma de sal farmacêuticamente aceitável, e b) pelo menos um co-agente, por exemplo,
30 um agente imunossupressor, imunomodulatório, anti-inflamatório, quimoterapêutico ou anti-infeccioso. O *kit* pode compreender instruções para sua administração.

Os termos "co-administração" ou "administração combinada" ou similares como utilizados aqui destinam-se abranger administração dos agentes terapêuticos selecionados a um único paciente, e destinam-se incluir regimes de tratamento em que os agentes não são necessariamente administrados pela mesma rotina de administração ou ao mesmo tempo.

O termo "combinação farmacêutica" como usado aqui significa um produto que resulta da mistura ou combinação de mais do que um ingrediente ativo e inclui tanto combinações fixas quanto não fixas dos ingredientes ativos. O termo "combinação fixa" significa que os ingredientes ativos, por exemplo, um composto de fórmula I e um co-agente, são ambos administrados a um paciente simultaneamente na forma de uma dosagem ou entidade única. O termo "combinação não fixa" significa que os ingredientes ativos, por exemplo, um composto de fórmula I e um co-agente, são ambos administrados a um paciente como entidades separadas simultaneamente, concorrentemente ou seqüencialmente com nenhum limite de tempo específico, em que tal administração fornece níveis terapeuticamente eficazes dos 2 compostos no corpo do paciente. O último também aplica-se à terapia de coquetel, por exemplo, a administração de 3 ou mais ingredientes ativos.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula I



em que

r X é -N= ou =CH-;

- 5 R₁ é 4-(fenil-C₁₋₄alcóxi)-fenila, 4-fenóxi-fenila ou bifenila substituída em que pelo menos um dos grupos fenila é monossustituído, fenila substituída por um ou mais substituintes ou heteroarila substituída de 5 ou 6 membros; em que os substituintes nos acima são independentes um do outro selecionados de C₁₋₈alquila, haloC₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi, haloC₁₋₈alcóxi, C₁₋₈alcóxi--C₁₋₈alcóxi, C₁₋₈alquil-C₁₋₈alcóxi, C₁₋₈alquil-haloC₁₋₈alcóxi, haloC₁₋₈alquil-C₁₋₈alcóxi, haloC₁₋₈alquil-haloC₁₋₈alcóxi, haloC₁₋₈alcóxi--C₁₋₈alcóxi, C₁₋₈alcóxi--haloC₁₋₈alcóxi, haloC₁₋₈alcóxi--haloC₁₋₈alcóxi, C₁₋₈alcóxi-C₁₋₈alquila, haloC₁₋₈alcóxi-C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi- haloC₁₋₈alquila, haloC₁₋₈alcóxi- haloC₁₋₈alquila, C₂₋₆alquenilóxi, C₂₋₆alquinilóxi, C₃₋₆cicloalquila, C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₄alquila, C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₄alcóxi, C₃₋₆cicloalquil-óxi, fenil-C₁₋₄alcóxi e C₁₋₄alcóxi heterocíclico;
- 10 R₂ é C₁₋₄ alquila opcionalmente substituída por halogênio, OH, NH₂, C₁₋₄alcóxi ou C₁₋₄alquilcarbonilóxi; amino; OH; C₁₋₄alcóxi; NH-OH; carbóxi; sulfamóila; carbamóila; ou HN-CO-C₁₋₄alquila; ou
- 15 R₂ é R₃-R₄-COOH ou R₃-R₄-CONH₂ em que R₃ é SO₂-NH, SO₂-N(C₁₋₄alquil), CO-NH, CO-N(C₁₋₄alquil), CH₂-O, NH-CO, ou N(C₁₋₄alquil)CO; e R₄ é C₁₋₆alquilenos opcionalmente interrompido por O, S ou C=CH₂ ou C-3-6cicloalquilenos ou fenilenos opcionalmente substituído;
- 20 e
- 25 Anel A pode ser fenila ou heteroarila, cada qual sendo opcionalmente também substituída por halogênio, C₁₋₄alquila, haloC₁₋₄alquila, C₁₋₄alcóxi, haloC₁₋₄alcóxi ou nitrila; ou
- R₂ é hidrogênio sob a condição de que o Anel A seja 3-piridila;
- ou um derivado fisiologicamente hidrolisável deste, um sal, hidrato e/ou sol-

vato do mesmo.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que

X é -N= ou =CH-;

