



(21) BR 112019016248-8 A2



* B R 1 1 2 0 1 9 0 1 6 2 4 8 A 2 *

(22) Data do Depósito: 07/02/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 14/04/2020

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

(54) Título: PIRIDINAS SUBSTITUÍDAS COM HIDROCARBILSSULFONILA E USO DAS MESMAS NO TRATAMENTO DE CÂNCER

(51) Int. Cl.: C07D 213/71; A61K 31/44; C07D 401/12; C07D 405/12; A61P 35/00.

(30) Prioridade Unionista: 05/12/2017 US 62/594,794; 07/02/2017 US 62/455,641.

(71) Depositante(es): OBLIQUE THERAPEUTICS AB.

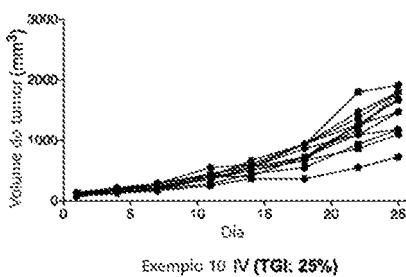
(72) Inventor(es): BENJAMIN PELCMAN; EDGARS SUNA; WILLIAM STAFFORD; MARTINS PRIEDE.

(86) Pedido PCT: PCT GB2018050346 de 07/02/2018

(87) Publicação PCT: WO 2018/146472 de 16/08/2018

(85) Data da Fase Nacional: 06/08/2019

(57) Resumo: Trata-se de compostos de fórmula I (I) ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, em que L, R1, R2, R3 e X têm significados fornecidos na descrição, sendo que tais compostos são úteis no tratamento de cânceres.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para: "PIRIDINAS SUBSTITUÍDAS COM HIDROCARBILSSULFONILA E USO DAS MESMAS NO TRATAMENTO DE CÂNCER"

CAMPO DA INVENÇÃO

[0001] A presente invenção se refere a novos compostos e composições e o uso dos mesmos no tratamento de câncer. Em particular, a invenção se refere a novos compostos, composições e métodos para o tratamento de cânceres através da inibição específica e potente da tiorredoxina redutase com inibição mínima da glutationa redutase.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[0002] A listagem ou discussão de um documento óbvio e anteriormente publicado neste relatório descritivo não deve ser necessariamente tomada como um reconhecimento de que o documento é parte do estado da técnica ou é de conhecimento geral comum.

[0003] Embora a maior compreensão do papel dos oncogenes e o desenvolvimento de novos tratamentos e diagnósticos anticâncer tenham melhorado a expectativa de vida dos pacientes com câncer, ainda há uma grande necessidade médica de encontrar tratamentos mais eficazes e menos tóxicos para o câncer, como o câncer de mama, câncer de cabeça e pescoço, melanoma, glioblastoma, leucemia e câncer de cólon e pulmão.

[0004] É bem conhecido que a produção excessiva de espécies reativas de oxigênio é uma característica comum das células cancerígenas devido ao seu metabolismo distorcido e à sua capacidade de replicação exagerada. As células cancerígenas são capazes de sobreviver à sua produção anormalmente elevada de espécies reativas de oxigênio através da regulação positiva concomitante de mecanismos robustos de defesa antioxidante.

[0005] Os protocolos de radioterapia e quimioterapia competem contra os mecanismos de defesa antioxidante, aumentando ainda mais os níveis de espécies reativas de oxigênio além dos limites adaptados através do direcionamento de múltiplos compartimentos e alvos celulares. Assim, a sensibilização de células cancerígenas à sua produção endógena de espécies reativas de oxigênio pode induzir adicionalmente a morte de células cancerígenas. Em contraste, as células normais têm capacidade reservada para combater o estresse oxidativo. Com isso em mente, foi sugerido que se os níveis de espécies reativas de oxigênio pudessem ser aumentados, ou as defesas celulares contra espécies reativas de oxigênio pudessem ser deliberadamente prejudicadas, esses sistemas podem servir para permitir um possível mecanismo terapêutico de ação para terapia anticâncer (Luo, J., Solimini, N.L. & Elledge, S.J., *Cell*, **136**, 823 (2009); Trachootham, D., Alexandre, J. & Huang, P.,

Nat Rev Drug Discov, 8, 579 (2009)).

[0006] O aumento da tolerância ao estresse oxidativo das células cancerígenas pode ocorrer através da ativação dos dois principais sistemas antioxidantes em humanos e outros mamíferos: os sistemas glutationa e tiorredoxina. A inibição concomitante dos sistemas de glutationa e tiorredoxina foi portanto proposta como um mecanismo para a atividade anticâncer (Harris, IS, et al., *Cancer Cell* **27**, 211 (2015); Mandal, PK, et al., *Cancer Res*, **70**, 9505-9514 (2010); Fath, MA, Ahmad, I.M., Smith, C.J., Spence, J. & Spitz, D.R., *Clin Cancer Res.*, **17**, 6206 (2011)).

[0007] A tiorredoxina redutase citosólica é uma enzima chave para todo o sistema de tiorredoxina citosólica, que por sua vez é responsável por uma cascata de eventos de sinalização e atividades antioxidantes (Arnér, ESJ, *Biochim Biophys Acta*, **1790**, 495 a 526 (2009)). Um alto nível de expressão da tiorredoxina redutase citosólica em vários tipos de câncer se correlaciona com um fenótipo de câncer mais grave, resistência a drogas quimioterápicas e prognóstico desfavorável.

[0008] No entanto, como normal, as células não cancerígenas requerem sistemas de glutationa ou de tiorredoxina para sobrevivência (Arnér, ES & Holmgren, A., *Eur J Biochem*, **267**, 6102 (2000); Lillig, CH, Berndt, C. & Holmgren, A., *Biochim Biophys Acta*, **1780**, 1304 (2008);

Prigge, JR *et al.*, *Free Radi Biol Med*, **52**, 803 (2012)), é difícil ter como alvo terapeuticamente ambos os sistemas antioxidantes sem desencadear toxicidades indesejadas importantes.

[0009] Foi sugerido que vários protocolos quimioterapêuticos para o tratamento anticâncer envolvem a inibição da tiorredoxina redutase citosólica em conjunto com outros componentes da célula (Becker, K. *et al.* *Eur. J. Biochem.*, **267**, 6118 (2000)). Por exemplo, a motexafina gadolinio, comercializada como fármaco radio sensibilizador e inibidor da tiorredoxina redutase, é também um potente inibidor da ribonucleotídeo redutase (Hashemy, SI, Ungerstedt, J. S., Zahedi Avval, F. & Holmgren, A., *J Biol Chem*, **281**, 10691 (2006)). A auranofina, um potente inibidor da tiorredoxina redutase, localiza e danifica concomitantemente as mitocôndrias (Cox, AG, Brown, K.K., Arnér, E.S. & Hampton, MB, *Biochem Pharmacol*, **76**, 1097-1109 (2008); Krishnamurthy, D., *et al.*, *J Med Chem*, **51**, 4790 (2008); Rigobello, MP, Folda, A., Baldoim, M.C., Scutari, G. & Bindoli, A., *Free Radic Res*, **39**, 687 (2005)).

[0010] A estrutura e função da tiorredoxina redutase, os efeitos biológicos associados à sua inibição, tal como no seu potencial como mecanismo para o tratamento de câncer, e os compostos anteriormente divulgados como potenciais inibidores são revistos em Zhang, B. *et al.*,

Expert Opinion on Therapeutic Patents (2016).

[0011] A presente inovação relaciona-se ao desenvolvimento e uso de novos compostos direcionando específica e potencialmente a tiorredoxina redutase citosólica, sem ter como alvo a flavoproteína glutationa redutase intimamente relacionada que suporta a função do sistema de glutationa, como um meio de obter um novo tratamento anticâncer eficiente que mesmo tempo apresenta efeitos colaterais tóxicos limitados.

[0012] Em particular, os inventores descobriram inesperadamente que novos compostos de piridinil sulfona podem alcançar inibição altamente seletiva da tiorredoxina redutase citosólica atuando como inibidores fortemente ligantes (e, em alguns casos, efetivamente irreversíveis) da enzima sem causar inibição significativa da glutationa redutase.

[0013] Especificamente, por inibição potente da tiorredoxina redutase seletivamente sobre a glutationa redutase, as novas piridinil sulfonas têm o potencial de serem eficazes contra formas de câncer com um estado redox disfuncional, com efeitos tóxicos gerais mínimos para as células normais. Tais inibidores podem também ser uma terapia adjuvante adequada a ser usada em conjunto com radioterapias ou outras abordagens quimioterapêuticas. Com base nesses resultados surpreendentes, a presente invenção tem como

objetivo fornecer novos tratamentos para cânceres.

[0014] Certas alquilssulfonil-nitropiridinas foram sintetizadas ou alegadamente disponíveis comercialmente, mas sem uso atribuído a elas, como descrito em: Talik, Z., et al., Prace Naukowe Akademii Ekonomicznej imienia Oskara Langego we Wroclawiu **255**, 137 (1984); Talik, T.; Talik, Z., Pol. J. Chem., **52**, 163 (1978) and Moshchitskii, S. D., et al., Khim. Get. Soedin., 802 (1975).

[0015] O pedido de patente internacional WO 03/093250 reivindica, por exemplo, 6-metóxi-2-(metilssulfonil)-3-nitropiridina como uma intermediária para a síntese de compostos usados em distúrbios relacionados a CNS.

[0016] O pedido de patente europeu EP 220857 reivindica, por exemplo, 6-(isobutilssulfonil)-5-nitropiridin-2-il metanossulfonato e o uso do mesmo como um inseticida, acaricida e nematocida.

[0017] Jamoullle, J.C., et al., Ann. Pharm. Fr. **41**, 61 (1983) descreve determinadas alquilssulfonil-nitropiridinas.

[0018] Determinadas alquilssulfonil-nitropiridinas são mencionadas em Jamoullle, J.C.; Lapierre, C.L., J. Pharm. Belg. **30**; 114 (1975).

[0019] O pedido de Patente US 4456469 e o pedido de patente europeu EP 35893 descrevem determinadas

alquilssulfonil-nitropiridinas como herbicidas.

[0020] O pedido de patente internacional WO 2015/081813 e o pedido de patente chinês CN 105503827, CN 105085483, CN 104987324 e CN 10467221 descrevem compostos úteis no tratamento de câncer, em que determinadas nitropiridinas substituídas com um grupo alquilssulfonila foram usadas como intermediários sintéticos.

[0021] O pedido de patente internacional WO 97/08147 e o pedido de patente alemão DE 19531348 descreve determinadas alquilssulfonilnitropiridinas como fungicidas para uso na agricultura.

[0022] O pedido de patente internacional WO 99/36391 descreve duas benzenossulfonamidas como agentes terapêuticos. Não contêm um anel de piridina com um substituinte nitro.

[0023] O pedido de patente internacional WO 2007/124546 descreve piridinas 3-ciano-4,6-diarilssubstituídas úteis para o tratamento de infecções virais. No entanto, nenhum dos compostos exemplificados contém uma piridina substituída com nitro ligada através de uma porção sulfonila a um grupo alquila opcionalmente substituído.

[0024] O pedido de patente internacional WO 95/29897 descreve determinados inibidores de ATPase (H^+/K^+) e seu uso no tratamento de infecções virais. No entanto, nenhum dos

compostos exemplificados contém uma piridina substituída com nitro ligada através de uma porção sulfonila a um grupo alquila opcionalmente substituído.

[0025] O pedido de patente internacional WO 98/54139 descreve um processo para a preparação de piridinas ligadas a, por exemplo, um grupo propila através de um grupo sulfonila. No entanto, nenhum dos compostos exemplificados contém uma piridina substituída com nitro ligada através de uma porção sulfonila a um grupo alquila opcionalmente substituído.

[0026] Os pedidos de patente internacional WO 99/010320 e WO 99/017777 descrevem determinados compostos e o seu uso no tratamento de condições como o câncer. No entanto, nenhum dos compostos exemplificados contém uma piridina substituída com nitro ligada através de uma porção sulfonila a um grupo alquila opcionalmente substituído.

[0027] O pedido de patente internacional WO 01/064642 descreve determinados compostos e seu uso no tratamento de distúrbios de coagulação. No entanto, nenhum dos compostos exemplificados contém uma piridina substituída com nitro ligada através de uma porção sulfonila a um grupo alquila opcionalmente substituído.

[0028] O pedido de patente chinês CN 102206172 descreve determinados compostos antivirais. No entanto, nenhum dos compostos exemplificados contém uma piridina

substituída com nitro ligada através de uma porção sulfonila a um grupo alquila opcionalmente substituído.

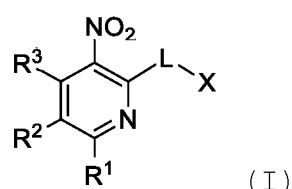
[0029] O pedido de patente internacional WO 2007/076875 descreve compostos que atuam no transporte de serotonina. No entanto, nenhum dos compostos exemplificados contém uma piridina substituída com nitro ligada através de uma porção sulfonila a um grupo alquila opcionalmente substituído.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0030] Verificou-se agora que determinadas piridinas substituídas com nitro ligadas através de uma porção sulfonila a um grupo alquila, alquenila ou alquinila opcionalmente substituído possuem propriedades surpreendentes que tornam tais compostos úteis no tratamento de cânceres.

Compostos da invenção

[0031] Em um primeiro aspecto da invenção, é fornecido um composto de fórmula I



[0032] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

[0033] L representa $-S(O)_n-$;

[0034] n representa 2 ou 1;

[0035] X representa C_{1-12} alquila, C_{2-12} alquenila ou C_{2-12} alquinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de Y;

[0036] R^1 representa halo, $-N(R^{j1})R^{k1}$, $-OR^{l1}$ ou $-SR^{m1}$;

[0037] R^2 e R^3 representam, cada um, independentemente, H, halo, R^{a1} , $-CN$, $-A^{a1}-C(Q^{a1})R^{b1}$, $-A^{b1}-C(Q^{b1})N(R^{c1})R^{d1}$, $-A^{c1}-C(Q^{c1})OR^{e1}$, $-A^{d1}-S(O)pR^{f1}$, $-A^{e1}-S(O)pN(R^{g1})R^{h1}$, $-A^{f1}-S(O)pOR^{i1}$, $-N_3$, $-N(R^{j1})R^{k1}$, $-N(H)CN$, $-NO_2$, $-ONO_2$, $-OR^{l1}$ ou $-SR^{m1}$;

[0038] cada A^{a1} a A^{f1} representa independentemente uma ligação simples, $-N(R^{p1})-$ ou $-O-$;

[0039] cada Q^{a1} a Q^{c1} representa independentemente $=O$, $=S$, $=NR^{n1}$ ou $=N(OR^{o1})$;

[0040] cada R^{a1} e R^{f1} representa, independentemente, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{1a} , heterociclica opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{1b} , arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{1c} ou heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{1d} ;

[0041] cada R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{e1} , R^{g1} , R^{h1} , R^{i1} , R^{j1} , R^{k1} , R^{l1} , R^{m1} , R^{n1} , R^{o1} e R^{p1} representa independentemente H, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila, cada uma

opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{1a} , heterociclica opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{1b} , arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{1c} ou heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{1d} ;

[0042] qualquer um de R^{c1} e R^{d1} , R^{g1} e R^{h1} e/ou R^{j1} e R^{k1} são ligados em conjunto para formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um anel de 3 a 6 membros, que opcionalmente contém um heteroátomo adicional e que é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados dentre G^{1b} , C_{1-3} alquila, C_{2-3} alquenila ou C_{2-3} alquinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais G^{1a} e $=O$;

[0043] cada G^{1a} e G^{1b} representa independentemente halo, $-CN$, $-N(R^{a2})R^{b2}$, $-OR^{c2}$, $-SR^{d2}$ ou $=O$;

[0044] cada R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} e R^{d2} representa independentemente H ou C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor; ou

[0045] R^{a2} e R^{b2} estão ligados em conjunto para formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um anel de 3 a 6 membros, que contém opcionalmente um heteroátomo adicional e que é opcionalmente

substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de flúor e C₁₋₃ alquila, C₂₋₃ alquenila ou C₂₋₃ alquinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor;

[0046] cada Y representa independentemente halo, R^{a3}, -CN, -A^{a2}-C(Q^{a2})R^{b3}, -A^{b2}-C(Q^{b2})N(R^{c3})R^{d3}, -A^{c2}-C(Q^{c2})OR^{e3}, -A^{d2}-S(O)qR^{f3}, -A^{e2}-S(O)qN(R^{g3})R^{h3}, -A^{f2}-S(O)qORⁱ³, -N₃, -N(R^{j3})R^{k3}, -N(H)CN, -NO₂, -ONO₂, -OR^{l3}, -SR^{m3} or =O;

[0047] cada Q^{a2} a Q^{c2} representa independentemente =O, =S, =NRⁿ³ ou =N(OR^{o3});

[0048] cada A^{a2} a A^{f2} representa independentemente uma ligação simples, -N(R^{p3})- ou -O-;

[0049] cada R^{a3} representa independentemente heterociclica opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{2b}, arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{2c} ou heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{2d};

[0050] cada R^{f3} representa independentemente C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{2a}, heterociclica opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{2b}, arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente

selecionados de G^{2c} ou heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{2d};

[0051] cada R^{b3}, R^{c3}, R^{d3}, R^{e3}, R^{g3}, R^{h3}, Rⁱ³, R^{j3}, R^{k3}, R^{l3}, R^{m3}, Rⁿ³, R^{o3} and R^{p3} representa independentemente H, C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{2a}, heterociclica opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{2b}, arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{2c} ou heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{2d}; ou

[0052] qualquer dois de R^{c3} e R^{d3}, R^{g3} e R^{h3} e/ou R^{j3} e R^{k3} e estão ligados em conjunto para formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um anel de 3 a 6 membros, que opcionalmente contém um heteroátomo adicional e que opcionalmente é substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de heterociclica opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{2b}, arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{2c}, ou heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{2d} e =0;

[0053] cada G^{2a} representa independentemente halo, -

CN, -N(R^{j4})R^{k4}, -OR^{l4}, -SR^{m4} ou =O;

[0054] cada G^{2b} representa independentemente halo, R^{a4}, -CN, -N(R^{j4})R^{k4}, -OR^{l4}, -SR^{m4} ou =O;

[0055] cada G^{2c} e G^{2d} representa independentemente halo, R^{a4}, -CN, -A^{a3}-C(Q^{a4})R^{b4}, -A^{b3}-C(Q^{b3})N(R^{c4})R^{d4}, -A^{c3}-C(Q^{c3})OR^{e4}, -A^{d3}-S(O)qR^{f4}, -A^{e3}-S(O)qN(R^{g4})R^{h4}, -A^{f3}-S(O)qORⁱ⁴, -N₃, -N(R^{j4})R^{k4}, -N(H)CN, -NO₂, -ONO₂, -OR^{l4} ou -SR^{m4};

[0056] cada Q^{a3} a Q^{c3} representa independentemente =O, =S, =NRⁿ⁴ ou =N(OR^{o4});

[0057] cada A^{a3} a A^{f3} representa independentemente uma ligação simples, -N(R^{p4})- ou -O-;

[0058] cada R^{a4} e R^{f4} representa independentemente C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{3a}, heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{3b}, arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{3c} ou heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{3d};

[0059] cada R^{b4}, R^{c4}, R^{d4}, R^{e4}, R^{g4}, R^{h4}, Rⁱ⁴, R^{k4}, R^{l4}, R^{m4}, Rⁿ⁴, R^{o4} e R^{p4} representa independentemente H, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila ou C₂₋₆ alquinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G_{3a} ou heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos

independentemente selecionados de G_{3b} , arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G_{3c} ou heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G_{3d} ; ou

[0060] quaisquer de R^{c4} e R^{d4} , R^{g4} e R^{h4} e/ou R^{j4} e R^{k4} são ligados em conjunto para formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um anel de 3 a 6 membros, que opcionalmente contém um heteroátomo adicional e que é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{3b} ;

[0061] cada G^{3a} e G^{3b} representa independentemente halo, R^{a5} , $-CN$, $-N(R^{b5})R^{c5}$, $-OR^{d5}$, $-SR^{e5}$ ou $=O$;

[0062] cada R^{a5} representa independentemente C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^4 ;

[0063] cada R^{b5} , R^{c5} , R^{d5} e R^{e5} representa independentemente H ou C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^4 ; ou

[0064] cada R^{b5} e R^{c5} estão ligados em conjunto para formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um anel de 3 a 6 membros, que contém opcionalmente um heteroátomo adicional e que é opcionalmente

substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de G⁴;

[0065] cada G⁴ representa independentemente halo, R^{a6}, -CN, -N(R^{b6})R^{c6}, -OR^{d6} ou =O;

[0066] cada R^{a6} representa independentemente C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila ou C₂₋₆ alquinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor;

[0067] cada R^{b6}, R^{c6} e R^{d6} representa independentemente H ou C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila ou C₂₋₆ alquinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor; e

[0068] cada p e q representa independentemente 1 ou 2,

[0069] cujos compostos podem ser referidos aqui como compostos da invenção,

[0070] mas com as condições de que o composto de fórmula I não representa:

(A)

[0071] 2-((1-cloropropan-2-il)sulfonil)-6-metóxi-3-nitropiridina,

[0072] 2-((6-metóxi-3-nitropiridin-2-il)sulfonil)etano-1-sulfonamida,

[0073] 2-((2-cloroetil)sulfonil)-6-metóxi-3-nitropiridina,

[0074] 2-((4-clorobutan-2-il)sulfonil)-6-metóxi-3-

nitropiridina,

[0075] cloreto de 2-((6-metóxi-3-nitropiridin-2-il)sulfôniletano-1-sulfonila,

[0076] 2-((3-cloro-2-metilpropil)sulfônile)-6-metóxi-3-nitropiridina,

[0077] 2-((3-cloropropil)sulfônile)-6-metóxi-3-nitropiridina,

[0078] 6-metóxi-3-nitro-2-(vinilssulfônile)piridina,

[0079] 6-metóxi-2-(metilssulfônile)-3-nitropiridina,

[0080] 6-(2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenóxi)-2-(metilssulfônile)-3-nitropiridina,

[0081] 6-(2,6-dicloro-4-(trifluorometóxi)fenóxi)-2-(metilssulfônile)-3-nitropiridina ou

[0082] 6-(2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenóxi)-2-(etilssulfônile)-3-nitropiridina;

[0083] ou

(B)

[0084] 2-(butilsulfinil)-3-nitro-piridina;

[0085] ou

(C)

[0086] éster de ácido de metil 3-[(3-nitro-2-piridinil)sulfinil]-2-propenoico,

[0087] éster de ácido de etil 3-[(3-nitro-2-piridinil)sulfinil]-2-propenoico,

[0088] 6-[(2-metilpropil)sulfinil]-5-nitro-2-

metanossulfonato-2-piridinol,

[0089] éster de ácido de etil 3-cloro-2-[(6-cloro-3-nitro-2-piridinil)sulfinil]-benzoico,

[0090] 3-nitro-2-[(4-piperidinilmetil)sulfinil]-piridina,

[0091] 3-nitro-2-[(3-pirrolidinilmetil)sulfinil]-piridina,

[0092] 3-nitro-2-[(3-piperidinilmetil)sulfinil]-piridina,

[0093] 3-nitro-2-[(2-pirrolidinilmetil)sulfinil]-piridina,

[0094] 3-nitro-2-[(2-piperidinilmetil)sulfinil]-piridina,

[0095] éster de ácido 4-[(3-nitro-2-piridinil)sulfinil]metil]-1-piperidinecarboxílico 1,1-dimetiletila,

[0096] éster de ácido 3-[(3-nitro-2-piridinil)sulfinil]metil]-1-piperidinecarboxílico 1,1-dimetiletila,

[0097] éster de ácido 3-[(3-nitro-2-piridinil)sulfinil]metil]-1-pirrolidinecarboxílico 1,1-dimetiletila,

[0098] éster de ácido 2-[(3-nitro-2-piridinil)sulfinil]metil]-1-pirrolidinecarboxílico 1,1-dimetiletila,

[0099] éster de ácido 2-[(3-nitro-2-piridinil)sulfinil]metil]-1-piperidinecarboxílico 1,1-dimetiletila,

[0100] 6-[2,6-dicloro-4-(trifluorometóxi)fenóxi]-2-(metilsulfinil)-3-nitro-piridina ou

[0101] 6-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenóxi]-2-(etilsulfinil)-3-nitro-piridina.

[0102] Para evitar dúvidas, os compostos de fórmula I e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis, não incluindo as condições, podem ser aqui referidos como compostos da invenção. Similarmente, as referências aos compostos do primeiro aspecto da invenção referem-se a compostos de fórmula I, tal como definidos no primeiro aspecto da invenção, incluindo as condições, e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Como tal, os compostos do primeiro aspecto da invenção representam uma modalidade particular dos compostos da invenção.

[0103] O versado compreenderá que as referências aqui feitas aos compostos da invenção incluirão referências a todas as modalidades e formas particulares da mesma.

[0104] Salvo indicação em contrário, todos os termos técnicos e científicos aqui utilizados possuem o mesmo significado como normalmente entendido por um versado na técnica ao qual esta invenção pertence.

[0105] Sais farmaceuticamente aceitáveis incluem

sais de adição de ácido e sais de adição de base. Tais sais podem ser formados por meios convencionais, por exemplo por reação de um ácido livre ou uma forma de base livre de um composto da invenção com um ou mais equivalentes de um ácido ou base apropriado, opcionalmente em um solvente, ou em um meio em que o sal é insolúvel, seguido da remoção do referido solvente ou do referido meio, utilizando técnicas padrão (por exemplo, sob vácuo, por liofilização ou por filtração). Os sais podem também ser preparados por troca de um contraíon de um composto da invenção na forma de um sal com outro contraíon, por exemplo, utilizando-se uma resina de permuta iônica adequada.

[0106] Sais de adição de ácido particulares que podem ser mencionados incluem sais de carboxilato (por exemplo, formiato, acetato, trifluoroacetato, propionato, isobutirato, heptanoato, decanoato, caprato, caprilato, estearato, acrilato, caproato, propiolato, ascorbato, citrato, glucuronato, glutamato, glicolato, α -hidroxibutirato, lactato, tartarato, fenilacetato, mandelato, fenilpropionato, fenilbutirato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, dinitrobenzoato, o-acetoxibenzoato, salicilato, nicotinato, isonicotinato, cinamato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, sais de malato, maleato, hidroximamalato, hipurato, ftalato ou

tereftalato), sais halogenados (por exemplo, cloreto, brometo ou sais de iodeto), sais sulfonato (por exemplo, benzenossulfonato, metil-, bromo- ou cloro-benzenossulfonato, xilenosulfonato, metanossulfonato, etanossulfonato, propanossulfonato, hidroxietanossulfonato, 1- ou 2-naftaleno-sulfonato ou sais 1,5-naftalenossulfonato) ou sulfato, pirossulfato, bissulfato, sulfito, bissulfito, fosfato, mono-hidrogenofosfato, di-hidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato ou sais de nitrato e semelhantes.

[0107] Sais de adição de base particulares que podem ser mencionados incluem sais formados com metais alcalinos (tais como sais Na e K), metais alcalinoterrosos (tais como sais Mg e Ca), bases orgânicas (tais como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina e lisina) e bases inorgânicas (como amônia e hidróxido de alumínio). Mais particularmente, os sais de adição de base que podem ser mencionados incluem Mg, Ca e, mais particularmente, sais de K e Na.

[0108] Para evitar dúvidas, os compostos da invenção podem existir como sólidos e, assim, o escopo da invenção inclui todas as suas formas amorfas, cristalinas e parte cristalinas, e podem também existir como óleos. Quando os compostos da invenção existem nas formas cristalina e parte cristalina, tais formas podem incluir solvatos, que estão incluídos no escopo da invenção. Os compostos da invenção

podem também existir em solução.

[0109] Os compostos da invenção podem conter ligações duplas e podem assim existir como isômeros geométricos *E* (*entgegen*) e *Z* (*zusammen*) sobre cada ligação dupla individual. Todos esses isômeros e suas misturas estão incluídos dentro do escopo da invenção.

[0110] Os compostos da invenção também podem exibir tautomerismo. Todas as formas tautoméricas e suas misturas estão incluídas no escopo da invenção.

[0111] Os compostos da invenção também podem conter um ou mais átomos de carbono assimétricos e podem, portanto, apresentar ótica e/ou diastereoisomerismo. Os diastereoisômeros podem ser separados utilizando-se técnicas convencionais, por exemplo, cromatografia ou cristalização fracionada. Os vários estereoisômeros podem ser isolados por separação de uma mistura racêmica ou outra dos compostos utilizando-se técnicas convencionais, por exemplo, cristalização fracionada ou HPLC. Alternativamente, os isômeros ópticos desejados podem ser feitos por reação dos materiais de partida opticamente ativos apropriados sob condições que não causarão racemização ou epimerização (ou seja, um método de "pool quiral"), por reação do material de partida apropriado com um "auxiliar quiral" que pode posteriormente ser removido em um estágio adequado, por derivatização (ou seja, uma resolução, incluindo uma

resolução dinâmica); por exemplo, com um ácido homoquiral seguido por separação dos derivados diastereoméricos por meios convencionais tais como cromatografia, ou por reação com um reagente quiral apropriado ou catalisador quiral em todas as condições conhecidas pelo versado. Todos os estereoisômeros e suas misturas estão incluídos no escopo da invenção.

[0112] Como aqui utilizado, as referências a halo e/ou halogênio referem-se independentemente a flúor, cloro, bromo e iodo (por exemplo, flúor e cloro).

[0113] Salvo indicação em contrário, os grupos C_{1-z} alquila (em que z é o limite superior da faixa) aqui definidos podem ser de cadeia linear ou, quando existe um número suficiente (ou seja, um mínimo de dois ou três, conforme apropriado) de átomos de carbono, sejam de cadeia ramificada e/ou cílicos (formando assim um grupo C_{3-z} cicloalquila). Quando há um número suficiente (ou seja, um mínimo de quatro) de átomos de carbono, esses grupos podem também ser parcialmente cílicos (formando assim um grupo C_{3-z} cicloalquila parcial). Grupos alquila cílicos parciais que podem ser mencionados incluem ciclopropilmetila e ciclohexiletila. Quando há um número suficiente de átomos de carbono, esses grupos também podem ser multicílicos (por exemplo, bicílicos ou tricílicos) ou espirocílicos.

[0114] Salvo indicação em contrário, os grupos C_{2-z}

alquenila (em que z é o limite superior da faixa) aqui definidos podem ser de cadeia linear ou, quando existe um número suficiente (ou seja, um mínimo de três) de átomos de carbono, são de cadeia ramificada e/ou cílicos (formando assim um grupo C_{4-z} cicloalquenila). Quando há um número suficiente (ou seja, um mínimo de cinco) de átomos de carbono, esses grupos também podem ser cílicos. Grupos alquenila cílicos parciais que podem ser mencionados incluem ciclopentenilmetila e ciclo-hexenilmetila. Quando há um número suficiente de átomos de carbono, esses grupos também podem ser multicílicos (por exemplo, bicílicos ou tricílicos) ou espirocílicos.

[0115] Salvo indicação em contrário, os grupos C_{2-z} alquinila (em que z é o limite superior da faixa) aqui definidos podem ser de cadeia linear ou, quando existe um número suficiente (ou seja, um mínimo de quatro) de átomos de carbono, são de cadeia ramificada.

[0116] Para evitar dúvidas, o versado compreenderá que o termo alquila se referirá a porções de hidrocarboneto saturadas, enquanto o termo alquenila se referirá a porções de hidrocarboneto insaturadas que contêm pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono e o termo alquinila se referirá a porções de hidrocarboneto insaturados que contêm pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono, cujos grupos alquila, alquenila e alquinila podem ser referidos coletivamente como

grupos hidrocarbila. Além disso, tais porções de hidrocarboneto insaturadas serão referidas por referência ao grau mais elevado de insaturação aí incluído (por exemplo, uma porção de hidrocarboneto que compreende pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono e pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono será referida como alquinila, embora tais porções também possam ser referidas utilizando-se termos tais como "alquenil alquinila" e semelhantes).

[0117] Como aqui utilizado, o termo heterociclila pode referir-se a grupos heterociclila monocíclicos e bicíclicos não aromáticos (que podem ainda ser ligados em ponte) nos quais pelo menos um (por exemplo, um a quatro) dos átomos no sistema de anel é diferente de carbono (ou seja, um heteroátomo), e em que o número total de átomos no sistema de anel é entre três e doze (por exemplo, entre cinco e dez e, mais preferivelmente, entre três e oito, por exemplo, um grupo heterociclila de 5 ou 6 membros). Além disso, tais grupos heterociclila podem ser saturados, formando uma heterocicloalquila ou insaturados que contêm um ou mais ligações carbono-carbono ou, quando possível, carbono-heteroátomo ou heteroátomo-heteroátomo duplas e/ou triplas, formando, por exemplo, uma C_{2-z} (por exemplo, C_{4-z}) heterocicloalquenila (em que z é o limite superior da faixa) ou um grupo C_{7-z} heterocicloalquinila. Os grupos C_{2-z} heterociclila que podem ser mencionados incluem 7-

azabiciclo-[2.2.1]heptanila, 6-azabiciclo[3.1.1]heptanila, 6-azabiciclo[3.2.1]-octanila, 8-azabiciclo[3.2.1]octanila, aziridinila, azetidinila, 2,3 di hidroisotiazolila, di hidropiranila, di hidropiridinila, di hidropirrolila (incluindo 2,5 di hidropirrolila), dioxolanila (incluindo 1,3-dioxolanila), dioxanila (incluindo 1,3 dioxanil e 1,4-dioxanil), ditianila (incluindo 1,4-ditianila), ditiolanila (incluindo 1,3-ditiolanila), imidazolidinila, imidazolinila, isotiazolidinila, morfolinila, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptanila, 6-oxabicyclo[3.2.1]-octanila, oxetanila, oxiranila, piperazinila, piperidinila, piranila, pirazolidinila, pirrolidinonila, pirrolidinila, pirrolinila, quinuclidinila, sulfolanila, 3-sulfolenila, tetrahidropiranila, tetrahidrofurila, tetrahidropiridinila (tal como 1,2,3,4-tetrahidropiridinila e 1,2,3,6-tetrahidropiridinila), tietanila, tiiranila, tiolanila, tetra-hidrotiopiranila, tiomorfolinila, tritianila (incluindo 1,3,5-tritianila), tropanila e semelhantes. Os substituintes nos grupos heterociclica podem, quando apropriado, estar localizados em qualquer átomo no sistema de anel incluindo um heteroátomo. Além disso, no caso em que o substituinte é outro composto cíclico, então o composto cíclico pode ser ligado através de um único átomo no grupo heterociclica, formando um composto denominado "espiro". O ponto de ligação dos grupos heterociclica pode ser através

de qualquer átomo no sistema de anel incluindo (quando apropriado) um heteroátomo adicional (tal como um átomo de nitrogênio), ou um átomo em qualquer anel carbocíclico fundido que possa estar presente como parte do sistema de anel. Grupos heterociclicos podem também estar na forma oxidada *N* ou *S*.

[0118] Em cada ocorrência, quando aqui mencionado, grupos heterociclicos particulares que podem ser mencionados incluem grupos heterociclicos de 3 a 8 membros (por exemplo, um grupo heterociclico de 4 a 6 membros).

[0119] Como pode ser aqui utilizado, o termo arila inclui referências a grupos aromáticos C₆₋₁₄ (por exemplo, C₆₋₁₀). Tais grupos podem ser monocíclicos ou bicíclicos e, quando bicíclico, ser total ou parcialmente aromáticos. Os grupos C₆₋₁₀ arila que podem ser mencionados incluem fenila, naftila, 1,2,3,4-tetra-hidronaftila, indanila e semelhantes (por exemplo, fenila, naftila e semelhantes, tal como fenila). Para evitar dúvidas, o ponto de ligação dos substituintes nos grupos arila pode ser através de qualquer átomo de carbono do sistema de anel.

[0120] Como pode ser aqui utilizado, o termo heteroarila (ou heteroaromático) inclui referências a grupos heteroaromáticos de 5 a 14 membros (por exemplo, 5 a 10) que contêm um ou mais heteroátomos selecionados de oxigênio, nitrogênio e/ou enxofre. Tais grupos heteroarila podem

compreender um, dois ou três anéis, dos quais pelo menos um é aromático. Os substituintes nos grupos heteroarila/heteroaromáticos podem, quando apropriado, estar localizados em qualquer átomo no sistema de anel incluindo um heteroátomo. O ponto de ligação dos grupos heteroarila/heteroaromáticos pode ser através de qualquer átomo no sistema de anel incluindo (quando apropriado) um heteroátomo. Grupos heteroarila/heteroaromáticos bicíclicos podem compreender um anel de benzeno fundido a um ou mais outros anéis heterocíclicos aromáticos ou não aromáticos, em cujos casos, o ponto de ligação do grupo heteroarila/heteroaromático policíclico pode ser através de qualquer anel que inclui o anel de benzeno ou o anel heteroarila/heteroaromático ou heterociclico. Exemplos de grupos heteroarila/heteroaromáticos que podem ser mencionados incluem piridinila, pirrolila, furanila, tiofenila, oxadiazolila, tiadiazolila, tiazolila, oxazolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, isoxazolila, isotiazolila, imidazolila, imidazopirimidinila, imidazotiazolila, tienotiofenila, pirimidinila, furopiridinila, indolila, azaindolila, pirazinila, pirazolopirimidinila, indazolila, pirimidinila, quinolinila, isoquinolinila, quinazolinila, benzofuranila, benzotiofenila, benzoimidazolila, benzoxazolila, benzotiazolila, benzotriazolila e purinila. Os óxidos dos

grupos heteroarila/heteroaromáticos estão também abrangidos dentro do escopo da invenção (por exemplo, o N-óxido). Como afirmado acima, heteroarila inclui grupos policíclicos (por exemplo, bicíclicos) nos quais um anel é aromático (e o outro pode ser aromático ou não). Assim, outros grupos heteroarila que podem ser mencionados incluem, por exemplo, benzo[1,3]dioxolila, benzo[1,4]dioxinila, dihidrobenzo[d]isotiazol, 3,4-di-hidrobenz[1,4]oxazinila, dihidrobenzotiofenila, indolinila, 5H,6H,7H-pirrolo[1,2-b]pirimidinila, 1,2,3,4-tetra-hidroquinolinila, tiocromanila e semelhantes.

[0121] Para evitar dúvidas, tal como aqui utilizado, referências a heteroátomos terão o seu significado normal como entendido por um versado na técnica. Os heteroátomos particulares que podem ser mencionados incluem fósforo, selênio, telúrio, silício, boro, oxigênio, nitrogênio e enxofre (por exemplo, oxigênio, nitrogênio e enxofre).

[0122] Para evitar dúvidas, referências a grupos policíclicos (por exemplo, bicíclicos) (por exemplo, quando empregados no contexto de grupos heterociclicas) se referem a sistemas de anel em que seriam necessárias mais de duas cisões para converter tais anéis em uma cadeia reta, com o mínimo número de tais cisões correspondentes ao número de anéis definidos (por exemplo, o termo bicíclico pode indicar que um mínimo de duas cisões seriam necessárias para

converter os anéis em uma cadeia reta). Para evitar dúvidas, o termo bicíclico (por exemplo, quando empregado no contexto de grupos heterociclicos) pode se referir a grupos nos quais o segundo anel de um sistema de dois anéis é formado entre dois átomos adjacentes do primeiro anel, e também pode se referir a grupos nos quais dois átomos não adjacentes estão ligados por uma cadeia alquíleno ou heteroalquíleno (conforme apropriado), cujos grupos posteriores podem ser referidos como ligados.

[0123] Para evitar dúvidas, quando um grupo arila ou heteroarila é substituído com um grupo através de uma ligação dupla, tal como =O, entende-se que o grupo arila ou heteroarila é parcialmente aromático, ou seja, o grupo arila ou heteroarila consiste em pelo menos dois anéis, em que pelo menos um anel não é aromático.

[0124] A presente invenção também abrange compostos marcados isotopicamente da presente invenção que são idênticos aos aqui citados, mas pelo fato de que um ou mais átomos são substituídos por um átomo com uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa geralmente encontrado na natureza (ou o mais abundante encontrado na natureza). Todos os isótopos de qualquer átomo ou elemento particular como aqui especificado estão contemplados dentro do escopo dos compostos da invenção. Assim, os compostos da invenção também incluem compostos

deuterados, ou seja, em que um ou mais átomos de hidrogênio são substituídos pelo isótopo de hidrogênio deutério.

[0125] Para evitar dúvidas, nos casos em que a identidade de dois ou mais substituintes em um composto da invenção pode ser a mesma, as identidades reais dos respectivos substituintes não são de modo algum interdependentes. Por exemplo, na situação em que dois ou mais grupos Y estão presentes, esses grupos Y podem ser iguais ou diferentes. Similarmente, quando dois ou mais grupos Y estão presentes e cada um representa R^{a3} , os grupos R^{a3} em questão podem ser iguais ou diferentes. Do mesmo modo, quando mais do que um R^{a1} está presente e cada um independentemente representa C₁₋₆ alquila substituída por um ou mais grupos G^{1a}, as identidades de cada G^{1a} não são de modo algum interdependentes.

[0126] Para evitar dúvidas, quando se emprega aqui um termo tal como "A^{a1} a A^{f1}", isso será entendido pelo versado para significar A^{a1}, A^{b1}, A^{c1}, A^{d1}, A^{e1} e A^{f1}, inclusive. Salvo disposição em contrário, o mesmo raciocínio se aplicará a outros termos usados aqui.

[0127] O versado apreciará que os compostos da invenção que são o objeto desta invenção incluem aqueles que são estáveis. Ou seja, os compostos da invenção incluem aqueles que são suficientemente robustos para sobreviver ao isolamento, por exemplo, de uma mistura de reação, a um grau

de pureza útil.

[0128] Todas as modalidades da invenção e características particulares aqui mencionadas podem ser tomadas isoladamente ou em combinação com quaisquer outras modalidades e/ou características específicas aqui mencionadas (descrevendo assim modalidades mais particulares e características particulares como aqui divulgadas) sem sair da descrição da invenção.

[0129] Compostos particulares da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que n representa 2.

[0130] Outros compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que n representa 1.

[0131] Compostos particulares da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que X representa C_{1-8} alquila, C_{2-8} alquenila ou C_{2-8} alquinila (por exemplo, C_{2-8} alquila).

[0132] Mais particularmente, compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais:

[0133] quando X representa C_1 alquila (tal como nas modalidades em que X representa C_{1-8} alquila), X é substituído com pelo menos um (por exemplo, um) grupo Y; e/ou (por exemplo, e)

[0134] quando X representa outro que não C_1 alquila (por exemplo, em que X representa C_{2-8} alquila, tal como nas modalidades em que X representa C_{1-8} alquila), X é

opcionalmente substituído com pelo menos um (por exemplo, um) grupo Y (por exemplo, X é não substituído).

[0135] Desse modo, em modalidades particulares de compostos da invenção, X não representa C₁ alquila não substituída (embora, para evitar dúvidas, tal característica de quaisquer modalidades descritas aqui não são aqui referidas como uma "condição").

[0136] Compostos adicionais da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que X representa C₁₋₁₂ alquila não substituída, C₂₋₁₂ alquenila ou C₂₋₁₂ alquinila (por exemplo, C₂₋₈ alquila, C₂₋₈ alquenila ou C₂₋₈ alquinila, tal como C₂₋₈ alquila).

[0137] Compostos ainda adicionais da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que X representa C₃₋₈ alquila não substituída, C₃₋₈ alquenila ou C₃₋₈ alquinila (por exemplo, C₃₋₈ alquila, tal como C₃₋₆ alquila cíclica ou parcialmente cíclica).

[0138] Compostos ainda adicionais da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que X representa C₁₋₁₂ alquila não substituída, C₂₋₁₂ alquenila ou C₂₋₁₂ alquinila (por exemplo, C₂₋₈ alquila, C₂₋₈ alquenila ou C₂₋₈ alquinila, tal como C₂₋₈ alquila).

[0139] Compostos particulares da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que cada Y representa independentemente halo, R^{a3}, -CN, -C(O)N(R^{c3})R^{d3}, -

$N(R^p)^3 C(O) R^{b3}$ (por exemplo, $-N(H) C(O) R^{b3}$), $-C(O) OR^{e3}$, $-N(R^{j3}) R^{k3}$, $-OR^{l3}$, $-SR^{m3}$ ou $=O$.

[0140] Compostos mais particulares da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que cada Y representa independentemente halo (tal como flúor) ou, particularmente, R^{a3} , $-C(O) N(R^{c3}) R^{d3}$, $-N(H) C(O) R^{b3}$, $-C(O) OR^{e3}$, $-N(R^{j3}) R^{k3}$ ou $-OR^{l3}$.