R₁ é bifenilila substituída; ou fenila substituída por um ou mais substituintes

5 ou heteroarila substituída de 5 ou 6 membros;

em que os substituintes nos acima são independentes um do outro selecionados de C₁₋₈alquila, haloC₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi, haloC₁₋₈alcóxi, C₃₋₆cicloalquila, C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₄alquila, C₃₋₆cicloalquil-óxi, fenil-C₁₋₄alcóxi e C₁₋₄alcóxi heterocíclico;

10 R₂ é C₁₋₄ alquila opcionalmente substituída por halogênio, OH, NH₂, C₁₋₄alcóxi ou C₁₋₄alquilcarbonilóxi; amino; OH; C₁₋₄alcóxi; NH-OH; carbóxi; sulfamoíla; carbamoíla; ou HN-CO-C₁₋₄alquila; ou

R₂ é R₃-R₄-COOH ou R₃-R₄-CONH₂ em que R₃ é SO₂-NH, SO₂-N(C₁₋₄alquil), CO-NH, CO-N(C₁₋₄alquil), CH₂-O, NH-CO, ou N(C₁₋₄alquil)CO; e R₄ é C₁₋

15 ₆alquileno opcionalmente interrompido por O, S ou C=CH₂ ou C₃₋₆cicloalquileno ou fenileno opcionalmente substituído;

e

Anel A pode ser fenila ou heteroarila, cada qual sendo opcionalmente também substituída por halogênio, C₁₋₄alquila, haloC₁₋₄alquila, C₁₋₄alcóxi, haloC₁₋

20 ₄alcóxi ou nitrila; ou

R₂ é hidrogênio sob a condição de que o Anel A seja 3-piridila.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que

ou X é -N= ou =CH-;

R₁ é bifenilila substituída; ou fenila substituída por um ou mais substituintes,

25 em que os substituintes nos acima são independentes um do outro selecionados de C₁₋₈alquila, haloC₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi, haloC₁₋₈alcóxi, C₃₋₆cicloalquila, C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₄alquila, e C₃₋₆cicloalquil-óxi;

R₂ é C₁₋₄ alquila opcionalmente substituída por halogênio, OH, NH₂, C₁₋₄alcóxi ou C₁₋₄alquilcarbonilóxi; amino; OH; C₁₋₄alcóxi; NH-OH; carbóxi; sulfamoíla; carbamoíla; ou HN-CO-C₁₋₄alquila; ou

30

R₂ é R₃-R₄-COOH ou R₃-R₄-CONH₂ em que R₃ é SO₂-NH, SO₂-N(C₁₋₄alquil), CO-NH, CO-N(C₁₋₄alquil), CH₂-O, NH-CO, ou N(C₁₋₄alquil)CO; e R₄ é C₁₋

₆alquilenos opcionalmente interrompido por O, S ou C=CH₂ ou C-3-₆cicloalquilenos ou fenilenos opcionalmente substituído; e

Anel A pode ser fenila ou heteroarila, cada qual sendo opcionalmente também substituída por halogênio, C₁₋₄alquila, haloC₁₋₄alquila, C₁₋₄alcóxi, haloC₁₋

5 ₄alcóxi ou nitrila.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que

ou X é -N= ou =CH-;

R₁ é bifenilila substituída; ou fenila substituída por um ou mais substituintes, em que os substituintes acima são independentes um do outro selecionados

10 de C₁₋₈alquila, haloC₁₋₈alquila, e C₃₋₆cicloalquila;