[0141] Compostos particulares da invenção (ou seja, compostos de fórmula I, incluindo compostos do primeiro aspecto da invenção) que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais:

[0142] X representa C_{2-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila (por exemplo, C_{2-6} alquila, tal como C_{2-3} alquila) substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de Y ;

[0143] cada Y representa independentemente halo, $-CN$, $-A^{a2}-C(O) R^{b3}$, $-A^{b2}-C(O) N(R^{c3}) R^{d3}$, $-A^{c2}-C(O) OR^{e3}$, $-A^{d2}-S(O)_q R^{f3}$, $-A^{e2}-S(O)_q N(R^{g3}) R^{h3}$, $-N(R^{j3}) R^{k3}$, $-OR^{l3}$, $-SR^{m3}$ ou $=O$;

[0144] cada Q^{a2} a Q^{c2} representa independentemente $=O$, $=S$, $=NR^{n3}$ ou $=N(OR^{o3})$;

[0145] cada A^{a2} a A^{e2} representa independentemente uma ligação única, $-N(R^p)^3-$ ou $-O-$;

[0146] cada R^{f2} representa independentemente C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila (por exemplo, C_{1-6} alquila) cada opcionalmente substituída por um ou mais grupos

selecionados independentemente de G^{2a} , heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{2b} , arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{2c} ou heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{2d} ;

[0147] cada R^{b3} , R^{c3} , R^{d3} , R^{e3} , R^{g3} , R^{h3} , R^{j3} , R^{k3} , R^{l3} , R^{m3} , R^{n3} , R^{o3} e R^{p3} representa independentemente H, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila (por exemplo, C_{1-6} alquila) cada uma opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{2a} , heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{2b} , arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{2c} ou heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{2d} , ou

[0148] qualquer dois de R^{c3} e R^{d3} , R^{g3} e R^{h3} e/ou R^{j3} e R^{k3} e estão ligados em conjunto para formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um anel de 3 a 6 membros, que opcionalmente contém um heteroátomo adicional e que opcionalmente é substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{2b} , arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente

selecionados de G^{2c} , ou heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{2d} e $=O$;

[0149] cada G^{2a} representa independentemente halo, -CN, $-N(R^{j4})R^{k4}$, $-OR^{l4}$, $-SR^{m4}$ ou $=O$;

[0150] cada G^{2b} representa independentemente halo, R^{a4} , -CN, $-N(R^{j4})R^{k4}$, $-OR^{l4}$, $-SR^{m4}$ ou $=O$;

[0151] cada G^{2c} e G^{2d} representa independentemente halo, R^{a4} , -CN, $-A^{a3}-C(Q^{a3})R^{b4}$, $-A^{b3}-C(Q^{b3})N(R^{c4})R^{d4}$, $-A^{c3}-C(Q^{c4})OR^{e4}$, $-A^{d3}-S(O)qR^{f4}$, $-A^{e3}-S(O)qN(R^{g4})R^{h4}$, $-A^{f3}-S(O)qOR^{i4}$, - N_3 , $-N(R^{j4})R^{k4}$, $-N(H)CN$, $-NO_2$, $-ONO_2$, $-OR^{l4}$ ou $-SR^{m4}$;

[0152] cada Q^{a3} a Q^{c3} representa independentemente $=O$, $=S$, $=NR^{n4}$ ou $=N(OR^{o4})$;

[0153] cada A^{a3} a A^{f3} representa independentemente uma ligação simples, $-N(R^{p4})-$ ou $-O-$;

[0154] cada R^{a3} e R^{f3} representa independentemente C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila (por exemplo, C_{1-6} alquila) cada uma opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{3a} ou heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{3b} ;

[0155] cada R^{b4} , R^{c4} , R^{d4} , R^{e4} , R^{g4} , R^{h4} , R^{i4} , R^{j4} , R^{k4} , R^{l4} , R^{m4} , R^{n4} , R^{o4} and R^{p4} representa independentemente H , C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila (por exemplo, C_{1-6} alquila) cada uma opcionalmente substituída por um ou mais

grupos selecionados independentemente de G^{3a} ou heterociclica opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{3b}, ou

[0156] quaisquer de R^{c4} e R^{d4}, R^{g4} e R^{h4} e/ou R^{j4} e R^{k4} são ligados em conjunto para formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um anel de 3 a 6 membros, que contém opcionalmente um heteroátomo adicional e que é opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{3b};

[0157] cada G^{3a} e G^{3b} representa independentemente halo, R^{a5}, -CN, -N(R^{b5})R^{c5}, -OR^{d5}, -SR^{e5} ou =O;

[0158] cada R^{a5} representa independentemente C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila ou C₂₋₆ alquinila (por exemplo, C₁₋₆ alquila) cada uma opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G⁴;

[0159] cada R^{b5}, R^{c5}, R^{d5} e R^{e5} representa independentemente H, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila ou C₂₋₆ alquinila (por exemplo, C₁₋₆ alquila) cada opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G⁴ ou

[0160] cada R^{b5} e R^{c5} são ligados juntamente para formar, em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um anel de 3 a 6 membros, que contém opcionalmente um heteroátomo adicional e que é opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados

independentemente de G^4 ;

[0161] cada G^4 representa independentemente halo, R^{a6} , $-CN$, $-N(R^{b6})R^{c6}$, $-OR^{d6}$ ou $=O$;

[0162] cada R^{a6} representa independentemente C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila (por exemplo, C_{1-6} alquila) opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor;

[0163] cada R^{b6} , R^{c6} e R^{d6} representa independentemente H ou C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila (por exemplo, C_{1-6} alquila), cada uma opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor; e/ou (por exemplo, e)

[0164] cada p e q representa independentemente 1 ou 2.

[0165] Compostos mais particulares da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

[0166] X representa independentemente C_{2-8} alquila (por exemplo, C_{2-5} alquila) substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de Y;

[0167] cada Y representa independentemente flúor, $-N(H)-C(O)R^{b3}$, $-C(O)OR^{e3}$, $-N(H)-S(O)_2R^{f3}$, $-S(O)_2R^{f3}$, $-N(H)-S(O)_qN(R^{g3})R^{h3}$, $-N(R^{j3})R^{k3}$ ou $-OR^{l3}$;

[0168] cada R^{b3} , R^{e3} , R^{f3} , R^{g3} , R^{h3} , R^{e3} , R^{j3} , R^{k3} e R^{l3} representa independentemente H ou C_{1-3} alquila ou

[0169] quaisquer dois de R^{g3} e R^{h3} e/ou R^{j3} e R^{k3} são

ligados em conjunto para formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um anel de 3 a 6 membros, que contém opcionalmente um nitrogênio adicional e que é opcionalmente substituído por um ou mais C₁₋₃ alquila.

[0170] Compostos ainda mais particulares da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

[0171] X representa C₂₋₅ alquila, C₂₋₅ alquenila ou C₂₋₅ alquinila (por exemplo, C₂₋₅ alquila) substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de Y;

[0172] cada Y representa independentemente flúor, -N(R^{j3})R^{k3} ou -OR^{l3}; e/ou

[0173] cada R^{j3}, R^{k3} e R^{l3} representa independentemente H ou C₁₋₃ alquila (por exemplo, -CH₃) ou

[0174] R^{j3} e R^{k3} são ligados em conjunto para formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um anel de 3 a 6 membros (por exemplo, um anel de 5 a 6 membros), que opcionalmente contém um nitrogênio adicional e que é opcionalmente substituído por uma ou mais (por exemplo, uma) C₁₋₃ alquila (por exemplo, -CH₃).

[0175] Compostos particulares da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

[0176] X representa C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila ou C₂₋₆ alquinila (por exemplo, C₁₋₆ alquila, tal como C₁₋₄ alquila) cada opcionalmente substituída por Y (por exemplo, X é não substituído ou, em determinadas modalidades, substituída por

pelo menos um Y, tal como em que X é substituído por um Y);

[0177] Y representa R^{a3} ;

[0178] R^{a3} representa heterociclica opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{2b} ;

[0179] cada G^{2b} representa independentemente halo, R^{a4} , -CN, -C(O)R^{b4}, -N(R^{j4})R^{k4}, -OR^{l4}, -SR^{m4} ou =O;

[0180] cada R^{a4} representa independentemente C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila (por exemplo, C_{1-6} alquila) cada opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{3a} ou heterociclica opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{3b} ;

[0181] cada R^{b4} , R^{j4} , R^{k4} , R^{l4} e R^{m4} representa independentemente H, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila (por exemplo, C_{1-6} alquila) opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{3a} ou heterociclica opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{3b} , ou

[0182] R^{j4} e R^{k4} são ligados em conjunto para formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um anel de 3 a 6 membros, que opcionalmente contém um heteroátomo adicional e que é opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{3b} ;

[0183] cada G^{3a} e G^{3b} representa independentemente halo, R^{a5} , $-CN$, $-N(R^{b5})R^{c5}$, $-OR^{d5}$, $-SR^{e5}$ ou $=O$;

[0184] cada R^{a5} representa independentemente C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila (por exemplo, C_{1-6} alquila) cada uma opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^4 ;

[0185] cada R^{b5} , R^{c5} , R^{d5} e R^{e5} representa independentemente H ou C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila (por exemplo, C_{1-6} alquila) cada opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G ou

[0186] cada R^{b5} e R^{c5} são ligados juntamente para formar, em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um anel de 3 a 6 membros, que contém opcionalmente um heteroátomo adicional e que é opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^4 ;

[0187] cada G^4 representa independentemente halo, R^{a6} , $-CN$, $-N(R^{b6})R^{c6}$, $-OR^{d6}$ ou $=O$;

[0188] cada R^{a6} representa independentemente C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila (por exemplo, C_{1-6} alquila) cada opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor;

[0189] cada R^{b6} , R^{c6} e R^{d6} representa independentemente H ou C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6}

alquinila (por exemplo, C₁₋₆ alquila) cada opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor; e/ou (por exemplo, e)

[0190] cada p e q representa independentemente 1 ou 2.

[0191] Compostos mais particulares da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

[0192] X representa C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila ou C₂₋₆ alquinila (por exemplo, C₁₋₆ alquila, tal como C₁₋₄ alquila) cada opcionalmente substituída por Y (por exemplo, X é não substituído ou, em determinadas modalidades, substituída por pelo menos um Y, tal como em que X é substituído por um Y);

[0193] Y representa R^{a3};

[0194] R^{a3} representa heterociclica opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{2b};

[0195] cada G^{2b} representa independentemente flúor, R^{a4}, -C(O)R^{b4}, -N(R^{j4})R^{k4}, -OR^{l4} ou =O;

[0196] cada R^{a4} representa independentemente C₁₋₄ alquila, C₂₋₄ alquenila ou C₂₋₄ alquinila (por exemplo, C₁₋₄ alquila) cada opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{3a};

[0197] cada R^{b4}, R^{j4}, R^{k4} e R^{l4} representa independentemente H ou C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila ou C₂₋₆ alquinila (por exemplo, C₁₋₆ alquila) cada opcionalmente

substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{3a} ;

[0198] cada G^{3a} representa independentemente flúor, R^{a5} , $-OR^{d5}$ ou $=O$;

[0199] cada R^{a5} representa independentemente C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila ou C_{2-4} alquinila (por exemplo, C_{1-4} alquila) opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor; e/ou (por exemplo, e)

[0200] cada R^{d5} representa independentemente H ou C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila (por exemplo, C_{1-6} alquila) cada opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor.

[0201] Compostos ainda mais particulares da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

[0202] X representa C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila (por exemplo, C_{1-4} alquila) cada opcionalmente substituída por Y (por exemplo, X é não substituído ou, em determinadas modalidades, substituído por pelo menos um Y, tal como em que X é substituído por um Y);

[0203] Y representa R^{a3} ;

[0204] R^{a3} representa heterociclica opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) G^{2b} ;

[0205] cada G^{2b} representa independentemente R^{a4} ou $-C(O)R^{b4}$; e/ou (por exemplo, e)

[0206] cada R^{a4} e R^{b4} representa independentemente C_{1-4}

⁴ alquila (por exemplo, -CH₃).

[0207] Compostos ainda mais particulares da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

[0208] X representa C₁₋₂ alquila opcionalmente substituída por Y (por exemplo, X é não substituído ou, em determinadas modalidades, substituído por pelo menos um Y, tal como em que X é substituído por um Y);

[0209] Y representa R^{a3}; e/ou (por exemplo, e)

[0210] R^{a3} representa piperidinila (por exemplo, 1-piperidinila), tal como piperidinila não substituída.

[0211] Compostos particulares da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

[0212] X representa C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila ou C₂₋₆ alquinila (por exemplo, C₁₋₄ alquila) cada opcionalmente substituída por Y (por exemplo, X é não substituído ou, em determinadas modalidades, substituído por pelo menos um Y, tal como em que X é substituído por um Y);

[0213] Y representa R^{a3};

[0214] R^{a3} representa arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{2c};

[0215] cada G^{2c} representa independentemente halo, R^{a4}, -CN, -A^{a3}-C(Q^{a3})R^{b4}, -A^{b3}-C(Q^{b3})N(R^{c4})R^{d4}, -A^{c3}-C(Q^{c3})OR^{e4}, -A^{d3}-S(O)_qR^{f4}, -A^{e3}-S(O)_qN(R^{g4})R^{h4}, -A^{f3}-S(O)_qORⁱ⁴, -N₃, -N(R^{j4})R^{k4}, -N(H)CN, -NO₂, -ONO₂, -OR^{l4} ou -SR^{m4};

- [0216] cada Q^{a3} a Q^{c3} representa independentemente $=O$, $=S$, $=NR^{n4}$ ou $=N(OR^{o4})$;
- [0217] cada A^{a3} a A^{f3} representa independentemente uma ligação simples, $-N(R^{p4})-$ ou $-O-$;
- [0218] cada R^{a4} e R^{f4} representa independentemente C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila (por exemplo, C_{1-6} alquila) cada opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{3a} ou heterociclica opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{3b} ;
- [0219] cada R^{b4} , R^{c4} , R^{d4} , R^{e4} , R^{g4} , R^{h4} , R^{i4} , R^{j4} , R^{k4} , R^{l4} , R^{m4} , R^{n4} e R^{p4} representa independentemente H , C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila (por exemplo, C_{1-6} alquila) cada opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{3a} ou heterociclica opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{3b} , ou
- [0220] quaisquer de R^{c4} e R^{d4} , R^{g4} e R^{h4} e/ou R^{j4} e R^{k4} são ligados em conjunto para formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um anel de 3 a 6 membros, que opcionalmente contém um heteroátomo adicional e que é opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{3b} ;
- [0221] cada G^{3a} e G^{3b} representa independentemente halo, R^{a5} , $-CN$, $-N(R^{b5})R^{c5}$, $-OR^{d5}$, $-SR^{e5}$ ou $=O$;

[0222] cada R^a ⁵ representa independentemente C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila (por exemplo, C_{1-6} alquila) cada uma opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^4 ;

[0223] cada R^b ⁵, R^c ⁵, R^d ⁵ e R^e ⁵ representa independentemente H, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila (por exemplo, C_{1-6} alquila) cada opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^4 ou

[0224] cada R^b ⁵ e R^c ⁵ estão ligados em conjunto para formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um anel de 3 a 6 membros, que contém opcionalmente um heteroátomo adicional e que é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^4 ;

[0225] cada G^4 representa independentemente halo, R^a ⁶, -CN, -N(R^b ⁶) R^c ⁶, -OR d ⁶ ou =O;

[0226] cada R^a ⁶ representa independentemente C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila (por exemplo, C_{1-6} alquila) cada opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor;

[0227] cada R^b ⁶, R^c ⁶ e R^d ⁶ representa independentemente H ou C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila (por exemplo, C_{1-6} alquila), cada uma opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor; e/ou (por

exemplo, e)

[0228] cada p e q representa independentemente 1 ou 2.

[0229] Compostos mais particulares da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

[0230] X representa C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila ou C_{2-4} alquinila (por exemplo, C_{1-4} alquila) cada opcionalmente substituída por Y (por exemplo, X é não substituído ou, em determinadas modalidades, substituído por pelo menos um Y, tal como em que X é substituído por um Y);

[0231] Y representa R^{a3} ;

[0232] R^{a3} representa arila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um ou dois) grupos selecionados independentemente de G2c;

[0233] cada G^{2c} representa independentemente halo, R^{a4} , $-CN$, $-A^{a3}-C(O)R^{b4}$, $-A^{b3}-C(O)N(R^{c4})R^{d4}$, $-A^{c3}-C(O)OR^{e4}$, $-A^{d3}-S(O)qR^{f4}$, $-A^{e3}-S(O)qN(R^{g4})R^{h4}$, $-N(R^{j4})R^{k4}$ ou $-OR^{l4}$;

[0234] cada A^{a3} a A^{c3} representa independentemente uma ligação única ou $-N(R^{p4})-$;

[0235] cada R^{a4} e R^{f4} representa independentemente C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila (por exemplo, C_{1-6} alquila) cada opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor;

[0236] cada R^{b4} , R^{c4} , R^{d4} , R^{e4} , R^{g4} , R^{h4} , R^{j4} , R^{k4} , R^{l4} and R^{p4} representa independentemente H ou C_{1-6} alquila, C_{2-6}

alquenila ou C₂₋₆ alquinila (por exemplo, C₁₋₆ alquila) cada opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor, ou

[0237] quaisquer de R^{c4} e R^{d4}, R^{g4} e R^{h4} e/ou R^{j4} e R^{k4} são ligados em conjunto para formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um anel de 3 a 6 membros, que opcionalmente contém um hetroátnomo adicional e que é opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{3b};

[0238] cada G^{3b} representa independentemente flúor, R^{a5} ou =O;

[0239] cada R^{a4} representa C₁₋₃ alquila opcionalmente substituído por um ou mais átomos de flúor; e/ou (por exemplo, e)

[0240] cada p e q representa independentemente 1 ou 2.

[0241] Compostos ainda mais particulares da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

[0242] X representa C₁₋₄ alquila, C₂₋₄ alquenila ou C₂₋₄ alquinila (por exemplo, C₁₋₄ alquila) cada opcionalmente substituída por Y (por exemplo, X é não substituído ou, em determinadas modalidades, substituído por pelo menos um Y, tal como em que X é substituído por um Y);

[0243] Y representa R^{a3};

[0244] R^{a3} representa arila opcionalmente substituída por G^{2c};

[0245] G^{2c} representa halo, R^{a4} , $-CN$, $-C(O)N(R^{c4})R^{d4}$, $-C(O)OR^{e4}$, $-S(O)_2R^{f4}$, $-S(O)_2N(R^{g4})R^{h4}$, $-N(R^{j4})R^{k4}$ ou $-OR^{l4}$;

[0246] cada R^{a4} e R^{f4} representa independentemente C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila (por exemplo, C_{1-6} alquila) cada opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor; e/ou (por exemplo, e)

[0247] cada R^{c4} , R^{d4} , R^{e4} , R^{g4} , R^{h4} , R^{j4} , R^{k4} , R^{l4} e R^{m4} representa independentemente H ou C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila (por exemplo, C_{1-6} alquila) cada opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor.

[0248] Compostos ainda mais particulares da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que cada G^{2c} representa flúor, cloro, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CN$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OCH_3$, $-N(CH_3)_2$ ou $-OCH_3$.

[0249] Compostos particulares da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

[0250] X representa C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila (por exemplo, C_{1-6} alquila, tal como C_{1-4} alquila) cada opcionalmente substituída por Y (por exemplo, X é não substituído ou, em determinadas modalidades, substituída por pelo menos um Y, tal como em que X é substituído por um Y);

[0251] Y representa R^{a2} ;

[0252] R^{a2} representa heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{2d} ;

[0253] cada G^{2d} representa independentemente halo, R^{a4} , $-CN$, $-A^{a3}-C(Q^{a3})R^{b4}$, $-A^{b3}-C(Q^{b3})N(R^{c4})R^{d4}$, $-A^{c3}-C(Q^{c3})OR^{e4}$, $-A^{d3}-S(O)qR^{f4}$, $-A^{e3}-S(O)qN(R^{g4})R^{h4}$, $-A^{f3}-S(O)qOR^{i4}$, $-N_3$, $-N(R^{j4})R^{k4}$, $-N(H)CN$, $-NO_2$, $-ONO_2$, $-OR^{l4}$ ou $-SR^{m4}$;

[0254] cada Q^{a3} a Q^{c3} representa independentemente $=O$, $=S$, $=NR^{n4}$ ou $=N(OR^{o4})$;

[0255] cada A^{a3} a A^{f3} representa independentemente uma ligação simples, $-N(R^{p4})-$ ou $-O-$;

[0256] cada R^{a4} e R^{f4} representa independentemente C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila (por exemplo, C_{1-6} alquila) cada opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{3a} ou heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{3b} ;

[0257] cada R^{b4} , R^{c4} , R^{d4} , R^{e4} , R^{g4} , R^{h4} , R^{i4} , R^{j4} , R^{k4} , R^{l4} , R^{m4} , R^{n4} , R^{o4} e R^{p4} representa independentemente H , C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila (por exemplo, C_{1-6} alquila) cada opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{3a} ou heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{3b} , ou

[0258] quaisquer de R^{c4} e R^{d4} , R^{g4} e R^{h4} e/ou R^{j4} e R^{k4} são ligados em conjunto para formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um anel de 3 a 6 membros, que opcionalmente contém um heteroátomo adicional

e que é opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{3b};

[0259] cada G^{3a} e G^{3b} representa independentemente halo, R^{a5}, -CN, -N(R^{b5})R^{c5}, -OR^{d5}, -SR^{e5} ou =O;

[0260] cada R^{a5} representa independentemente C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila ou C₂₋₆ alquinila (por exemplo, C₁₋₆ alquila) cada uma opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G⁴;

[0261] cada R^{b5}, R^{c5}, R^{d5} e R^{e5} representa independentemente H ou C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila ou C₂₋₆ alquinila (por exemplo, C₁₋₆ alquila) cada opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G⁴ ou

[0262] cada R^{b5} e R^{c5} estão ligados em conjunto para formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um anel de 3 a 6 membros, que contém opcionalmente um heteroátomo adicional e que é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de G⁴;

[0263] cada G⁴ representa independentemente halo, R^{a6}, -CN, -N(R^{b6})R^{c6}, -OR^{d6} ou =O;

[0264] cada R^{a5} representa independentemente C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila ou C₂₋₆ alquinila (por exemplo, C₁₋₆ alquila) cada opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor;

[0265] cada R^{b6} , R^{c6} e R^{d6} representa independentemente H ou C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila (por exemplo, C_{1-6} alquila), cada uma opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor; e/ou (por exemplo, e)

[0266] cada p e q representa independentemente 1 ou 2.

[0267] Compostos mais particulares da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

[0268] X representa C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila ou C_{2-4} alquinila (por exemplo, C_{1-4} alquila) cada opcionalmente substituída por Y (por exemplo, X é não substituído ou, em determinadas modalidades, substituído por pelo menos um Y, tal como em que X é substituído por um Y);

[0269] Y representa R^{a3} ;

[0270] R^{a3} representa heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um ou dois) grupos selecionados independentemente de G^{2d} ;

[0271] cada G^{2d} representa independentemente halo, R^{a3} , $-CN$, $-A^{a3}-C(O)R^{b4}$, $-A^{b3}-C(O)N(R^{c4})R^{d4}$, $-A^{c3}-C(O)OR^{e4}$, $-A^{d3}-S(O)_qR^{f4}$, $-A^{e3}-S(O)_qN(R^{g4})R^{h4}$, $-N(R^{j4})R^{k4}$ ou $-OR^{l4}$;

[0272] cada A^{a3} a A^{c3} representa independentemente uma ligação única ou $-N(R^{p4})-$;

[0273] cada R^{a4} e R^{f4} representa independentemente C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila (por exemplo, C_{1-6}

alquila) cada opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor;

[0274] cada R^{b4} , R^{c4} , R^{d4} , R^{e4} , R^{g4} , R^{h4} , R^{j4} , R^{k4} , R^{l4} and R^{p4} representa independentemente H ou C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila (por exemplo, C_{1-6} alquila) cada opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor, ou

[0275] quaisquer de R^{c4} e R^{d4} , R^{g4} e R^{h4} e/ou R^{j4} e R^{k4} são ligados em conjunto para formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um anel de 3 a 6 membros, que opcionalmente contém um heteroátomo adicional e que é opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{3b} ;

[0276] cada G^{3b} representa independentemente flúor, R^{a5} ou $=O$;

[0277] cada R^{a5} representa independentemente C_{1-3} alquila opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor; e/ou (e)

[0278] cada p e q representa independentemente 1 ou 2.

[0279] Compostos ainda mais particulares da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

[0280] X representa C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila ou C_{2-4} alquinila (por exemplo, C_{1-4} alquila) cada opcionalmente substituída por Y (por exemplo, X é não substituído ou, em determinadas modalidades, substituído por pelo menos um Y,

tal como em que X é substituído por um Y);

[0281] Y representa R^{a3} ;

[0282] R^{a3} representa heteroarila opcionalmente substituída por G2d;

[0283] G^{2d} representa halo, R^{a4} , -CN, -C(O)N(R^{c4}) R^{d4} , -C(O)OR e4 , -S(O) $_2R^{f4}$, -S(O) $_2N(R^{g4})R^{h4}$, -N(R^{j4}) R^{k4} ou -OR l4 ;

[0284] cada R^{a4} e R^{f4} representa independentemente C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila (por exemplo, C_{1-6} alquila) cada opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor; e/ou (por exemplo, e)

[0285] cada R^{c4} , R^{d4} , R^{e4} , R^{g4} , R^{h4} , R^{j4} , R^{k4} , R^{l4} e R^{m4} representa independentemente H ou C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila (por exemplo, C_{1-6} alquila) cada opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor.

[0286] Compostos ainda mais particulares da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

[0287] R^{a3} representa heteroarila (por exemplo, furanila (por exemplo, 2-furanila) ou pirazinila) opcionalmente substituída (por exemplo, não substituída) por G2d; e/ou (por exemplo, e)

[0288] G^{2d} representa flúor, cloro ou C_{1-3} alquila (por exemplo, -CH₃).

[0289] Compostos particulares da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que R¹, R² e R³ representa independentemente H, halo (por exemplo, cloro ou flúor, tal

como cloro), R^{a1} , $-N(R^{j1})R^{k1}$, $-OR^{l1}$ ou $-SR^{m1}$ (tal como H, halo (por exemplo, cloro ou flúor, tal como cloro), R^{a1} , $-N(R^{j1})R^{k1}$ ou $-OR^{l1}$).

[0290] Compostos mais particulares da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

[0291] cada R^{a1} e R^{f1} representa independentemente C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente de selecionados G^{1a} ou heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{1b} ; e

[0292] cada R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{e1} , R^{g1} , R^{h1} , R^{i1} , R^{j1} , R^{k1} , R^{l1} , R^{m1} , R^{n1} , R^{o1} e R^{p1} representa independentemente H, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{1a} ou heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{1b} ; ou

[0293] quaisquer de R^{c1} e R^{d1} , R^{g1} e R^{h1} e/ou R^{j1} e R^{k1} são ligados em conjunto para formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um anel de 3 a 6 membros, que opcionalmente contém um heteroátomo adicional e que é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados dentre halo e C_{1-3} alquila, C_{2-3} alquenila ou C_{2-3} alquinila, cada uma opcionalmente

substituída por um ou mais halo e =O.

[0294] Compostos ainda mais particulares da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

[0295] R^1 representa halo (por exemplo, cloro), - $N(R^{j1})R^{k1}$, - OR^{l1} ou - SR^{m1} (por exemplo, halo, - $N(R^{j1})R^{k1}$ ou - OR^{l1});

[0296] cada R^2 e R^3 representa independentemente H, halo, R^{a1} , - $N(R^{j1})R^{k1}$, - OR^{l1} ou - SR^{m1} (por exemplo, H, halo, R^{a1} , - $N(R^{j1})R^{k1}$ ou - OR^{l1}); e/ou (por exemplo, e)

[0297] cada R^{a1} , R^{j1} , R^{k1} , R^{l1} e R^{m1} representa independentemente C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila (por exemplo, C_{1-6} alquila, tal como - CH_3) cada opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor.

[0298] Em modalidades particulares que podem ser mencionadas, apenas R^{c1} e R^{d1} , e/ou R^{g1} e R^{h1} podem ser alternativamente ligados em conjunto na maneira descrita aqui.

[0299] Por exemplo, compostos de fórmula I (ou seja, compostos da invenção) que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

[0300] R^1 representa - $N(R^{j1})R^{k1}$ ou - OR^{l1} ;

[0301] cada R^2 e R^3 representa independentemente H ou - $N(R^{j1})R^{k1}$, - OR^{l1} ou heterociclica opcionalmente substituída por um G^{1b} ;

[0302] cada R^{j1} e R^{k1} representa independentemente H

ou C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila ou C₂₋₆ alquinila (por exemplo, C₁₋₆ alquila),

[0303] ou R^{j1} e R^{k1} são ligados em conjunto para formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um anel de 3 a 6 membros, que opcionalmente contém um heteroátomo adicional e que é opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados independentemente de C₁₋₃ alquila;

[0304] cada R^{l1} representa independentemente C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila ou C₂₋₆ alquinila (por exemplo, C₁₋₆ alquila) cada opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor (por exemplo, de modo a formar um grupo -CH₃, -CHF₂ ou -CF₃); e/ou (e)

[0305] G^{1b} representa C¹⁻³ alquila e =O.

[0306] Compostos adicionais da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que R² e R³ representam cada um H, halo (por exemplo, flúor ou cloro, tal como cloro), -N(R^{j1})R^{k1} ou -OR^{l1}.

[0307] Em particular, compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

[0308] R¹ representa halo (por exemplo, cloro), -N(R^{j1})R^{k1} ou -OR^{l1};

[0309] cada R² e R³ representa independentemente H, halo (por exemplo, cloro), -N(R^{j1})R^{k1} ou -OR^{l1};

[0310] cada R^{l1} representa independentemente C₁₋₆

alquila, C₂₋₆ alquenila ou C₂₋₆ alquinila (por exemplo, C₁₋₆ alquila) opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor (tal como grupo -CH₃, -CHF₂ ou -CF₃) ; e/ou (por exemplo, e)

[0311] cada R^{j1} e R^{k1} representa independentemente C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila ou C₂₋₆ alquinila (por exemplo, C₁₋₆ alquila) opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor (tal como um grupo -CH₃) .

[0312] Por exemplo, compostos particulares da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

[0313] R¹ representa -OR¹¹;

[0314] cada R² e R³ representa independentemente H ou -OR¹¹; e/ou (e)

[0315] cada R¹¹ representa independentemente C₁₋₆ alquila (por exemplo, -CH₃) opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor (por exemplo, de modo a formar -CF₃) .

[0316] Compostos particulares da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que cada um de R² and R³ representa H.

[0317] Por exemplo, em modalidades particulares, estão fornecidos compostos da invenção em que:

[0318] R² e R³ representam H; e/ou (por exemplo, e)

[0319] R¹ representa -OC₁₋₆ alquila opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor (por exemplo, -

OCH₃).

[0320] Em uma modalidade adicional, são fornecidos compostos da invenção em que:

[0321] R² e R³ representam H; e/ou (por exemplo, e)

[0322] R¹ representa halo (por exemplo, cloro) - N(CH₃)₂ ou -OCH₃.

[0323] Ainda em uma modalidade adicional, são fornecidos compostos da invenção em que:

[0324] R² e R³ representam H; e/ou (por exemplo, e)

[0325] R¹ representa -OCH₃.

[0326] Como indicado aqui acima, características e modalidades particulares como descrito aqui podem ser combinadas sem se afastar do ensinamento da invenção.

[0327] Por exemplo, em uma modalidade particular da invenção (por exemplo, uma modalidade particular do primeiro aspecto da invenção) são fornecidos compostos da invenção em que:

[0328] X representa C₁₋₁₂ alquila não substituída, C₁₋₁₂ alquenila ou C₁₋₁₂ alquinila (por exemplo, C₂₋₈ alquila, incluindo C₃₋₆ alquila cíclica ou parcialmente cíclica);

[0329] R¹ representa halo, -N(R^{j1})R^{k1} ou -OR^{l1}; e

[0330] cada R² e R³ representa independentemente H, halo, R^{a1}, -N(R^{j1})R^{k1} ou -OR^{l1}.

[0331] Em modalidades particulares da invenção que podem ser mencionadas, são fornecidos compostos da invenção

em que:

[0332] X representa um grupo C_{2-8} alquila não substituído;

[0333] X representa um grupo C_{3-6} alquila cíclico ou parcialmente cíclico não substituído;

[0334] X representa C_{1-4} alquila substituída com um grupo heterociclico como definido na fórmula I (incluindo todas as características e modalidades da mesma);

[0335] X representa C_{1-4} alquila substituída com um grupo arila como definido na fórmula I (incluindo todas as características e modalidades da mesma);

[0336] X representa C_{1-4} alquila substituída com um grupo heteroarila monocíclico como definido na fórmula I (incluindo todas as características e modalidades da mesma);

[0337] X representa C_{1-4} alquila substituída com um grupo heteroarila de cinco membros como definido na fórmula I (incluindo todas as características e modalidades da mesma);

[0338] X representa C_{1-4} alquila substituída com um grupo heteroarila de seis membros como definido na fórmula I (incluindo todas as características e modalidades da mesma); ou

[0339] X representa C_{1-4} alquila substituída com um grupo heteroarila bicíclico como definido na fórmula I (incluindo todas as características e modalidades da mesma).

[0340] Para evitar dúvidas, em modalidades particulares da invenção, são fornecidos compostos da invenção em que R^2 e R^3 representam H e R^1 representa:

[0341] $-OR_{11}$ (por exemplo, $-OCH_3$);

[0342] $-N(R^{j1})R^{k1}$ (por exemplo, $-N(CH_3)_2$); ou

[0343] cloro.

[0344] Para evitar dúvidas, o versado na técnica entenderá que cada G^{3c} e G^{3d} pode ser interpretado em relação a G^{3a} e G^{3b} da mesma maneira que os grupos G^{2c} e G^{2d} correspondentes são interpretados em relação ao interpretado em relação a G^{2a} e G^{2b} , ou seja, tais que:

[0345] G^{3c} e G^{3d} representam independentemente halo, R^{a5} , $-CN$, $-A^{a4}-C(Q^{a4})R^{b5}$, $-A^{b4}-C(Q^{b4})N(R^{c5})R^{d5}$, $-A^{c4}-C(Q^{c4})OR^{e5}$, $-A^{d5}-S(O)qR^{f5}$, $-A^{e4}-S(O)qN(R^{g5})R^{h5}$, $-A^{f4}-S(O)qOR^{i5}$, $-N_3$, $-N(R^{j5})R^{k5}$, $-N(H)CN$, $-NO_2$, $-ONO_2$, $-OR^{l5}$ ou $-SR^{m5}$,

[0346] cada Q^{a4} a Q^{c4} representa independentemente $=O$, $=S$, $=NR^{n5}$ ou $=N(OR^{o5})$;

[0347] cada A^{a4} a A^{f4} representa independentemente uma ligação simples, $-N(R^{p5})-$ ou $-O-$;

[0348] com cada R^{f5} a R^{p5} representa independentemente H ou C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G_4 ou com cada R^{g5} e R^{h5} , e R^{j5} e R^{k5} sendo ligados em conjunto para formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um

anel de 3 a 6 membros, que opcionalmente contém um heteroátomo adicional e que é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de G⁴.

[0349] Compostos particulares da invenção (incluindo compostos de fórmula I, e todas as modalidades e formas particulares dos mesmos) que podem ser mencionados incluem os compostos dos exemplos como aqui proporcionados ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[0350] Quando se indica que um composto exemplificativo foi obtido em uma forma de sal particular, o versado compreenderá que compostos particulares da invenção que podem ser mencionados incluem a base livre ou o ácido livre (conforme apropriado) desse composto e vice-versa. Além disso, quando se indica que um exemplo de composto foi obtido em uma forma de sal particular, compostos particulares da invenção que podem ser mencionados incluem outros (ou seja, diferentes) sais farmaceuticamente aceitáveis desse composto.

[0351] Assim, para evitar dúvidas, os compostos particulares da invenção que podem ser mencionados incluem:

[0352] 2-benzilssulfonil-6-metóxi-3-nitropiridina;

[0353] 2-ciclopentilssulfonil-6-metóxi-3-nitropiridina;

[0354] 2-hexilssulfonil-6-metóxi-3-nitropiridina;

[0355] 2-benzilssulfonil-6-cloro-3-nitropiridina;

- [0356] 6-cloro-2-(ciclopentilssulfonil)-3-nitropiridina;
- [0357] 6-cloro-2-(hexilssulfonil)-3-nitropiridina;
- [0358] 2-benzilssulfonil-6-dimetilamino-3-nitropiridina;
- [0359] 2-ciclopentilssulfonil-6-dimetilamino-3-nitropiridina;
- [0360] 6-dimetilamino-2-hexilssulfonil-3-nitropiridina;
- [0361] 2-(etilssulfonil)-6-metóxi-3-nitropiridina;
- [0362] 2-(isopropilssulfonil)-6-metóxi-3-nitropiridina;
- [0363] 6-metóxi-3-nitro-2-(octilssulfonil)piridina;
- [0364] 2-(ciclopropilssulfonil)-6-metóxi-3-nitropiridina;
- [0365] 6-metóxi-3-nitro-2-((5,5,5-trifluoropentil)sulfonil)piridina;
- [0366] N-(2-((6-metóxi-3-nitropiridin-2-il)sulfonil)etil)acetamida;
- [0367] 3-((6-metóxi-3-nitropiridin-2-il)sulfonil)propanoato de metila;
- [0368] 3-((6-metóxi-3-nitropiridin-2-il)sulfonil)propan-1-ol;
- [0369] 6-metóxi-3-nitro-2-((2-(piperidin-1-il)etil)sulfonil)piridina;

- [0370] 2-((2-clorobenzil)sulfonil)-6-metóxi-3-nitropiridina;
- [0371] 2-((3-clorobenzil)sulfonil)-6-metóxi-3-nitropiridina;
- [0372] 2-((4-clorobenzil)sulfonil)-6-metóxi-3-nitropiridina;
- [0373] 2-((4-fluorobenzil)sulfonil)-6-metóxi-3-nitropiridina;
- [0374] 6-metóxi-2-((4-metilbenzil)sulfonil)-3-nitropiridina;
- [0375] 6-metóxi-2-((4-metoxibenzil)sulfonil)-3-nitropiridina;
- [0376] 6-metóxi-3-nitro-2-((4-(trifluorometóxi)benzil)sulfonil)piridina;
- [0377] 6-metóxi-3-nitro-2-(fenetilssulfonil)piridina;
- [0378] 6-metóxi-3-nitro-2-((3-fenilpropil)sulfonil)piridina;
- [0379] 6-metóxi-3-nitro-2-((2-fenoxietil)sulfonil)piridina;
- [0380] 2-((furan-2-ilmetil)sulfonil)-6-metóxi-3-nitropiridina; e
- [0381] 2-(2-((6-metóxi-3-nitropiridin-2-il)sulfonil)etil)pirazina,
- [0382] e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

[0383] Composições e usos médicos

[0384] Como discutido aqui anteriormente, os compostos da invenção e, portanto, composições e kits que compreendem os mesmos são úteis como produtos farmacêuticos.

[0385] De acordo com um segundo aspecto da invenção, é proporcionado um composto da invenção, como definido aqui anteriormente (ou seja, no primeiro aspecto da invenção, incluindo todas as modalidades e características particulares, mas sem as condições), para uso como produto farmacêutico. Além disso, é fornecido um composto da invenção, como definido aqui anteriormente, para uso em medicina.

[0386] Em uma modalidade particular do segundo aspecto da invenção, o composto da invenção é um composto da invenção, mas com condição (B) (ou seja, incluindo a condição (B) como definido no primeiro aspecto da invenção).

[0387] Em uma modalidade particular do segundo aspecto da invenção, o composto da invenção é um composto do primeiro aspecto da invenção (ou seja, incluindo as condições).

[0388] Como aqui indicado, os compostos da invenção podem ser de uso particular no tratamento de cânceres.

[0389] Assim, em um terceiro aspecto da invenção, é proporcionado um composto da invenção, como definido aqui anteriormente (ou seja, no primeiro aspecto da invenção,

incluindo todas as modalidades e características particulares, mas sem as condições), para uso no tratamento de câncer.

[0390] Em um terceiro aspecto alternativo da invenção, é proporcionado o uso de um composto da invenção, como definido aqui anteriormente, na fabricação de um medicamento para o tratamento de câncer.

[0391] Em um terceiro aspecto alternativo adicional da invenção, é proporcionado um método de tratamento de câncer que compreende administrar a um paciente em necessidade do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção.

[0392] Em uma modalidade particular do terceiro aspecto da invenção, o composto da invenção é um composto da invenção, mas com condição (B) (ou seja, incluindo a condição (B) como definido no primeiro aspecto da invenção).

[0393] Em uma modalidade particular do terceiro aspecto da invenção, o composto da invenção é um composto do primeiro aspecto da invenção (ou seja, incluindo as condições).

[0394] O versado compreenderá que as referências ao tratamento de uma condição particular (ou, similarmente, ao tratamento dessa condição) assumem os seus significados normais no campo da medicina. Em particular, os termos podem referir-se a conseguir uma redução na gravidade de um ou

mais sintomas clínicos associados à condição. Por exemplo, no caso de um câncer, o termo pode referir-se a conseguir uma redução da quantidade de células cancerígenas presentes (por exemplo, no caso de um câncer que forma um tumor sólido, indicado por uma redução no volume do tumor).

[0395] Como aqui utilizado, referências a pacientes se referirão a um sujeito vivo a ser tratado, incluindo pacientes mamíferos (por exemplo, humanos).

[0396] Como aqui utilizado, o termo quantidade eficaz se referirá a uma quantidade de um composto que confere um efeito terapêutico ao paciente tratado. O efeito pode ser objetivo (ou seja, mensurável por algum ensaio ou marcador) ou subjetivo (isto é, o sujeito dá uma indicação e/ou sente um efeito).

[0397] Embora os compostos da invenção possam possuir atividade farmacológica como tal, determinados derivados farmaceuticamente aceitáveis (por exemplo, "protegidos") de compostos da invenção podem existir ou ser preparados que podem não possuir essa atividade, mas podem ser administrados parentericamente ou oralmente e depois disso ser metabolizado no corpo para formar compostos da invenção. Tais compostos (que podem possuir alguma atividade farmacológica, desde que essa atividade seja apreciavelmente mais baixa do que a dos compostos ativos aos quais são metabolizados) podem, portanto, ser descritos como

“profármacos” de compostos da invenção.

[0398] Como aqui utilizado, as referências aos profármacos incluirão compostos que formam um composto da invenção, em uma quantidade detectável experimentalmente, dentro de um período de tempo predeterminado, após administração entérica ou parentérica (por exemplo, administração oral ou parentérica). Todos os profármacos dos compostos da invenção estão incluídos dentro do escopo da invenção.

[0399] Além disso, determinados compostos da invenção podem possuir nenhuma ou uma atividade farmacológica mínima como tal, mas podem ser administrados parentericamente ou oralmente e depois ser metabolizados no corpo para formar compostos da invenção que possuam atividade farmacológica como tal. Tais compostos (que também incluem compostos que podem possuir alguma atividade farmacológica, mas que a atividade é apreciavelmente mais baixa do que a dos compostos ativos da invenção aos quais são metabolizados), podem também ser descritos como “profármacos”.

[0400] Assim, os compostos da invenção são úteis porque possuem atividade farmacológica e/ou são metabolizados no corpo após administração oral ou parentérica para formar compostos que possuem atividade farmacológica.

[0401] Sem desejar estar ligado à teoria, acredita-se que os compostos da invenção em que n representa 1 podem ser metabolizados in vivo para formar compostos correspondentes da invenção em que n representa 2.

[0402] Como aqui indicado, os compostos da invenção podem ser úteis no tratamento de câncer (ou seja, cânceres específicos).

[0403] Cânceres específicos que podem ser mencionados incluem aqueles selecionados do grupo que compreende:

[0404] cânceres dos tecidos moles, tais como sarcoma (por exemplo, angioossarcoma, fibrossarcoma, rabdomiossarcoma, lipossarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma e teratoma;

[0405] cânceres de pulmão, tais como carcinoma broncogênico (por exemplo, células escamosas, células pequenas indiferenciadas, células grandes indiferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (ou bronquiolar), adenoma brônquico, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma, incluindo câncer de pulmão de células não pequenas;

[0406] cânceres gastrointestinais: tais como cânceres esofágicos (por exemplo, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomiossarcoma, linfoma), cânceres de estômago (por exemplo, carcinoma, linfoma,

leiomiossarcoma), cânceres pancreáticos (por exemplo, adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), cânceres de intestino delgado (por exemplo, adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), cânceres de intestino grosso (por exemplo, adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma viloso, hamartoma, leiomioma);

[0407] cânceres do trato geniturinário, tais como câncer de rim (por exemplo, adenocarcinoma, tumor de Wilms (nefroblastoma), linfoma, leucemia), bexiga e uretra (por exemplo, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionais, adenocarcinoma), próstata (por exemplo, adenocarcinoma, sarcoma), testículos (por exemplo, seminoma, teratoma, carcinoma embrionário, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiais, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoídes, lipoma);

[0408] cânceres de fígado, tais como hepatoma (por exemplo, carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiossarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma;

[0409] cânceres ósseos, tais como sarcoma osteogênico (por exemplo, osteossarcoma), fibrossarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrossarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (por exemplo, sarcoma de células

reticulares), mieloma múltiplo, cordoma tumor maligno de células gigantes, osteocronfroma (por exemplo, exostoses osteocartilaginosas), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide e tumores de células gigantes;

[0410] cânceres de cabeça e/ou sistema nervoso, tais como câncer do crânio (por exemplo, osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteite deformante), meninges (por exemplo, meningioma, meningiossarcoma, gliomatose), cérebro (por exemplo, astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congênitos), medula espinhal (por exemplo, neurofibroma, meningioma, glioma, sarcoma);

[0411] cânceres ginecológicos, como câncer do útero (por exemplo, carcinoma endometrial), cérvix (carcinoma cervical, displasia cervical pré-tumoral), ovários (por exemplo, carcinoma ovariano (cistoadenocarcinoma seroso, cistoadenocarcinoma mucinoso, carcinoma não classificado), tumores de células granuloso-tecais, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), cânceres da vulva (por exemplo, carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrossarcoma, melanoma), vagina (por exemplo, carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioides

(rabdomiossarcoma embrionário)) trompas de falópio (por exemplo, carcinoma) ;

[0412] cânceres hematológicos, tais como câncer do sangue e da medula óssea (por exemplo, leucemia mieloide (aguda e crônica), leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crônica, doenças mieloproliferativas, mieloma múltiplo, síndrome mielodisplásica), doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin (linfoma maligno) ;

[0413] cânceres de pele, tais como melanoma maligno, carcinoma basocelular, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, nevos displásticos de moles, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides; neurofibromatose e glândulas suprarrenais; e

[0414] neuroblastomas.