R₂ é C₁₋₄ alquila opcionalmente substituída por halogênio, OH, NH₂, C₁₋₄alcóxi ou C₁₋₄alquilcarbonilóxi; amino; OH; C₁₋₄alcóxi; NH-OH; carbóxi; sulfamoíla; carbamoíla; ou HN-CO-C₁₋₄alquila; ou

R₂ é R₃-R₄-COOH ou R₃-R₄-CONH₂ em que R₃ é SO₂-NH, SO₂-N(C₁₋₄alquil),
15 CO-NH, CO-N(C₁₋₄alquil), CH₂-O, NH-CO, ou N(C₁₋₄alquil)CO; e R₄ é C₁₋₆alquilenos opcionalmente interrompido por O, S ou C=CH₂ ou C-3-₆cicloalquilenos ou fenilenos opcionalmente substituído; e

Anel A pode ser fenila ou heteroarila, cada qual sendo opcionalmente também substituída por halogênio, C₁₋₄alquila, haloC₁₋₄alquila, C₁₋₄alcóxi, haloC₁₋

20 ₄alcóxi ou nitrila.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que

ou X é -N= ou =CH-;

R₁ é bifenilila substituída; ou fenila substituída por um ou mais substituintes, em que os substituintes nos acima são independentes um do outro selecio-

25 nados de C₁₋₈alquila, haloC₁₋₈alquila, e C₃₋₆cicloalquila;

R₂ é C₁₋₄ alquila opcionalmente substituída por halogênio, OH, NH₂, C₁₋₄alcóxi ou C₁₋₄alquilcarbonilóxi; amino; OH; C₁₋₄alcóxi; NH-OH; carbóxi; sulfamoíla; carbamoíla; ou HN-CO-C₁₋₄alquila; ou

R₂ é R₃-R₄-COOH ou R₃-R₄-CONH₂ em que R₃ é SO₂-NH, SO₂-N(C₁₋₄alquil),
30 CO-NH, CO-N(C₁₋₄alquil), CH₂-O, NH-CO, ou N(C₁₋₄alquil)CO; e R₄ é C₁₋₆alquilenos opcionalmente interrompido por O, S ou C=CH₂ ou C-3-₆cicloalquilenos ou fenilenos opcionalmente substituído; e

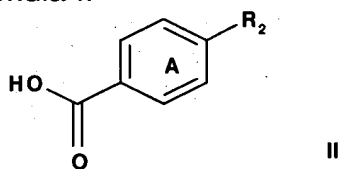
Anel A é fenila, sendo opcionalmente também substituída por halogênio, C₁₋₄alquila, haloC₁₋₄alquila, C₁₋₄alcóxi, haloC₁₋₄alcóxi ou nitrila.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que ou X é -N= ou =CH-;

- 5 R₁ é bifenilila substituída; ou fenila substituída por um ou mais substituintes, em que os substituintes em cada dos acima são independentes um do outro selecionados de C₁₋₈alquila, haloC₁₋₈alquila, e C₃₋₆cicloalquila;
- R₂ é R₃-R₄-COOH ou R₃-R₄-CONH₂ em que R₃ é SO₂-NH, SO₂-N(C₁₋₄alquil), CO-NH, CO-N(C₁₋₄alquil), CH₂-O, NH-CO, ou N(C₁₋₄alquil)CO; e R₄ é C₁₋₆alquilenos opcionalmente interrompido por O, S ou C=CH₂ ou C-3-6cicloalquilenos ou fenilenos opcionalmente substituído; e
- 10 6cicloalquilenos ou fenilenos opcionalmente substituído; e

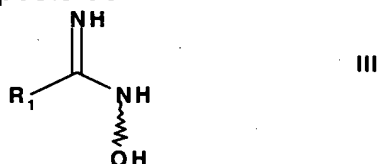
Anel A é fenila, opcionalmente também substituída por halogênio, C₁₋₄alquila, haloC₁₋₄alquila, C₁₋₄alcóxi, haloC₁₋₄alcóxi ou nitrila.