[0415] Como aqui utilizado, referências a células cancerígenas e semelhantes incluirão referências a uma célula afetada por qualquer uma das condições acima identificadas.

[0416] Cânceres mais particulares que podem ser mencionados incluem aqueles correspondentes às linhas celulares utilizadas nos exemplos aqui fornecidos.

[0417] Por exemplo, cânceres particulares que podem ser mencionados incluem câncer de mama (tal como adenocarcinoma mamário, por exemplo, adenocarcinoma mamário metastático) e/ou glioblastoma (tal como glioblastoma

multiforme).

[0418] Cânceres mais específicos que podem ser mencionados incluem:

[0419] câncer de cabeça e pescoço (como câncer de garganta, por exemplo, carcinoma de células escamosas da faringe);

[0420] câncer do cólon (tal como carcinoma colorretal);

[0421] câncer de pele (como carcinoma epidermoide (pele));

[0422] cânceres gastrointestinais (tais como câncer pancreático, por exemplo, carcinoma ductal pancreático);

[0423] câncer de mama (tal como adenocarcinoma mamário, por exemplo, adenocarcinoma mamário metastático);

[0424] câncer de pulmão (tal como carcinoma); e

[0425] cânceres hematológicos (tais como leucemia, por exemplo, leucemia monocítica aguda).

[0426] Em modalidades particulares, o câncer é um câncer de tumor sólido.

[0427] Em modalidades mais particulares, o câncer é selecionado de câncer de pâncreas, câncer de ovário e câncer colorretal.

[0428] Por exemplo, em determinadas modalidades, o câncer é selecionado de câncer colorretal (incluindo os que processam mutações Ras), câncer de pulmão de pequenas

células, câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) e glioma.

[0429] Em outras modalidades, o câncer é selecionado de câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de ovário, câncer de mama metastático, câncer pancreático, câncer hepatobiliar (incluindo câncer hepatocelular, câncer de duto biliar e colangiocarcinoma) e câncer gástrico.

[0430] Em outras modalidades, o câncer é selecionado de câncer colorretal (incluindo mutações Ras), câncer de pulmão de células pequenas, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de ovário, câncer hepatobiliar (incluindo câncer hepatocelular, câncer de duto biliar e colangiocarcinoma), câncer gástrico, câncer testicular e carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço.

[0431] Em determinadas modalidades da presente invenção, o câncer selecionado de leucemia (incluindo leucemia mieloide aguda, leucemia linfooblástica aguda, leucemia mieloide crônica e leucemia linfoide crônica), linfoma (incluindo linfoma de células do manto, linfoma Hodgkin e linfoma não Hodgkin) e câncer de próstata.

[0432] O versado compreenderá que o tratamento com compostos da invenção pode ainda compreender (ou seja, ser combinado com) outro(s) tratamento(s) para a mesma condição. Em particular, o tratamento com compostos da invenção pode ser combinado com meios para o tratamento de câncer, tal

como tratamento com um ou mais outros agentes terapêuticos que sejam úteis no tratamento de câncer e/ou um ou mais métodos físicos utilizados no tratamento de câncer (tal como tratamento através de cirurgia), como é do conhecimento dos versados na técnica.

[0433] Em particular, o tratamento com compostos da invenção pode ser realizado em pacientes que estão sendo ou foram (ou seja, como parte ou de um tratamento para a mesma condição, tal como dentro de um mês de tratamento com compostos da invenção, tal como dentro de duas semanas, por exemplo, dentro de uma semana ou, particularmente, no mesmo dia) tratadas com um agente terapêutico ou método físico que é capaz de causar (por exemplo, pode ser demonstrado que causa) um aumento nas espécies reativas de oxigênio.

[0434] Para evitar dúvidas, o versado entenderá que agentes terapêuticos ou métodos físicos capazes de causar (por exemplo, pode ser demonstrado que causam) um aumento nas espécies reativas de oxigênio podem não ser necessariamente tratamentos efetivos em si, mas se tornarão efetivos quando usados em combinação com compostos da invenção.

[0435] Para evitar dúvidas, o versado compreenderá que os compostos da invenção também podem ser utilizados em combinação com um ou mais outros agentes terapêuticos que são úteis no tratamento de câncer e/ou um ou mais métodos

físicos utilizados na tratamento de câncer (tal como tratamento através de cirurgia) em que tais métodos não causam um aumento em espécies reativas de oxigênio.

[0436] Em particular, o tratamento com compostos da invenção pode ser realizado em pacientes que estão sendo ou foram tratados com radioterapia.

[0437] Assim, também é fornecido:

[0438] um método de tratamento de câncer em um doente com necessidade deste, em que é administrada ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção em combinação com tratamento por radioterapia (ou seja, concomitantemente ou sequencialmente); e

[0439] um composto da invenção para uso no tratamento de câncer em um paciente que também está sendo tratado com radioterapia.

[0440] Os compostos da invenção serão normalmente administrados por via oral, intravenosa, subcutânea, bucal, retal, dérmica, nasal, traqueal, bronquial, sublingual, intranasal, tópica, por qualquer outra via parentérica ou por inalação, em uma forma de dosagem farmaceuticamente aceitável.

[0441] Os compostos da invenção podem ser administrados isoladamente ou podem ser administrados por meio de composições/formulações farmacêuticas conhecidas, incluindo comprimidos, cápsulas ou elixires para

administração oral, supositórios para administração retal, soluções ou suspensões estéreis para administração parentérica ou intramuscular e semelhantes.

[0442] De acordo com um quarto aspecto da invenção, é assim proporcionada uma composição/formulação farmacêutica que compreende um composto da invenção como definido aqui anteriormente (ou seja, no primeiro aspecto da invenção, incluindo todas as modalidades e características particulares, mas sem as condições), e opcionalmente (por exemplo, em mistura com) um ou mais adjuvante, diluente e/ou carreador farmaceuticamente aceitáveis.

[0443] Em uma modalidade particular do quarto aspecto da invenção, o composto da invenção é um composto da invenção, mas com condição (B) (ou seja, incluindo a condição (B) como definido no primeiro aspecto da invenção).

[0444] Em uma modalidade particular do quarto aspecto da invenção, o composto da invenção é um composto do primeiro aspecto da invenção (ou seja, incluindo as condições).

[0445] O versado compreenderá que as referências aqui feitas a compostos da invenção que são para usos particulares (e, similarmente, a usos e métodos de uso relacionados a compostos da invenção) podem também aplicar-se a composições farmacêuticas que compreendem compostos da invenção como aqui descrito.

[0446] Os compostos da invenção podem ser administrados na forma de comprimidos ou cápsulas, por exemplo, cápsulas de libertação retardada que são tomadas oralmente. Alternativamente, os compostos da invenção podem estar na forma líquida e podem ser tomados oralmente ou por injeção. Os compostos da invenção também podem estar na forma de supositórios ou cremes, géis e espumas, por exemplo, que podem ser aplicados à pele. Além disso, eles podem estar na forma de um inalante que é aplicado nasalmente ou através dos pulmões.

[0447] O versado compreenderá que os compostos da invenção podem agir sistematicamente e/ou localmente (ou seja, em um local particular).

[0448] Os compostos da invenção podem ser administrados por via oral, intravenosa, subcutânea, bucal, retal, dérmica, nasal, traqueal, brônquica, por qualquer outra via parentérica ou via inalação, em uma forma de dosagem farmaceuticamente aceitável. Alternativamente, particularmente quando os compostos da invenção se destinam a atuar localmente, os compostos da invenção podem ser administrados topicalmente.

[0449] Assim, em uma modalidade particular, a formulação farmacêutica é proporcionada em uma forma de dosagem farmaceuticamente aceitável, incluindo comprimidos ou cápsulas, formas líquidas para serem tomadas oralmente ou

por injeção, supositórios, cremes, géis, espumas ou inalantes (por exemplo, para serem aplicados intranasalmente). Para evitar dúvidas, em tais modalidades, os compostos da invenção podem estar presentes como um sólido (por exemplo, uma dispersão sólida), líquido (por exemplo, em solução) ou em outras formas, tal como na forma de micelas.

[0450] Em modalidades mais particulares, a formulação farmacêutica é proporcionada na forma de comprimidos ou cápsulas, formas líquidas para serem tomadas oralmente ou por injeção (por exemplo, uma forma adequada para injeção intravenosa). Em particular, a injeção pode ocorrer utilizando-se meios convencionais e pode incluir o uso de microagulhas.

[0451] Dependendo, por exemplo, da potência e das características físicas do composto da invenção (ou seja, ingrediente ativo), as formulações farmacêuticas que podem ser mencionadas incluem aquelas em que o ingrediente ativo está presente em pelo menos 1% (ou pelo menos 10%, pelo menos 30% ou pelo menos 50%) em peso. Ou seja, a razão de ingrediente ativo para os outros componentes (ou seja, a adição de adjuvante, diluente e carreador) da composição farmacêutica é de pelo menos 1:99 (ou pelo menos 10:90, pelo menos 30:70 ou pelo menos 50:50) em peso.

[0452] Como aqui descrito, os compostos da invenção

podem também ser combinados com um ou mais outros agentes terapêuticos (ou seja, diferentes, por exemplo, outros que não compostos de fórmula I) que são úteis no tratamento de câncer. Tais produtos de combinação que proporcionam a administração de um composto da invenção em conjunto com um ou mais outros agentes terapêuticos podem ser apresentados como formulações separadas, em que pelo menos uma dessas formulações compreende um composto da invenção, e pelo menos uma compreende o outro agente terapêutico, ou pode ser apresentado (ou seja, formulado) como uma preparação combinada (ou seja, apresentada como uma formulação única que inclui um composto da invenção e os um ou mais outros agentes terapêuticos).

[0453] Assim, de acordo com um quinto aspecto da invenção, é fornecido um produto de combinação que compreende:

[0454] (A) um composto da invenção como definido aqui anteriormente (ou seja, no primeiro aspecto da invenção, incluindo todas as modalidades e características particulares, mas sem as condições); e

[0455] (B) um ou mais outros agentes terapêuticos que são úteis no tratamento de câncer,

[0456] em que cada um dos componentes (A) e (B) é formulado em mistura, opcionalmente com um ou mais dentre um adjuvante, diluente ou carreador farmaceuticamente

aceitável.

[0457] Em um sexto aspecto da invenção, é fornecido um kit de partes que compreende:

[0458] (a) uma formulação farmacêutica tal como definido aqui anteriormente (ou seja, no quarto aspecto da invenção); e

[0459] (b) um ou mais outros agentes terapêuticos que são úteis no tratamento de câncer, opcionalmente em mistura com um ou mais dentre adjuvantes, diluentes ou carreadores farmaceuticamente aceitáveis,

[0460] em que componentes (a) e (b) são, cada um, proporcionados em uma forma que é adequada para administração em conjunto (ou seja, concomitantemente ou sequencialmente) com o outro.

[0461] Em uma modalidade particular do quinto e do sexto aspectos da invenção, o composto da invenção é um composto da invenção, mas com condição (B) (ou seja, incluindo a condição (B) como definido no primeiro aspecto da invenção).

[0462] O versado compreenderá que os compostos da invenção, e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis, podem ser administrados (por exemplo, como formulações como aqui descritas acima) em doses variáveis, com as doses sendo adequadas prontamente determinadas por um versado na técnica. Dosagens orais, pulmonares e tópicas (e dosagens

subcutâneas, embora essas dosagens possam ser relativamente inferiores) podem variar entre cerca de 0,01 µg/kg de peso corporal por dia (µg/kg/dia) a cerca de 200 µg/kg/dia, preferencialmente cerca de 0,01 a cerca de 10 µg/kg/dia, e mais preferencialmente cerca de 0,1 a cerca de 5,0 µg/kg/dia. Por exemplo, quando administrado oralmente, o tratamento com tais compostos pode compreender a administração de formulações tipicamente que contêm entre cerca de 0,01 µg e cerca de 2000 mg, por exemplo, entre cerca de 0,1 µg e cerca de 500 mg ou entre 1 µg e cerca de 100 mg (por exemplo, 20 µg a cerca de 80 mg) do(s) ingrediente(s) ativo(s). Quando administradas por via intravenosa, as doses mais preferidas variarão entre cerca de 0,001 e cerca de 10 µg/kg/hora durante a infusão a uma taxa constante. Vantajosamente, o tratamento pode compreender a administração de tais compostos e composições em uma dose diária única, ou a dosagem diária total pode ser administrada em doses divididas de duas, três ou quatro vezes por dia (por exemplo, duas vezes por dia com referência às doses aqui descritas, tais como uma dose de 10 mg, 20 mg, 30 mg ou 40 mg duas vezes ao dia).

[0463] Em qualquer caso, o médico, ou o versado, será capaz de determinar a dosagem real que será mais adequada para um paciente individual, o que provavelmente variará com a via de administração, o tipo e a gravidade da condição que

é a ser tratada, bem como as espécies, idade, peso, sexo, função renal, função hepática e resposta do paciente particular a ser tratado. As dosagens acima mencionadas são exemplares do caso médio; podem, evidentemente, haver casos individuais em que são necessárias gamas de dosagem mais altas ou mais baixas, e essas estão dentro do escopo desta invenção.

Preparação de compostos/composições

[0464] As composições/formulações farmacêuticas, produtos combinados e kits como aqui descritos podem ser preparados de acordo com a prática farmacêutica padrão e/ou aceita.

[0465] Assim, em um aspecto adicional da invenção, é proporcionado um processo para a preparação de uma composição/formulação farmacêutica, como definido aqui anteriormente, que compreende colocar em associação um composto da invenção, como definido aqui anteriormente, com um ou mais adjuvantes, diluentes ou carreadores farmaceuticamente aceitáveis.

[0466] Em outros aspectos da invenção, é proporcionado um processo para a preparação de um produto combinado ou kit de partes como definido aqui anteriormente, que compreende colocar em associação um composto da invenção, como definido aqui anteriormente, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo com o outro agente

terapêutico que é útil no tratamento de câncer e pelo menos um adjuvante, diluente ou carreador farmaceuticamente aceitável.

[0467] Como aqui utilizado, as referências a colocar em associação significarão que os dois componentes são tornados adequados para administração em conjunto uns com os outros.

[0468] Assim, em relação ao processo para a preparação de um kit de partes como definido aqui anteriormente, ao associar os dois componentes "uns aos outros", foi incluído que os dois componentes do kit de partes podem ser:

[0469] (i) proporcionados como formulações separadas (ou seja, de forma independente um do outro), que são subsequentemente reunidas para uso em conjunção uns com os outros em terapia de combinação; ou

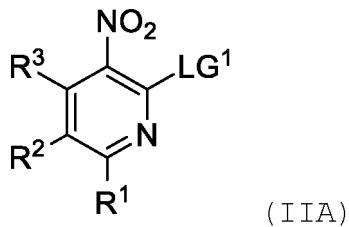
[0470] (ii) embalados e apresentados juntos como componentes separados de um "pacote de combinação" para uso em conjunção um com o outro em terapia de combinação.

[0471] Os compostos da invenção como aqui descritos podem ser preparados de acordo com técnicas que são bem conhecidas dos versados na técnica, tais como os descritos nos exemplos fornecidos a seguir.

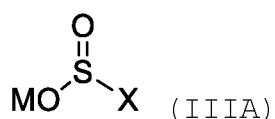
[0472] De acordo com um sétimo aspecto da invenção, é proporcionado um processo para a preparação de um composto

do primeiro aspecto da invenção, como definido aqui anteriormente (ou seja, um composto da invenção, mas incluindo a condição), que compreende:

[0473] (i) em que n representa 2, a reação de um composto de fórmula IIA



[0474] em que R^1 , R^2 e R^3 são como aqui definido (ou seja, para os compostos da invenção, ou qualquer característica ou modalidade particular dos mesmos) e LG^1 representa um grupo de saída adequado (tal como halo, por exemplo, cloro), com um composto de fórmula IIIA

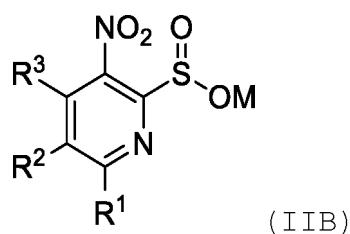


[0475] em que X é como aqui definido (ou seja, para compostos da invenção, ou qualquer característica ou modalidades particulares dos mesmos) e M representa um íon de metal alcalino (tal como um íon Na),

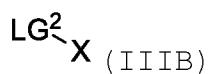
[0476] na presença de um ácido adequado (tal como um ácido concentrado, por exemplo, um ácido mineral concentrado, por exemplo, HCl concentrado, por exemplo, HCl aquoso concentrado) e na presença de um solvente adequado (tal como um solvente orgânico polar, por exemplo, N,N' -

dimetilacetamida, *N,N'*-dimetilformamida ou tetrahidrofurano) e, opcionalmente, na presença de um catalisador de transferência de fase adequado (tal como um sal de amônio quaternário, por exemplo, cloreto de tetra-butil amônio);

[0477] (ii) em que *n* representa 2, a reação de um composto de fórmula IIB



[0478] em que R^1 , R^2 e R^3 são como aqui definidos (ou seja, para os compostos da invenção, ou qualquer característica ou modalidades dos mesmos) e M representa um íon de metal alcalino (tal como um íon de Na), com um composto de fórmula IIIB



[0479] em que X é como aqui definido na fórmula I (ou seja, para os compostos da invenção, ou quaisquer características ou modalidades particulares dos mesmos) e LG^2 representa um grupo de saída adequado (tal como halo, por exemplo, cloro), na presença de um ácido adequado (tal como um ácido concentrado, por exemplo, um ácido mineral concentrado, por exemplo HCl concentrado, por exemplo, HCl

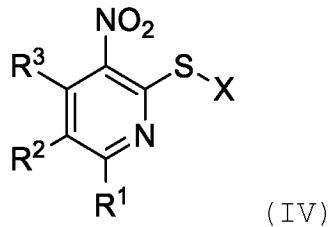
aquoso concentrado) e na presença de um solvente adequado (tal como um solvente orgânico polar, por exemplo N,N-dimetilacetamida, N,N'-dimetilformamida ou tetrahidrofurano), e opcionalmente na presença de um catalisador de transferência de fase adequado (tal como um sal de amônio quaternário, por exemplo, cloreto de tetrabutil amônio);

[0480] (iii) em que n representa 2, a reação de um composto de fórmula IIA como definido aqui anteriormente com um composto de fórmula IIIA como definido aqui anteriormente, na presença de um haleto de metal adequado (tal como um iodeto de um metal adequado, por exemplo, CuI, ou um brometo de metal adequado, por exemplo, CuBr; que pode estar presente em excesso, tal como em quantidade correspondente a pelo menos 2 equivalentes molares do composto de fórmula IIA e/ou o composto de fórmula IIIA) e na presença de um solvente adequado (tal como um solvente orgânico polar, por exemplo, N,N'-dimetilacetamida, N,N'-dimetilformamida, tetrahidrofurano ou 3-dimetil-2-imidazolidinona), sob condições conhecidas para aqueles versados na técnica;

[0481] (iv) em que n representa 2, a reação de um composto de fórmula IIB, como definido aqui anteriormente com um composto de fórmula IIIB como definido aqui anteriormente, na presença de um halogeneto de metal adequado

(tal como um iodeto de metal adequado, por exemplo, CuI, ou um brometo de metal adequado, por exemplo, CuBr; que pode estar presente em excesso, tal como em quantidade correspondente a pelo menos 2 equivalentes molares do composto de fórmula IIB e/ou o composto de fórmula IIIB) e na presença de um solvente adequado (tal como um solvente orgânico polar, por exemplo, N,N'-dimetilacetamida, N,N'-dimetilformamida, tetrahidrofurano ou 3-dimetil-2-imidazolidinona), sob condições conhecidas para aqueles versados na técnica;

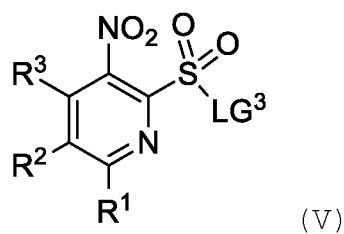
[0482] (v) reação de um composto de fórmula IV



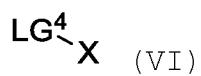
[0483] em que R^1 a R^3 e X são como aqui definidos (ou seja, para os compostos da invenção, ou quaisquer características ou modalidades dos mesmos), com um agente oxidante adequado (ou seja, um agente oxidante escolhido e utilizado em uma forma, conforme necessário para atingir o grau desejado de oxidação; tal como um sal de hipoclorito, por exemplo, hipoclorito de sódio, um sal de peroximonossulfato, por exemplo, potássio peroximonossulfato (Oxone), um ácido percarboxílico, por exemplo, metacloroperoxibenzoico (mCPBA), ou potássio permanganato) na

presença de um solvente adequado (tal como um solvente orgânico polar, por exemplo, N,N'-dimetilacetamida, N,N'-dimetilformamida ou tetrahidrofurano), e opcionalmente na presença de água, sob condições conhecidas para os versados na técnica;

[0484] (vi) em que n representa 2, a reação de um composto de fórmula V



[0485] em que R¹, R² e R³ são como aqui definidos (ou seja, para os compostos da invenção, ou quaisquer características ou modalidades dos mesmos) e LG³ representa um grupo de saída adequado (tal como halo, por exemplo, cloro) com um composto de fórmula VI



[0486] em que X é como aqui definido (ou seja, para compostos da invenção, ou quaisquer características ou modalidades dos mesmos) e LG⁴ representa um grupo de saída adequado (tal como um ácido borônico), na presença de um catalisador adequado (tal como um adequado halogeneto de metal, por exemplo, CuBr ou fenantrolina) e na presença de um solvente adequado (tal como um solvente orgânico, por

exemplo, diclorometano ou dicloroetano).

[0487] Os compostos de fórmulas IIA, IIB, IIIA, IIIB, IV, V e VI estão comercialmente disponíveis, são conhecidos na literatura ou podem ser obtidos por analogia com os processos aqui descritos, ou por procedimentos sintéticos convencionais, de acordo com técnicas padrão, a partir de materiais de partida disponíveis usando-se reagentes apropriados e condições de reação. A esse respeito, o versado pode consultar, inter alia, "Comprehensive Organic Synthesis" por B. M. Trost e I. Fleming, Pergamon Press, 1991. Outras referências que podem ser empregadas incluem "Heterocyclic Chemistry" por J. A. Joule, K. Mills e G. F. Smith, 3^a edição, publicado pela Chapman & Hall, "Comprehensive Heterocyclic Chemistry II" por A. R. Katritzky, C. W. Rees e E. F. V. Scriven, Pergamon Press, 1996 e "Science of Synthesis", volumes 9 a 17 (Heterocyclic Compounds and Related Ring Systems), Georg Thieme Verlag, 2006.

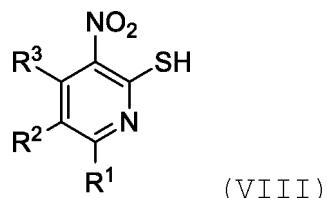
[0488] Em particular, os compostos de fórmula IV podem ser preparados por reação de um composto de fórmula VII

HS-X (VII)

[0489] em que X é como aqui definido (ou seja, para os compostos da invenção ou qualquer característica particular ou modalidades dos mesmos), com um composto de

fórmula II A como aqui definido anteriormente, sob condições conhecidas dos versados na técnica, tal como na presença de uma base adequada (tal como um carbonato metálico, por exemplo carbonato de potássio, um hidróxido de metal, por exemplo hidróxido de sódio, ou uma base amina, por exemplo trietilamina), e na presença de um solvente adequado (tal como um solvente orgânico polar, por exemplo N,N'-dimetilacetamida, N,N'-dimetilformamida ou tetrahidrofurano, ou uma mistura de um solvente polar orgânico e água), sob condições conhecidas para aqueles versados na técnica.

[0490] Similarmente, compostos de fórmula IV podem ser preparados por reação de um composto de fórmula VIII



[0491] em que R¹, R² e R³ são como aqui definidos (ou seja, para os compostos da invenção, ou qualquer particularidade ou modalidades da mesma), com um composto de fórmula IIIB, tal como aqui descrito, sob condições conhecidas para aqueles versados na técnica (por exemplo, em que os grupos R⁴ presentes no composto de fórmula IIIB não são suficientemente de remoção de elétrons, a reação pode ser realizada na presença de um catalisador adequado, tal

como acetato de paládio (II) ou óxido de cobre, no qual a base adequada pode ser um metal alcalino terc-butóxido, tal como $Kt\text{-OBu}$).

[0492] Similarmente, os compostos de fórmulas VII e VIII estão comercialmente disponíveis, são conhecidos na literatura, ou podem ser obtidos por analogia com os processos aqui descritos, ou por procedimentos sintéticos convencionais, de acordo com técnicas padrão, a partir de materiais de partida disponíveis utilizando-se reagentes e condições de reação.

[0493] Os substituintes R^1 a R^3 e Y , como definido aqui anteriormente, pode ser modificado uma ou mais vezes, depois ou durante os processos descritos acima para a preparação de compostos de fórmula I por meio de métodos que são bem conhecidos dos versados na técnica. Exemplos de tais métodos incluem substituições, reduções, oxidações, desidrogenações, alquilações, desalquações, acilações, hidrólises, esterificações, eretificações, halogenações e nitrações. Os grupos precursores podem ser alterados para um grupo diferente, ou para os grupos definidos na fórmula I, a qualquer momento durante a sequência da reação. O versado também pode consultar "Comprehensive Organic Functional Group Transformations" de A. R. Katritzky, O. Meth-Cohn e C. W. Rees, Pergamon Press, 1995 e/ou "Comprehensive Organic Transformations" por R. C. Larock, Wiley-VCH, 1999.

[0494] Os compostos da invenção podem ser isolados a partir das suas misturas de reação e, se necessário, purificados utilizando-se técnicas convencionais, como conhecido dos versados na técnica. Assim, os processos para a preparação de compostos da invenção, como aqui descritos, podem incluir, como etapa final, isolamento e opcionalmente purificação do composto da invenção (por exemplo, isolamento e opcionalmente purificação do composto da fórmula I).

[0495] Será apreciado pelos versados na arte que, nos processos descritos acima e daqui em diante, os grupos funcionais de compostos intermediários podem necessitar de ser protegidos por grupos de proteção. A proteção e desproteção de grupos funcionais pode ocorrer antes ou depois de uma reação nos esquemas acima mencionados.

[0496] Os grupos de proteção podem ser aplicados e removidos de acordo com técnicas que são bem conhecidas dos versados na técnica e como descrito a seguir. Por exemplo, compostos/intermediários protegidos aqui descritos podem ser convertidos quimicamente em compostos desprotegidos utilizando-se técnicas padrão de desproteção. O tipo de química envolvida determinará a necessidade e o tipo de grupos de proteção, bem como a sequência para a realização da síntese. O uso de grupos de proteção é totalmente descrito em "Protective Groups in Organic Synthesis", 3^a edição, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999).

[0497] Em um outro aspecto da invenção, proporciona-se um composto de fórmula IV, tal como aqui definido (ou seja, em que R¹, R², R³ e X são como aqui definidos, incluindo todas as características e modalidades particulares dos mesmos), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0498] Compostos particulares de fórmula IV que podem ser mencionados incluem aqueles preparados nos exemplos aqui proporcionados e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

[0499] Os compostos da invenção podem ter a vantagem de poderem ser mais eficazes do que, serem menos tóxicos do que, serem mais duradouros, serem mais potentes do que, produzirem menos efeitos secundários do que, serem mais facilmente absorvidos do que e/ou terem uma melhor farmacocinética perfil (por exemplo, maior biodisponibilidade oral e/ou depuração mais baixa) do que, e/ou têm outras propriedades farmacológicas, físicas ou químicas úteis sobre compostos conhecidos na técnica anterior, quer para uso nas indicações acima indicadas ou de outro modo. Em particular, os compostos da invenção podem ter a vantagem de serem mais eficazes e/ou exibirem propriedades vantajosas *in vivo*.

[0500] Sem querer estar limitado pela teoria, pensase que a inibição da tiorredoxina redutase é obtida pela utilização de forte eletrofilicidade de inibidores de

moléculas pequenas em combinação com uma pronunciada nucleofilicidade inerente à tiorredoxina redutase reduzida, mas não oxidada, de NADPH, resultando em seletiva e potente inibição da referida enzima sem segmentação principal de outras vias celulares ou enzimas.

[0501] Além disso, pensa-se que as células normais não cancerígenas podem sobreviver sem uma enzima tiorredoxina redutase citosólica funcional devido à manutenção da função do sistema de glutationa, enquanto as células cancerígenas não conseguem sobreviver após inibição específica da tiorredoxina redutase citosólica.

EXEMPLOS

[0502] A invenção é ilustrada através dos exemplos seguintes, nos quais podem ser empregues as seguintes abreviaturas.

aq	aquoso
BSA	albumina de soro bovino
conc	concentrada
DMA	<i>N,N'</i> -dimetilacetamida
DMF	<i>N,N'</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetil sulfóxido
DTNB	5,5'-ditio-bis-(ácido 2-nitrobenzoico)
EDTA	ácido etilenodiaminotetracético
GSSG	glutationa dissulfeto
HPLC	cromatografia líquida de alta performance

HRMS espectrometria de massa de alta resolução

mCPBA ácido meta-cloroperbenzoico

NADPH nicotinamida adenina dinucleotideo fosfato

RMN ressonância magnética nuclear

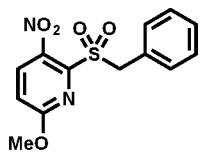
PBS salina tamponada com fosfato

rt temperatura ambiente

[0503] Os materiais de partida e os reagentes químicos especificados nas sínteses descritas abaixo estão comercialmente disponíveis em vários fornecedores, como a Sigma Aldrich.

[0504] No caso de haver uma discrepância entre a nomenclatura e a estrutura dos compostos, conforme representado graficamente, é o último que preside (a menos que seja contradito por quaisquer detalhes experimentais que possam ser dados e/ou a menos que esteja claro no contexto). Os nomes dos compostos finais podem ser traduzidos nas estruturas, por exemplo, usando o ChemBioDraw Ultra 14.

EXEMPLO 1: 2-BENZILSSULFONIL-6-METÓXI-3-NITROPIRIDINA



(a) 2-(BENZILTIO)-6-METÓXI-3-NITROPIRIDINA

[0505] Uma mistura de 2-cloro-6-metóxi-3-nitropiridina (0,20 g, 1,06 mmol), benzilmercaptano (0,14 ml, 1,17 mmol), K_2CO_3 (0,18 g, 1,29 mmol) e DMF (1 ml) foi

agitada à temperatura ambiente durante 3 h. A mistura foi vertida em água e filtrada para fornecer o composto do subtítulo (0,29 g, 98%).

(b) 2-BENZILSSULFONIL-6-METÓXI-3-NITROPIRIDINA

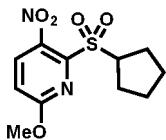
[0506] NaOCl (aq, 10%, 1,36 ml, 2,29 mmol) foi adicionado gota a gota a uma mistura agitada de 2-(benziltio)-6-metóxi-3-nitropiridina (0,29 g, 1,04 mmol), ácido acético glacial (0,08 ml, 1,34 mmol) e DMF (1 ml) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 14 h e vertida em água. O pH foi ajustado para ~9 com NaOH aq (20% (p/v)). Após agitação durante 5 segundos, a mistura foi filtrada através de um plugue de algodão e lavado com água. O plugue foi enxaguado com diclorometano e o diclorometano foi evaporado para dar o composto título como um óleo (0,02 g, 6%).

[0507] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,08-8,04 (1H, m), 7,41-7,30 (5H, m), 7,02-6,98 (1H, m), 4,83 (2H, s), 3,97 (3H, s);

[0508] ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 163,9, 148,4, 136,2, 131,5, 129,3, 128,9, 126,5, 115,7, 60,2, 55,6;

[0509] ESI-MS: 309 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EXEMPLO 2: 2-CICLOPENTILSSULFONIL-6-METÓXI-3-NITROPIRIDINA



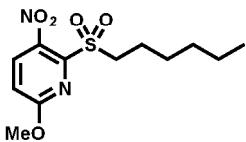
[0510] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento no Exemplo 1, Etapas (a) e (b) de 2-cloro-6-metóxi-3-nitropiridina e ciclopentilmercaptano. O composto foi purificado por cromatografia.

[0511] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,12-8,07 (1H, m), 7,06-7,00 (1H, m), 4,39-4,29 (1H, m), 4,08 (3H, s), 2,25-2,14 (2H, m), 2,08-1,97 (2H, m), 1,91-1,80 (2H, m), 1,74-1,62 (2H, m);

[0512] ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 164,0, 149,2, 136,4, 115,4, 77,2, 61,4, 55,5, 27,4, 26,3;

[0513] ESI-MS: 287 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EXEMPLO 3: 2-HEXILSSULFONIL-6-METÓXI-3-NITROPIRIDINA



[0514] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento no Exemplo 1, Etapas (a) e (b) de 2-cloro-6-metóxi-3-nitropiridina e hexil mercaptano.

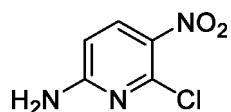
[0515] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,16-8,12 (1H, m), 7,07-7,04 (1H, m), 4,08 (3H, s), 3,59-3,54 (2H, m), 1,92-1,82 (2H, m), 1,52-1,41 (2H, m), 1,36-1,26 (4H, m), 0,92-0,84 (3H, m).

[0516] ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 164,1, 149,2, 136,6, 115,6, 55,6, 55,5, 53,5, 31,3, 28,3, 22,4, 22,2, 14,0;
 [0517] ESI-MS: 303 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EXEMPLO 4: 2-BENZILSSULFONIL-6-CLORO-3-NITROPIRIDINA

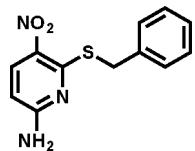


(a) 6-CLORO-5-NITROPIRIDINA-2-AMINA



[0518] Conc. HNO_3 (2,39 ml, 35,00 mmol) foi adicionado gota a gota a uma mistura de cone de H_2SO_4 (56 ml, 1050 mmol) e 6-cloropiridin-2-amina (3,00 g, 23,34 mmol) a 0 °C. A mistura foi agitada a 0 °C durante 4 h e vertida em água gelada. A mistura foi extraída com EtOAc (3x100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 anidro e concentrhou-se. O resíduo foi purificado por cromatografia para dar o composto do subtítulo (1,38 g, 34%).

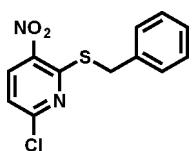
(b) 6-(BENZILTIO)-5-NITROPIRIDIN-2-AMINA



[0519] Uma mistura de 6-cloro-5-nitropiridin-2-amina (0,26 g, 1,50 mmol), benzilmercaptano (0,19 ml, 1,65 mmol), K_2CO_3 (0,25 g, 1,83 mmol) e DMF (2,1 ml) foi agitada

a 80 °C durante 3,5 h. A mistura foi vertida em água e extraiu-se com CH₂Cl₂ (3x15 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada. O resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂, e o produto foi precipitado por adição de hexano para dar o composto em subtítulo (0,32 g, 83%).

(c) 2-(BENZILTIO)-6-CLORO-3-NITROPIRIDINA



[0520] Nitrito de isoamila (0,30 ml, 2,23 mmol) foi adicionado a uma mistura agitada de 5-nitro-6-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina (0,29 g, 1,12 mmol), CuCl₂ (0,30 g, 2,24 mmol) e MeCN (5 ml) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada a 60 °C durante 14 h, vertida em água acídica (1N HCl, 4 ml) e extraída com EtOAc (3x15 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ (10 ml), salmoura (10 ml) e secas sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia para dar o composto do subtítulo (0,11 g, 36%).

(d) 2-BENZILSSULFONIL-6-CLORO-3-NITROPIRIDINA

[0521] Foi adicionado mCPBA (0,11 g, 0,45 mmol) em porções a uma mistura agitada de 6-cloro-3-nitro-2-(piridin-2-iltio)piridina (0,06 g, 0,20 mmol) e CH₂Cl₂ (7 ml) a 0 °C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 60 h e

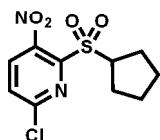
verteu-se sobre uma solução aquosa saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (3 ml) a 0 °C. As fases foram separadas e a camada orgânica foi extraída com NaHCO_3 aquoso saturado (2x5 ml) e salmoura (5 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 anidro e concentradas. A mistura bruta foi purificada por cromatografia para dar o composto título (0,05 g, 71%).

[0522] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,43-7,41 (m, 2H), 7,37 - 7,32 (m, 3H), 4,85 (s, 2H).

[0523] ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 153,1, 150,0, 144,6, 136,0, 131,7, 129,4, 129,1, 129,0, 126,1, 59,7;

[0524] ESI-MS: 313 [M+H]⁺.

EXEMPLO 5: 6-CLORO-2-(CICLOPENTILSSULFONIL)-3-
NITROPIRIDINA



[0525] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento no Exemplo 4, Etapas (a) a (d) de 6-cloropiridin-2-amina e ciclopentilmercaptano.

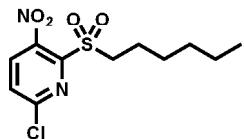
[0526] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,14 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,31 (tt, $J = 9,0, 6,8$ Hz, 1H), 2,21 - 2,10 (m, 2H), 2,10 - 1,99 (m, 2H), 1,90 - 1,79 (m, 2H), 1,76 - 1,63 (m, 2H).

[0527] ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 153,2, 150,7, 144,6,

135,9, 128,8, 61,8, 27,3, 26,3;

[0528] ESI-MS: 291 [M+H]⁺.

EXEMPLO 6: 6-CLORO-2-(HEXILSSULFONIL)-3-NITROPIRIDINA



[0529] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento no Exemplo 4, Etapas (a) a (d) de 6-cloropiridin-2-amina e hexilmercaptano.

[0530] ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,63 – 3,51 (m, 2H), 1,96 – 1,79 (m, 2H), 1,55 – 1,40 (m, 2H), 1,35 – 1,29 (m, 4H), 0,95 – 0,82 (m, 3H);

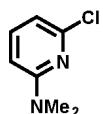
[0531] ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 153,4, 150,6, 144,2, 136,1, 129,1, 53,5, 31,2, 28,1, 22,4, 22,0, 14,0;

[0532] ESI-MS: 307 [M+H]⁺.

EXEMPLO 7: 2-BENZILSSULFONIL-6-DIMETILAMINO-3-NITROPIRIDINA



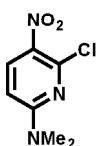
(a) 6-CLORO-N,N-DIMETILPIRIDIN-2-AMINA



[0533] Uma mistura de 2,6-dicloropiridina (2,20 g,

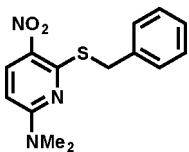
14,9 mmol) e DMF (11,5 ml, 148,7 mmol) foi aquecida sob irradiação de micro-ondas a 180 °C durante 1 h. A mistura foi vertida em água e extraída com EtOAc (3x30 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ anidro e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia para dar o composto do subtítulo (2,12 g, 91%).

(b) 6-CLORO-N,N-DIMETIL-5-NITROPIRIDINA-2-AMINA



[0534] Conc. HNO₃ (0,9 ml, 13,52 mmol) foi adicionado gota a gota a uma mistura de conc H₂SO₄ (32,4 ml, 608,6 mmol) e 6-cloro-N,N-dimetilpiridin-2-amina (2,12 g, 13,5 mmol) a 0 °C. A mistura foi agitada a 0 °C durante 1,5 h e vertida em água gelada. A mistura foi extraída com CH₂Cl₂ (3x100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de Na₂CO₃, seca sobre Na₂SO₄ anidro e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia para dar o composto do subtítulo (0,89 g, 33%).

(c) 6-(BENZILTIO)-N,N-DIMETIL-5-NITROPIRIDIN-2-AMINA



[0535] Uma mistura de 6-cloro-N,N-dimetil-5-nitropiperidina-2-amina (0,15 g, 0,74 mmol), benzilmercaptano (0,10 ml, 0,82 mmol), K₂CO₃ (0,13 g, 0,91 mmol) e DMF (1 ml)

a 80 °C durante 1 h. A mistura foi vertida em água, o precipitado foi recolhido, lavado com água e seco para fornecer o composto do subtítulo (0,20 g, 93%).

(d) 6-DIMETILAMINO-3-NITRO-2-(PIRIDIN-2-ILSSULFONIL)PIRIDINA

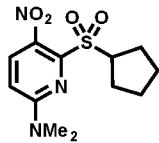
[0536] Foi adicionado mCPBA (0,36 g, 1,52 mmol) em porções a uma mistura agitada de 6-(benziltio)-N,N-dimetil-5-nitropiridin-2-amina (0,20 g, 0,69 mmol) e CH₂Cl₂ (8 ml) a 0 °C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 5 h e verteu-se sobre uma solução aquosa saturada de K₂CO₃ (5 ml). As fases foram separadas e a camada aquosa extraída com CH₂Cl₂. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de Na₂S₂O₅ e mistura de NaHSO₃, seca sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada. O resíduo foi recristalizado a partir de H₂O/EtOH (1:9) para dar o composto título (0,15 g, 69%).

[0537] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,47-7,41 (2H, m), 7,37-7,32 (3H, m), 6,58 (1H, d, J = 9,3 Hz), 4,87 (2H, s), 3,20 (6H, s);

[0538] ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 158,0, 151,6, 135,8, 131,8, 129,0, 128,8, 127,1, 107,4, 59,3, 38,7;

[0539] ESI-MS: 332 [M+H]⁺.

EXEMPLO 8: 2-CICLOPENTILSSULFONIL-6-DIMETILAMINO-3-NITROPIRIDINA



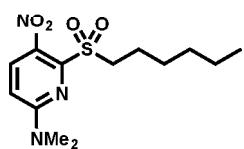
[0540] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento no Exemplo 7, Etapas (a) a (d) de 2,6-dicloropiridina e ciclopentilmercaptano. O composto não precipitou e foi, em vez disso, purificado por cromatografia.

[0541] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,09 (1H, d, J = 9,3 Hz), 6,59 (1H, d, J = 9,3 Hz), 4,44 (1H, tt, J = 9,1, 6,7 Hz), 3,23 (6H, s), 2,21-2,11 (2H, m), 2,09-1,98 (2H, m), 1,89-1,78 (2H, m), 1,71-1,59 (2H, m);

[0542] ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 158,0, 151,9, 135,8, 107,1, 60,8, 38,6, 27,7, 26,3;

[0543] ESI-MS: 300 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EXEMPLO 9: 6-DIMETILAMINO-2-HEXILSSULFONIL-3-NITROPIRIDINA



[0544] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento no Exemplo 7, Etapas (a) a (d) de 2,6-dicloropiridina e hexilmercaptano. O composto não precipitou e foi, em vez disso, purificado por cromatografia.

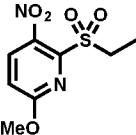
[0545] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,13 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,61 (1H, d, J = 9,3 Hz), 3,61-3,56 (2H, m), 3,23 (6H,

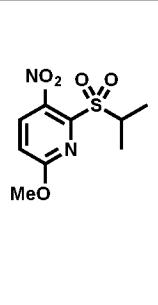
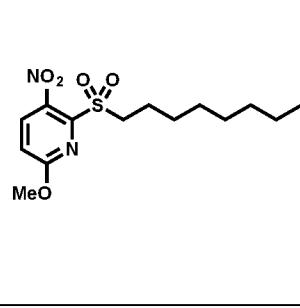
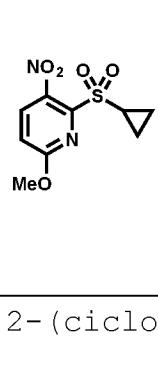
s), 1,94-1,84 (2H, m), 1,51-1,40 (2H, m), 1,36-1,27 (4H, m), 0,91-0,84 (3H, m);

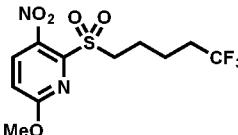
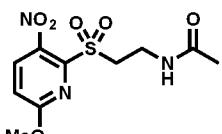
[0546] ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 158,1, 151,9, 136,0, 107,3, 53,3, 38,7, 31,4, 28,5, 22,5, 22,5, 14,1;

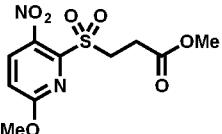
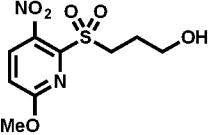
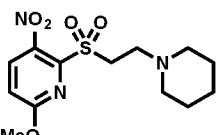
[0547] ESI-MS: 316 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

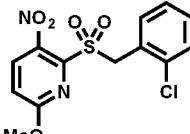
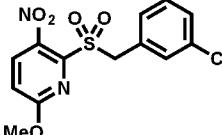
[0548] Os seguintes exemplos de compostos foram preparados a partir de 2-cloro-6-metóxi-3-nitropiridina e o alquiltiol apropriado de acordo com o procedimento do Exemplo 1, Etapa a e Exemplo 4, Etapa d.