7. Processo para a preparação de um composto de fórmula I,
- 15 que compreende
- (i) para a produção de um composto de fórmula I em que X é -N= e R₂ é como acima definido,
- reagir um composto de fórmula II

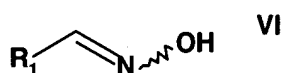


- em que o anel A e R₂ são como definidos acima, ou um derivado funcional do mesmo, por exemplo, um anidrido, cloreto de acila ou éster ativado
- 20

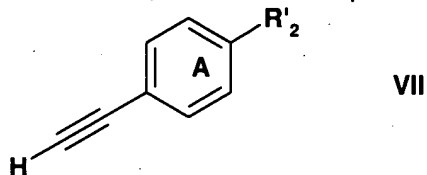
com um composto de fórmula III



- em que R₁ é como definido acima ou um derivado funcional do mesmo; ou
- 25 (ii) para a produção de um composto de fórmula I em que X é CH e R₂ é NH₂ reagir um composto de fórmula VI



em que R_1 é como acima definido, com um composto de fórmula VII



em que o Anel A é como definido acima e R'_2 é NH_2 ; ou

(iii) converter um composto de fórmula I em outro composto de fórmula I,

e recuperar o composto resultante de fórmula I na forma livre ou em forma

5 de sal, e, onde requerido converter o composto de fórmula I obtido na forma livre em forma de sal desejada ou vice-versa.

8. Composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula I na forma livre ou forma de sal farmaceuticamente aceitável em associação com um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável, portanto.

10 9. Combinação farmacêutica, por exemplo, um *kit*, compreendendo a) um primeiro agente que é um composto como definido em qualquer uma das reivindicações precedentes, na forma livre ou em forma de sal farmaceuticamente aceitável, e b) pelo menos um co-agente, por exemplo, um agente imunossupressor, imunomodulatório, antiinflamatório, quimoterapêutico ou antiinfecioso.

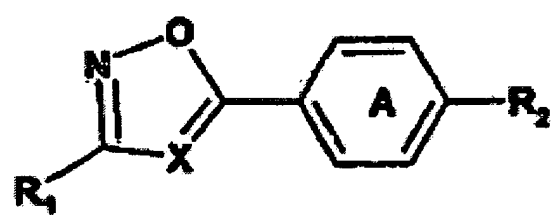
20 10. Uso de uma composição farmacêutica ou composto de como definido em qualquer uma das reivindicações precedentes na fabricação de um medicamento no tratamento e/ou prevenção de doenças ou distúrbios mediados por interações de linfócitos por exemplo, em doenças autoimunes e/ou de transplante.

25 11. Método para prevenir ou tratar distúrbios ou doenças mediados por linfócitos, por exemplo, em doenças autoimunes e/ou de transplante, em um indivíduo em necessidade de tal tratamento, cujo método compreende administrar ao referido indivíduo uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I ou um sal farmaceuticamente eficaz do mesmo.

12. Método para prevenir ou tratar rejeição a transplante aguda ou crônica ou doenças inflamatórias ou autoimunes mediadas por célula T,

em um indivíduo em necessidade de tal tratamento, cujo método compreende administrar ao referido indivíduo uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I ou um sal farmaceuticamente eficaz do mesmo.

- 5 13. Composto de fórmula (I), uma composição farmacêutica ou combinação compreendendo um composto de fórmula (I), um processo para fabricação de um composto de fórmula (I), ou o uso de um composto de fórmula (I), de uma composição farmacêutica ou combinação compreendendo um composto de fórmula (I), substancialmente como definido e/ou descrito anteriormente.



(I)

RESUMO

Patente de Invenção: "ISOXAZÓIS REVERSOS".

A presente invenção refere-se a compostos policíclicos, processos para sua produção, seu uso como produtos farmacêuticos e a composições farmacêuticas compreendendo-os.

5