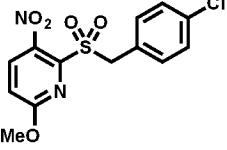
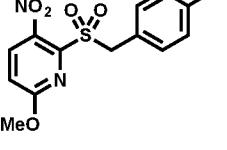
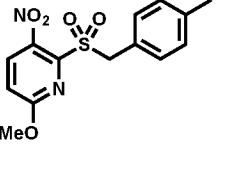
Ex.	Estrutura química	MS [m/z $(\text{M}+\text{H})^+$]
	Nome	
	^1H -RMN [solvente, δ]	
10		MS [m/z $(\text{M}+\text{H})^+$ = (Calculado para $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}+\text{H}:$ 247,04) encontrado: 247,1]
	2-(ethylsulfonyl)-6-methoxy-3-nitropiridina	
	^1H -RMN [DMSO- d_6 , δ 8,48 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,72-3,67 (m, 2H), 1,26 (t, J = 7 Hz, 3H)]	

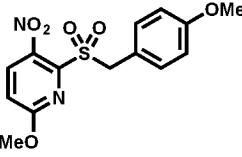
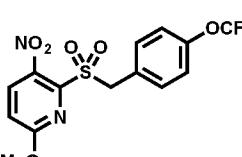
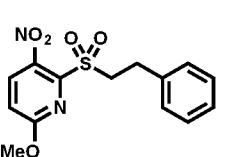
11		<p>MS [m/z (M+H) + = (Calculado para $C_9H_{12}N_2O_5S + H: 261,06$) encontrado: 261,1]</p>
		<p>2-(isopropylsulfonyl)-6-methoxy-3-nitropiridina</p> <p>¹H-RMN [CDCl₃, δ 8,04 (d, J= 9 Hz, 1H), 7,03 (d, J= 9 Hz, 1H), 4,07-4,06 (m, 4H), 1,43 (d, J= 7 Hz, 6H)]</p>
12		<p>MS [m/z (M+H) + = (Calculado para $C_{14}H_{22}N_2O_5S + H: 331,13$) encontrado: 331,2]</p>
		<p>6-methoxy-3-nitro-2-(octylsulfonyl)piridina</p> <p>¹H-RMN [CDCl₃, δ 8,13 (d, J= 9 Hz, 1H), 7,04 (d, J= 8 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,56 (t, J= 8 Hz, 2H), 1,89-1,86 (m, 2H), 1,46-1,44 (m, 2H), 1,27-1,25 (m, 8H), 0,86 (m, 3H)]</p>
13		<p>MS [m/z (M+H) + = (Calculada para $C_9H_{10}N_2O_5S + H: 259,04$) encontrado: 259,1]</p>
		<p>2-(cyclopropylsulfonyl)-6-methoxy-3-nitropiridina</p>

	<p>¹H-RMN [DMSO-<i>d</i>₆, δ 8,48 (d, J= 9Hz, 1H), 7,35 (d, J= 9Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,27-3,23 (m, 1H), 1,24-1,22 (m, 2H), 1,16-1,15 (m, 2H)]</p>	
14		<p>MS [m/z (M+H)⁺ = (Calculado para C₁₁H₁₃F₃N₂O₅S+H: 343,06) encontrado: 342,8]</p>
	<p>6-metóxi-3-nitro-2-((5,5,5-trifluoropentil)sulfônio)piridina</p>	
	<p>¹H-RMN [DMSO-<i>d</i>₆, δ 8,48 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,76 (t, J = 8 Hz, 2H), 2,34-2,24 (m, 2H), 1,78-1,77 (m, 2H), 1,65-1,63 (m, 2H)]</p>	
15		<p>MS [m/z (M+H)⁺ = (Calculado para C₁₀H₁₃N₂O₆S+H: 304,06) encontrado: 304,2]</p>
	<p><i>N</i>-(2-((6-metóxi-3-nitropiridin-2-il)sulfônio)etil)acetamida</p>	
	<p>¹H-RMN [DMSO-<i>d</i>₆, δ 8,48 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,06-8,04 (m, 1H), 7,35 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,86 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,45 (q, J = 7 Hz, 2H), 1,69 (s, 3H)]</p>	

		MS [m/z (M+H) + = (Calculado para C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₇ S+H: 305,05) encontrado: 305,1]
16	 <p>3-((6-metóxi-3-nitropiridin-2-il)sulfônico)propanoato de metila</p> <p>¹H-RMN [DMSO-<i>d</i>₆, δ 8,49 (d, J= 9 Hz, 1H), 7,37 (d, J= 9 Hz, 1H), 4,01-3,97 (m, 5H), 3,59 (s, 3H), 2,84 (t, J= 7 Hz, 2H)]</p>	
17	 <p>3-((6-metóxi-3-nitropiridin-2-il)sulfônico)propan-1-ol</p> <p>¹H-RMN [CDCl₃, δ 8,15 (d, J= 9 Hz, 1H), 7,05 (d, J= 9 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,85-3,73 (m, 4H), 2,17-2,14 (m, 2H), 1,61-1,58 (m, 1H)]</p>	MS [m/z (M+H) + = (Calculado para C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₆ S+H: 277,05) encontrado: 277,1]
18		MS [m/z (M+H) + = (Calculado para C ₁₃ H ₁₉ N ₃ O ₅ S+H: 330,11) encontrado: 330,2]

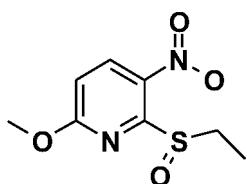
	6-metóxi-3-nitro-2-((2-(piperidin-1-il)etil)sulfonil)piridina	
	¹ H-RMN [CDCl ₃ , δ 8,07 (d, J= 9 Hz, 1H), 7,03 (d, J= 9 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,76 (t, J= 7 Hz, 2H), 285 (t, J= 7 Hz, 2H), 2,31 (amplio s, 4H), 1,27 (amplio s, 6H)]	
19		MS [m/z (M+H) ⁺ = (Calculado para C ₁₃ H ₁₁ ClN ₂ O ₅ S+H: 343,02) encontrado: 342,8]
	2-((2-chlorobenzyl)sulfonil)-6-metóxi-3-nitropiridina	
	¹ H-RMN [DMSO-d ₆ , δ 8,48 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,55 - 7,37 (m, 5H), 5,19 (s, 2H), 3,94 (s, 3H)]	
20		MS [m/z (M+H) ⁺ = (Calculado para C ₁₃ H ₁₁ ClN ₂ O ₅ S+H: 343,02) encontrado: 343,0]
	2-((3-chlorobenzyl)sulfonil)-6-metóxi-3-nitropiridina	
	¹ H-RMN [DMSO-d ₆ , δ 8,46 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,49 - 7,28 (m, 5H), 5,11 (s, 2H), 4,05 (s, 3H)]	

21		MS [m/z (M+H) ⁺ = (Calculado para C ₁₃ H ₁₁ ClN ₂ O ₅ S+H: 343,02) encontrado: 343,0]
		2-((4-chlorobenzyl)sulfonyl)-6-metóxi-3-nitropiridina ¹ H-RMN [CDCl ₃ , δ 8,09 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,33 (s, 4H), 7,02 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,00 (s, 3H)]
22		MS [m/z (M+H) ⁺ = (Calculado para C ₁₃ H ₁₁ FN ₂ O ₅ S+H: 327,05) encontrado: 327,0]
		2-((4-fluorobenzyl)sulfonyl)-6-metóxi-3-nitropiridina ¹ H-RMN [CDCl ₃ , δ 8,09 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,08 - 6,98 (m, 3H), 4,79 (s, 2H), 4,00 (s, 3H)]
23		MS [m/z (M+H) ⁺ = (Calculado para C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₅ S+H: 323,07) encontrado: 323,2]
		6-metóxi-2-((4-metilbenzyl)sulfonyl)-3-nitropiridina ¹ H-RMN [CDCl ₃ , δ 8,06 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,28-7,24 (m, 2H), 7,13 (d, J= 8 Hz, 2H), 6,99 (d, J= 9 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,32 (s, 3H)]

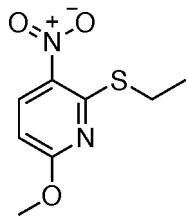
24		MS [m/z (M+H) ⁺ = (Calculado para C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₆ S+H: 339,07) encontrado: 339,2]
	6-metóxi-2-((4-metoxibenzil)sulfônile)-3-nitropiridina ¹H-RMN [CDCl ₃ , δ 8,08 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8 Hz, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,79 (s, 3H)]	
25		MS [m/z (M+H) ⁺ = (Calculado para C ₁₄ H ₁₁ F ₃ N ₂ O ₆ S+H: 393,04) encontrado: 392,8]
	6-metóxi-3-nitro-2-((4-(trifluorometóxi)benzil)sulfônile)piridina ¹H-RMN [DMSO-d ₆ , δ 8,46 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,50 - 7,46 (m, 3H), 7,43-7,35 (m, 3H), 5,13 (s, 2H), 4,03 (s, 3H)]	
26		MS [m/z (M+H) ⁺ = (Calculado para C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₅ S+H: 323,07) encontrado: 323,1]
		6-metóxi-3-nitro-2-(fenetilssulfônile)piridina

	<p>¹H-RMN [CDCl₃, δ 8,11 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,30 -7,15 (m, 5H), 7,00 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,90-3,86 (m, 2H), 3,22-3,18 (m, 2H)]</p>	
27	<p>MS [m/z (M+H)⁺ = (Calculado para C₁₅H₁₆N₂O₅S+H: 337,07) encontrado: 337,1]</p> <p>6-metóxi-3-nitro-2-((3-fenilpropil)sulfônico)piridina</p>	
	<p>¹H-RMN [DMSO-<i>d</i>₆, δ 8,46 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,32 - 7,15 (m, 5H), 3,90 (s, 3H), 3,67 (t, J= 7 Hz, 2H), 2,73 (t, J = 7 Hz, 2H) 1,99-1,95 (m, 2H)]</p>	
28	<p>MS [m/z (M+H)⁺ = (Calculado para C₁₄H₁₄N₂O₆S+H: 339,07) encontrado: 338,8]</p> <p>6-metóxi-3-nitro-2-((2-fenoxietil)sulfônico)piridina</p>	

EXEMPLO 31: 2-ETANOSULFINIL-6-METÓXI-3-NITRO-PIRIDINA



(a) 2-ETANOSULFINIL-6-METÓXI-3-NITRO-PIRIDINA



[0549] A uma solução de 6-metóxi-2-cloro-3-nitro piridina (5 g, 26,59 mmol) em dimetilformamida (50 ml) foi adicionado carbonato de potássio (4,44 g, 31,95 mmol) e etanol (1,81 g, 29,25 mmol) à temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. O progresso da reação foi monitorado por LCMS. A mistura de reação foi extinta com água gelada (35 ml) onde o sólido precipitado da mistura de reação. O sólido foi filtrado e lavado com água gelada (3 x 30 ml) e foi seco sob pressão reduzida para dar o composto subtítulo como um sólido amarelo (4,8 g, 84,24%).

[0550] ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,49 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,21 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,34 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H);

[0551] LCMS [m/z (M+H)⁺] 215 (MW calc = 214) $R_t = 1,69$

(b) 2-ETANOSULFINIL-6-METÓXI-3-NITRO-PIRIDINA

[0552] A uma solução do composto obtido a partir da etapa (a) (4,8 g, 22,42 mmol) em diclorometano (100 ml) adicionou-se ácido m-cloroperbenzoico (8,84 g, 51,40 mmol) à temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada à

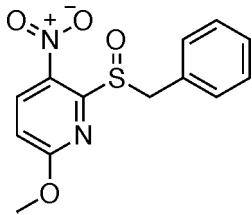
temperatura ambiente durante a noite. O progresso da reação foi monitorado por LCMS. A mistura de reação foi diluída com diclorometano (20 ml) e lavada com solução saturada de sulfato de sódio (2 x 80 ml) seguida por salmoura (1 x 80 ml). A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e foi evaporada sob pressão reduzida para dar o produto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com 80% de acetato de etila em hexano fornecendo o composto título como um sólido amarelo (2,6 g, 60,61%).

[0553] ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,26-3,18 (m, 1H), 2,97-2,88 (m, 1H), 1,23 (t, J = 7,3 Hz, 3H)

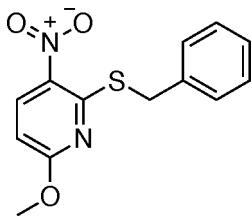
[0554] MS [m/z (M+H)+] 231 (MW calc = 230), R_t = 1,66

[0555] pureza por HPLC a λ = 220 nm: 99,38%.

EXEMPLO 32: 2-BENZILSULFINIL-6-METÓXI-3-NITRO-PIRIDINA



(a) 2-BENZILSULFANIL-6-METÓXI-3-NITRO-PIRIDINA



[0556] A uma solução de 6-metóxi-2-cloro-3-nitro piridina (5,0 g, 26,59 mmol) em dimetilformamida (20 ml) foi

adicionado carbonato de potássio (4,441 g, 32,181 mmol) e benzil mercaptano (3,595 g, 28,98 mmol) à temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. O progresso da reação foi monitorado por LCMS. A mistura de reação foi extinta com água gelada (30 ml) e foi extraída com acetado de etila (300 ml). A camada orgânica foi lavada com água (3 x 50 ml) seguida por salmoura (1 x 50 ml). A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e foi evaporada sob pressão reduzida para fornecer o produto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com 2% de acetado de etila em hexano fornecendo o composto subtítulo como um sólido amarelo pálido (3,2 g, 43,55%).

[0557] ^1H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,51 (d, $J = 8,96$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,34 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,29-7,26 (m, 1H), 6,77 (d, $J = 8,96$ Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,01 (s, 3H);

[0558] LCMS [m/z (M+H)⁺] 277 (MW calc = 276); $R_t = 1,83$.

(b) 2-BENZILSULFINIL-6-METÓXI-3-NITRO-PIRIDINA

[0559] A uma solução de 2-benzilsulfinil-6-metóxi-3-nitro-piridina (2,0 g, 72,46 mmol) em diclorometano (30 ml) foi adicionado ácido m-cloroperbenzoico (1,87 g, 10,87 mmol) à temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O progresso da reação

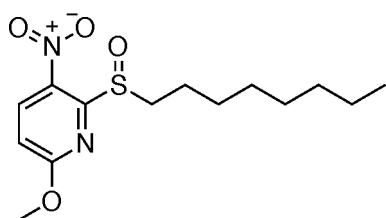
foi monitorado por LCMS. A mistura de reação foi diluída com diclorometano (15 ml) e lavada com solução de sulfato de sódio saturada (2 x 10 ml) seguida por salmoura (1 x 20 ml). A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e foi evaporada sob pressão reduzida fornecer o produto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com 40% de acetato de etila em hexano oferecendo o composto título como sólido amarelo (2,0 g, 94,42%).

[0560] ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,56 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,33-7,31 (m, 3H), 7,21-7,20 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,96 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H);

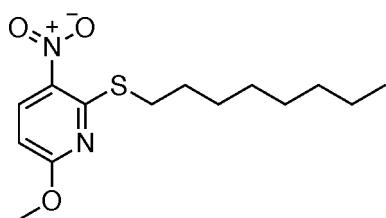
[0561] LCMS [m/z (M+H) +] 293 (MW calc = 292) ; R_t =
1.74;

[0562] pureza de HPLC a $\lambda=220\text{nm}$: 98, 98%.

EXEMPLO 33: 6-METÓXI-3-NITRO-2-OCTILSULFINIL-PIRIDINA



(a) 6-METÓXI-3-NITRO-2-OCTILSULFINIL-PIRIDINA



[0563] A uma solução de 6-metóxi-2-cloro-3-nitro

piridina (10 g, 53,191 mmol) em dimetilformamida (50 ml) foi adicionado carbonato de potássio (8,8 g, 63,829 mmol) e octano-1-tiol (8,54 g, 58,51 mmol) à temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada por 12 horas à temperatura ambiente. O progresso da reação foi monitorado por LCMS. A mistura de reação foi extinta com água gelada (100 ml) e foi extraída com acetato de etila (200 ml). A camada orgânica foi lavada com água (3 x 75 ml) seguida por salmoura (1 x 50 ml). A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e foi evaporada sob pressão reduzida para fornecer o produto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com 10% de acetato de etila em hexano fornecendo o composto subtítulo como sólido amarelo (13 g, 82%).

[0564] ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,48 (d, $J= 9,0$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J= 9,0$ Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,18 (t, $J= 7,4$ Hz, 2H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,42-1,35 (m, 2H), 1,3-1,2 (m, 8H), 0,86-0,83 (m, 3H);

[0565] ^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 164,0, 158,0, 137,3, 135,8, 106,4, 54,5, 31,1, 30,0, 28,57, 28,52, 28,38, 21,9, 13,8;

[0566] LCMS [m/z (M+H)+] 299 (MW calc = 298) $R_t = 2,12$.

(b) 6-METÓXI-3-NITRO-2-OCTILSULFINIL-PIRIDINA

[0567] A uma solução de 6-metóxi-3-nitro-2-octilsulfinil-piridina (600 mg, 2,013 mmol) em diclorometano

(10 ml) foi adicionado ácido m-cloroperbenzoico (519 mg, 3,020 mmol) a 0 °C. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas. O progresso da reação foi monitorado por LCMS. A mistura de reação foi extinta com uma solução de sulfito de sódio e bicarbonato de sódio (1:1) durante 20 minutos. A mistura de reação foi extraída com diclorometano (3 x 30 ml) e camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (1 x 20 ml). A camada orgânica foi separada e seca sobre sulfato de sódio anidro e foi evaporada sob pressão reduzida para fornecer o produto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com 50% de acetato de etila em hexano fornecendo o composto título como líquido pegajoso marrom (430 mg, 68%).

[0568] ^1H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 8,54 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,15 (d, *J*= 8,9 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,20-3,13 (m, 1H), 2,87-2,81 (m, 1H), 1,86-1,79 (m, 1H), 1,70-1,67 (m, 1H), 1,45-1,40 (m, 2H), 1,29-1,21 (m, 8H), 0,88-0,81 (m, 3H);

[0569] ^{13}C RMN (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ 165,8, 161,6, 137,2, 136,8, 112,5, 55,1, 53,8, 31,0, 28,44, 28,4, 27,7, 22,4, 21,9, 13,7;

[0570] MS [m/z (M+H)⁺] 315 (MW calc = 314); R_t = 1,92;

[0571] pureza de HPLC a λ = 220nm: 99,80%.

EXEMPLOS BIOLÓGICOS

Exemplo biológico 1: Inibição de TrxR1 e GR

recombinantes

[0572] Inibição de molécula pequena de tiorredoxina redutase recombinante 1 (TrxR1) e glutationa redutase (GR) foi examinada em formato de placa de 96 cavidades. 30nM TrxR1 foi incubado na presença de 250 μ M de NADPH, 0,1 mg/ml de BSA e várias concentrações do composto (1% DMSO final) em Tris 50 mM (pH 7,5) e tampão EDTA 2 mM durante 15 minutos. Após o período de incubação, adicionou-se 2 mM de DTNB a cada cavidade e seguiu-se a alteração no OD a 412 nm. A atividade percentual foi determinada utilizando-se um veículo DMSO e nenhum controle TrxR1 (em branco). Incubou-se 2 nM de GR na presença de 250 μ M de NADPH, 0,1 mg/ml de BSA e várias concentrações de compostos (DMSO final 1%) em Tris 50 mM (pH 7,5) e tampão EDTA 2 mM durante 15 minutos. Após o período de incubação, adicionou-se 1 mM de GSSG a cada cavidade e seguiu-se a alteração no OD a 340 nm. A atividade percentual foi determinada utilizando-se veículos DMSO e nenhum controle GR (em branco).

[0573] Utilizando-se os ensaios descritos no Exemplo Biológico 1, foram obtidos os seguintes valores de IC₅₀. Os resultados obtidos são fornecidos na Tabela 1 abaixo.

Nº do Exemplo	Ensaio de TrxR IC50 (nM)	Ensaio de GR IC50 (μ M)
1	18,2	> 100 μ M

Nº do Exemplo	Ensaio de TrxR IC50 (nM)	Ensaio de GR IC50 (µM)
2	1030	> 100µM
3	489	> 100µM
4	39,2	18,1
5	181	60,5
6	56,0	8,76
7	276	> 100µM
8	188	> 100µM
9	333	> 100µM
10	124	> 100µM
11	204	> 100µM
12	12,3	> 100µM
13	160	> 100µM
14	96,9	> 100µM
15	122	> 100µM
16	60,6	> 100µM
17	103	> 100µM
18	1,52	> 100µM
19	7,60	> 100µM

Nº do Exemplo	Ensaio de TrxR IC50 (nM)	Ensaio de GR IC50 (µM)
20	7,16	> 100µM
21	4,35	> 100µM
22	5,05	> 100µM
23	14,51	> 100µM
24	25,3	> 100µM
25	1,03	> 100µM
26	18,8	> 100µM
27	7,33	> 100µM
28	20,3	> 100µM
29	6,78	> 100µM
30	66,9	> 100µM
31	131,3	> 100µM
32	76,5	-
33	500	85,4

EXEMPLO BIOLÓGICO 2: ENSAIO DE VIABILIDADE DE CÉLULAS
DE CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

[0574] As células FaDu foram plaqueadas 2000 células/cavidade em placas ópticas pretas de 96 cavidades na

presença de 10% de meio FBS contendo 25 nM de selenito. No dia seguinte, as células foram tratadas com várias concentrações do composto do Exemplo 1 (0,1% de DMSO final) e incubadas durante 72 horas. Após a incubação, o reagente Cell-Quanti Blue foi adicionado a cada cavidade e incubado por mais 3 horas. A fluorescência foi lida ex:530nm/em:590nm, e a percentagem de viabilidade foi determinada usando veículo DMSO e nenhum controle de células (em branco).

[0575] Utilizando-se os ensaios descritos no Exemplo Biológico 2, foram obtidos os seguintes valores de IC₅₀. Os resultados obtidos são fornecidos na Tabela 2 abaixo.

Nº do Exemplo	Célula FaDu IC ₅₀ (μM)
1	0,28
2	3,65
3	0,45
4	0,66
5	1,01
6	0,71
7	2,88
8	6,97
9	12,69

EXEMPLO BIOLÓGICO 3: ENSAIO DE VIABILIDADE DE CÉLULAS
DE CÂNCER DE MAMA

[0576] As células MDA-MB-231 foram plaqueadas 2000 células/cavidade em placas ópticas pretas de 96 cavidades na presença de 10% de meio FBS contendo 25 nM de selenito. No dia seguinte, as células foram tratadas com várias concentrações de compostos (0,1% de DMSO final) e incubadas durante 72 horas. Após a incubação, o reagente Alamar Blue foi adicionado a cada cavidade e incubado por mais 3 horas. A fluorescência foi lida ex:530nm/em:590nm, e a percentagem de viabilidade foi determinada usando veículo DMSO e nenhum controle de células (em branco).

[0577] Utilizando-se os ensaios descritos no Exemplo Biológico 3, foram obtidos os seguintes valores de IC₅₀. Os resultados obtidos são fornecidos na Tabela 3 abaixo.

Nº do Exemplo	Viabilidade de célula MDA-MB-231 IC ₅₀ (μM)
1	3,81
10	2,95
12	4,51
14	5,6
15	11,36

Nº do Exemplo	Viabilidade de célula MDA-MB-231 IC50 (µM)
16	8,09
17	12,46
19	1,8
20	3,2
21	4,1
22	1,85
24	3,5
26	5,22
27	7,13
28	5,24
29	4,36
30	2,66

EXEMPLO BIOLÓGICO 4: ENSAIO DE VIABILIDADE DE CÉLULAS

CANCERÍGENAS

[0578] O câncer de mama e as linhas de células de glioblastoma foram plaqueados a 4000 células/cavidade em placas de 96 cavidades na presença de 10% de meio FBS. No dia seguinte, as células foram tratadas com várias concentrações dos compostos exemplificativos (0,1% de DMSO

final) e incubadas durante 72 horas. Após a incubação, um ensaio MTT foi realizado para acessar a viabilidade de célula. A percentagem de viabilidade foi determinada utilizando-se veículo DMSO e nenhum controle de células (em branco).

[0579] Utilizando-se os ensaios descritos no Exemplo Biológico 4, foram obtidos os seguintes valores de IC₅₀. Os resultados obtidos são fornecidos na Tabela 4 abaixo.

Nº do Exemplo	U-87 MG IC50 (µM)	MDA-MB-231 IC50 (µM)	MDA-MB-468 IC50 (µM)
1	6,11	1,8	2,89
10	5,95	5,12	3,16
11	6	7,1	4,9
13	6,92	5,91	4,68
14	7,52	7,73	3,88
15	16,27	18,4	5,47
16	5,23	4,9	3,9
17	19,53	> 33µM	9,77
31	6,22	3,51	3,23
32	2,48	1,42	0,64
33	9,25	3,84	1,85

EXEMPLO BIOLÓGICO 5: ESTUDO DE CAMUNDONGO *IN VIVO*

[0580] Camundongos nus atípicos foram inoculados ortotopicamente com 5×10^6 MDA-MB-231 de células de câncer de mama na almofada adiposa mamária e randomizados para tratamento quando tumores alcançaram um volume médio de 80 a 120 mm^3 (N=12 em cada grupo).

[0581] Camundongos foram tratados com 25 mg/kg do composto do Exemplo 10 através de injeção intravenosa (IV) ou injeção intraperitoneal (IP) ou com veículo único por injeção intravenosa, uma vez ao dia durante os primeiros cinco dias, seguido por dois dias sem tratamento, e então três vezes por semana durante duas semanas e quatro dias totalizando 12 doses.

[0582] O volume do tumor de xenoenxerto foi acessado utilizando-se medições de calibrador por 25 dias. Os resultados obtidos são fornecidos na Figura 1.

EXEMPLO BIOLÓGICO 6: ESTUDO DE CAMUNDONGO *IN VIVO*

[0583] Camundongos nus atípicos foram inoculados ortotopicamente com 5×10^6 MDA-MB-231 de células de câncer de mama na almofada adiposa mamária e randomizados para tratamento quando tumores alcançaram um volume médio de 80 a 120 mm^3 (N=12 em cada grupo).

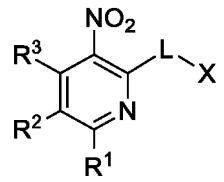
[0584] Camundongos foram tratados com 10 mg/kg do composto do Exemplo 10, 10 mg/kg do composto do Exemplo 12 ou 5 mg/kg do composto do Exemplo 31 através de injeção

intravenosa ou com veículo respectivo através de injeção intravenosa, uma vez ao dia durante 5 dias, dois dias (5/2) sem regime de dosagem pela duração do experimento.

[0585] O volume do tumor de xenoenxerto foi acessado utilizando-se medições de calibrador por 25 dias. Os resultados obtidos são fornecidos na Figura 2.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula I



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de que:

L representa $-S(O)_n-$;

n representa 2 ou 1;

X representa C_{1-12} alquila, C_{2-12} alquenila ou C_{2-12} alquinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de Y;

R^1 representa halo, $-N(R^{j1})R^{k1}$, $-OR^{l1}$ ou $-SR^{m1}$;

R^2 e R^3 representam, cada um, independentemente, H, halo, R^{a1} , $-CN$, $-A^{a1}-C(Q^{a1})R^{b1}$, $-A^{b1}-C(Q^{b1})N(R^{c1})R^{d1}$, $-A^{c1}-C(Q^{c1})OR^{e1}$, $-A^{d1}-S(O)_pR^{f1}$, $-A^{e1}-S(O)_pN(R^{g1})R^{h1}$, $-A^{f1}-S(O)_pOR^{i1}$, $-N_3$, $-N(R^{j1})R^{k1}$, $-N(H)CN$, $-NO_2$, $-ONO_2$, $-OR^{l1}$ ou $-SR^{m1}$;

cada A^{a1} a A^{f1} representa independentemente uma ligação simples, $-N(R^{p1})-$ ou $-O-$;

cada Q^{a1} a Q^{c1} representa independentemente $=O$, $=S$, $=NR^{n1}$ ou $=N(OR^{o1})$;

cada R^{a1} e R^{f1} representa, independentemente, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{1a} , heterociclica

opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{1b}, arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{1c} ou heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{1d}; cada R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{e1}, R^{g1}, R^{h1}, Rⁱ¹, R^{j1}, R^{k1}, R^{l1}, R^{m1}, Rⁿ¹, R^{o1} e R^{p1} representa independentemente H, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila ou C₂₋₆ alquinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{1a}, heterociclica opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{1b}, arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{1c} ou heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{1d};

qualquer um de R^{c1} e R^{d1}, R^{g1} e R^{h1} e/ou R^{j1} e R^{k1} são ligados em conjunto para formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um anel de 3 a 6 membros, que opcionalmente contém um heteroátomo adicional e que é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados dentre G^{1b}, C₁₋₃ alquila, C₂₋₃ alquenila ou C₂₋₃ alquinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais G^{1a} e =O;

cada G^{1a} e G^{1b} representa independentemente halo, -CN, -N(R^{a2})R^{b2}, -OR^{c2}, -SR^{d2} ou =O;

cada R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} e R^{d2} representa independentemente H ou C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor; ou

R^{a2} e R^{b2} estão ligados em conjunto para formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um anel de 3 a 6 membros, que contém opcionalmente um heteroátomo adicional e que é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de flúor e C_{1-3} alquila, C_{2-3} alquenila ou C_{2-3} alquinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor;

cada Y representa independentemente halo, R^{a3} , $-CN$, $-A^{a2}-C(Q^{a2})R^{b3}$, $-A^{b2}-C(Q^{b2})N(R^{c3})R^{d3}$, $-A^{c2}-C(Q^{c2})OR^{e3}$, $-A^{d2}-S(O)qR^{f3}$, $-A^{e2}-S(O)qN(R^{g3})R^{h3}$, $-A^{f2}-S(O)qOR^{i3}$, $-N_3$, $-N(R^{j3})R^{k3}$, $-N(H)CN$, $-NO_2$, $-ONO_2$, $-OR^{l3}$, $-SR^{m3}$ or $=O$;

cada Q^{a2} a Q^{c2} representa independentemente $=O$, $=S$, $=NR^{n3}$ ou $=N(OR^{o3})$;

cada A^{a2} a A^{f2} representa independentemente uma ligação simples, $-N(R^{p3})-$ ou $-O-$;

cada R^{a3} representa independentemente heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{2b} , arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{2c} ou heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{2d} ;

cada R^{f3} representa independentemente C_{1-6} alquila

opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{2a}, heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{2b}, arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{2c} ou heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{2d};

cada R^{b3}, R^{c3}, R^{d3}, R^{e3}, R^{g3}, R^{h3}, Rⁱ³, R^{j3}, R^{k3}, R^{l3}, R^{m3}, Rⁿ³, R^{o3} and R^{p3} representa independentemente H, C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{2a}, heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{2b}, arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{2c} ou heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{2d};

ou

qualquer dois de R^{c3} e R^{d3}, R^{g3} e R^{h3} e/ou R^{j3} e R^{k3} e estão ligados em conjunto para formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um anel de 3 a 6 membros, que opcionalmente contém um heteroátomo adicional e que opcionalmente é substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{2a}, heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{2b}, arila opcionalmente

substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{2c} , ou heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{2d} e $=O$;

cada G^{2a} representa independentemente halo, $-CN$, $-N(R^{j4})R^{k4}$, $-OR^{l4}$, $-SR^{m4}$ ou $=O$;

cada G^{2b} representa independentemente halo, R^{a4} , $-CN$, $-N(R^{j4})R^{k4}$, $-OR^{l4}$, $-SR^{m4}$ ou $=O$;

cada G^{2c} e G^{2d} representa independentemente halo, R^{a4} , $-CN$, $-A^{a3}-C(Q^{a4})R^{b4}$, $-A^{b3}-C(Q^{b3})N(R^{c4})R^{d4}$, $-A^{c3}-C(Q^{c3})OR^{e4}$, $-A^{d3}-S(O)qR^{f4}$, $-A^{e3}-S(O)qN(R^{g4})R^{h4}$, $-A^{f3}-S(O)qOR^{i4}$, $-N_3$, $-N(R^{j4})R^{k4}$, $-N(H)CN$, $-NO_2$, $-ONO_2$, $-OR^{l4}$ ou $-SR^{m4}$;

cada Q^{a3} a Q^{c3} representa independentemente $=O$, $=S$, $=NR^{n4}$ ou $=N(OR^{o4})$;

cada A^{a3} a A^{f3} representa independentemente uma ligação simples, $-N(R^{p4})-$ ou $-O-$;

cada R^{a4} e R^{f4} representa independentemente C_{1-6} alquila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{3a} , heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{3b} , arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{3c} ou heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{3d} ;

cada R^{b4} , R^{c4} , R^{d4} , R^{e4} , R^{g4} , R^{h4} , R^{i4} , R^{j4} , R^{k4} , R^{l4} , R^{m4} ,

R^{n4} , R^{o4} e R^{p4} representa independentemente H, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G_{3a} ou heterociclica opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G_{3b} , arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G_{3c} ou heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G_{3d} ; ou

quaisquer de R^{c4} e R^{d4} , R^{g4} e R^{h4} e/ou R^{j4} e R^{k4} são ligados em conjunto para formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um anel de 3 a 6 membros, que contém opcionalmente um heteroátomo adicional e que é opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{3b} ;

cada G^{3a} e G^{3b} representa independentemente halo, R^{a5} , -CN, - $N(R^{b5})R^{c5}$, - OR^{d5} , - SR^{e5} ou =O;

cada R^{a5} representa independentemente C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^4 ;

cada R^{b5} , R^{c5} , R^{d5} e R^{e5} representa independentemente H ou C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^4 ; ou

cada R^b ⁵ e R^c ⁵ estão ligados em conjunto para formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um anel de 3 a 6 membros, que contém opcionalmente um heteroátomo adicional e que é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^4 ;

cada G^4 representa independentemente halo, R^a ⁶, -CN, -N(R^b ⁶) R^c ⁶, -OR d ⁶ ou =O;

cada R^a ⁶ representa independentemente C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor;

cada R^b ⁶, R^c ⁶ e R^d ⁶ representa independentemente H ou C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor; e

cada p e q representa independentemente 1 ou 2, com a condição de que o composto de fórmula I não representa:

(A)

2-((1-cloropropan-2-il)sulfonil)-6-metóxi-3-nitropiridina,

2-((6-metóxi-3-nitropiridin-2-il)sulfonil)etano-1-sulfonamida,

2-((2-cloroetil)sulfonil)-6-metóxi-3-nitropiridina,
2-((4-clorobutan-2-il)sulfonil)-6-metóxi-3-nitropiridina,

cloreto de 2-((6-metóxi-3-nitropiridin-2-

il)sulfônico)etano-1-sulfônico,
 2-((3-cloro-2-metilpropil)sulfônico)-6-metóxi-3-nitropiridina,
 2-((3-cloropropil)sulfônico)-6-metóxi-3-nitropiridina,
 6-metóxi-3-nitro-2-(vinilssulfônico)piridina,
 6-metóxi-2-(metilssulfônico)-3-nitropiridina,
 6-(2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenóxi)-2-(metilssulfônico)-3-nitropiridina,
 6-(2,6-dicloro-4-(trifluorometóxi)fenóxi)-2-(metilssulfônico)-3-nitropiridina ou
 6-(2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenóxi)-2-(etilssulfônico)-3-nitropiridina;
 ou
 (B)
 2-(butilsulfinil)-3-nitro-piridina;
 ou
 (C)
 éster de ácido de metil 3-[(3-nitro-2-piridinil)sulfinil]-2-propenoico,
 éster de ácido de etil 3-[(3-nitro-2-piridinil)sulfinil]-2-propenoico,
 6-[(2-metilpropil)sulfinil]-5-nitro-2-metanossulfonato-2-piridinol,
 éster de ácido de etil 3-cloro-2-[(6-cloro-3-nitro-2-piridinil)sulfinil]-benzoico,

3-nitro-2-[(4-piperidinilmetil)sulfinil]-piridina,
 3-nitro-2-[(3-pirrolidinilmetil)sulfinil]-piridina,
 3-nitro-2-[(3-piperidinilmetil)sulfinil]-piridina,
 3-nitro-2-[(2-pirrolidinilmetil)sulfinil]-piridina,
 3-nitro-2-[(2-piperidinilmetil)sulfinil]-piridina,
 éster de ácido 4-[[(3-nitro-2-
 piridinil)sulfinil]metil]-1-piperidinecarboxílico 1,1-
 dimetiletila,
 éster de ácido 3-[[(3-nitro-2-
 piridinil)sulfinil]metil]-1-piperidinecarboxílico 1,1-
 dimetiletila,
 éster de ácido 3-[[(3-nitro-2-
 piridinil)sulfinil]metil]-1-pirrolidinecarboxílico 1,1-
 dimetiletila,
 éster de ácido 2-[[(3-nitro-2-
 piridinil)sulfinil]metil]-1-pirrolidinecarboxílico 1,1-
 dimetiletila,
 éster de ácido 2-[[(3-nitro-2-
 piridinil)sulfinil]metil]-1-piperidinecarboxílico 1,1-
 dimetiletila,
 6-[2,6-dicloro-4-(trifluorometóxi)fenóxi]-2-
 (metilsulfinil)-3-nitro-piridina ou
 6-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenóxi]-2-
 (etilsulfinil)-3-nitro-piridina.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1,

caracterizado pelo fato de que X representa C₁₋₈ alquila, C₂₋₈ alquenila ou C₂₋₈ alquinila.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de que quando X representa C₁ alquila X é substituído com pelo menos um grupo Y.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado** pelo fato de que cada Y representa independentemente halo, R^{a3}, -CN, -C(O)N(R^{c3})R^{d3}, -N(R^{p3})C(O)R^{b3}, -C(O)OR^{e3}, -N(R^{j3})R^{k3}, -OR^{l3}, -SR^{m3} ou =O.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizado** pelo fato de que cada Y representa independentemente halo, R^{a3}, -C(O)N(R^{c3})R^{d3}, -N(H)C(O)R^{b3}, -C(O)OR^{e3}, -N(R^{j3})R^{k3} ou -OR^{l3}.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizado** pelo fato de que:

R¹ representa -N(R^{j1})R^{k1}, -OR^{l1} ou -SR^{m1}; e/ou cada R² e R³ representa independentemente H, halo, R^{a1}, -N(R^{j1})R^{k1}, -OR^{l1} or -SR^{m1}.

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizado** pelo fato de que cada R^{a1}, R^{j1}, R^{k1}, R^{l1} e R^{m1} representa independentemente C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila ou C₂₋₆ alquinila cada uma opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor.

8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizado** pelo fato de que:

R^1 representa halo, $-N(R^{j1})R^{k1}$ ou $-OR^{l1}$; e/ou R^2 e R^3 representam, cada um, independentemente, H, halo, R^{a1} , $-N(R^{j1})R^{k1}$ ou $-OR^{l1}$.

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **caracterizado** pelo fato de que cada R^{a1} , R^{j1} , R^{k1} , R^{l1} e R^{m1} representa independentemente C_{1-6} alquila opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor.

10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **caracterizado** pelo fato de que:

R^1 representa halo, $-N(R^{j1})R^{k1}$ ou $-OR^{l1}$;
 R^2 e R^3 representam, cada um, independentemente, H, halo (por exemplo, cloro), $-N(R^{j1})R^{k1}$ ou $-OR^{l1}$;
cada R^{l1} representa independentemente C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila (por exemplo, C_{1-6} alquila) opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor (tais como grupo metila, difluorometila, trifluorometila); e/ou (por exemplo, e)

cada R^{j1} e R^{k1} representa independentemente C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila (por exemplo, C_{1-6} alquila) opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor (tais como um grupo metila).

11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizado** pelo fato de que R^1 representa um grupo diferente de H.

12. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizado** pelo fato de que:

R^2 e R^3 representa H; e/ou

R^1 representa halo, $-N(CH_3)_2$ ou $-OCH_3$.

13. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, mas sem condições (A) e (C), **caracterizado** pelo fato de que é para uso como um produto farmacêutico.

14. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, mas sem condições (A) e (C), **caracterizado** pelo fato de que é para uso no tratamento de câncer.

15. Uso de um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, mas sem condições (A) e (C), **caracterizado** pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para o tratamento de câncer.

16. Método de tratamento de câncer **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar a um paciente em necessidade do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, mas sem condições (A) e (C).

17. Composto para uso, uso ou método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 16, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em:

cânceres dos tecidos moles, tais como sarcoma, mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma e teratoma;

cânceres de pulmão, tais como carcinoma broncogênico, carcinoma bronquiolar ou alveolar, adenoma brônquico, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma;

cânceres gastrointestinais: tais como cânceres esofágicos, cânceres de estômago, cânceres pancreáticos, cânceres de intestino delgado, cânceres de intestino grosso;

cânceres do trato genito-urinário, tais como câncer de rim, bexiga e uretra, próstata, testículos;

cânceres de fígado, tais como hepatoma, colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiossarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma;

cânceres de osso, tais como sarcoma osteogênico, fibrossarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrossarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno, mieloma múltiplo, cordoma tumor maligno de células gigantes, osteocondroma, condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide e tumores de células gigantes;

cânceres de cabeça e/ou sistema nervoso, tais como câncer do crânio, meninges, cérebro, medula espinhal;

cânceres ginecológicos, tais como cânceres do útero, cérvix, ovários, cânceres da vulva, vagina, trompas de falópia;

cânceres hematológicos, tais como cânceres do sangue e

da medula óssea, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin; cânceres de pele, tais como melanoma maligno, carcinoma basocelular, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, nevos displásticos de moles, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides; neurofibromatose e glândulas suprarrenais; e neuroblastomas.

18. Composto para uso, uso ou método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 17, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer de tumor sólido.

19. Composição farmacêutica **caracterizada** pelo fato de que compreende um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, mas sem condições (A) e (C), e, opcionalmente, um ou mais adjuvante farmaceuticamente aceitável, diluente e/ou carreador.

20. Produto combinado **caracterizado** pelo fato de que compreende:

um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, mas sem condições (A) e (C); e um ou mais outros agentes terapêuticos que são úteis no tratamento de câncer,

em que cada um dos componentes (A) e (B) é formulado em mistura, opcionalmente com um ou mais dentre um adjuvante, diluente ou carreador farmaceuticamente aceitável.

21. Kit de partes **caracterizado** pelo fato de que

compreende:

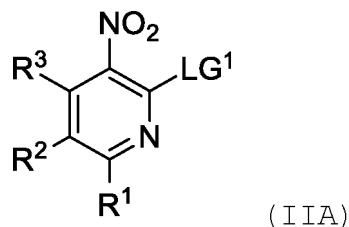
(a) uma formulação farmacêutica conforme definida na reivindicação 19; e

(b) um ou mais outros agentes terapêuticos que são úteis no tratamento de câncer, opcionalmente em mistura com um ou mais dentre adjuvantes, diluentes ou carreadores farmaceuticamente aceitáveis,

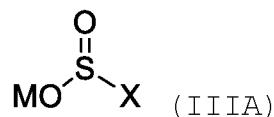
cujos componentes (a) e (b) são, cada um, fornecidos em uma forma que é adequada para administração em conjunção com a outra.

22. Processo para a preparação de um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, sendo que o processo é **caracterizado** pelo fato de que comprehende:

(i) em que n representa 2, a reação de um composto de fórmula IIA



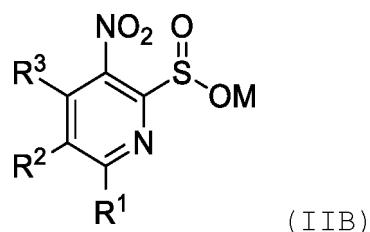
em que R¹, R² e R³ são como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, e LG¹ representa um grupo de saída adequado, com um composto de fórmula IIIA



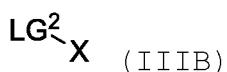
em que X é conforme definido em qualquer uma das

reivindicações 1 a 12 e M representa um íon de metal alcalino, na presença de um ácido adequado e na presença de um solvente adequado, e opcionalmente na presença de um catalisador de transferência de fase adequado;

(ii) em que n representa 2, a reação de um composto de fórmula IIB



em que R^1 , R^2 e R^3 são conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12 e M representa um íon de metal alcalino, com um composto de fórmula IIIB



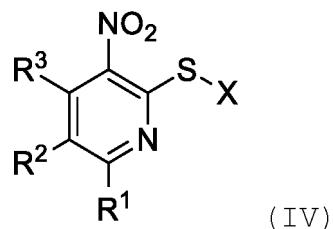
em que X é conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12 e LG² representa um grupo de saída adequado, na presença de um ácido adequado e na presença de um solvente adequado, e opcionalmente na presença de um catalisador de transferência de fase adequada;

(iii) em que n representa 2, a reação de um composto de fórmula IIA com um composto de fórmula IIIA, na presença de um haleto de metal adequado e na presença de um solvente adequado;

(iv) em que n representa 2, a reação de um composto de

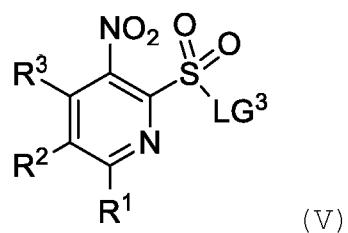
fórmula IIB com um composto da fórmula IIIB, na presença de um haleto de metal adequado e na presença de um solvente adequado;

(v) reação de um composto de fórmula IV

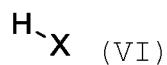


em que R¹ a R³ e X são conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, com um agente oxidante adequado na presença de um solvente adequado, e opcionalmente na presença de água;

(vi) em que n representa 2, reação de um composto de fórmula V



em que R¹, R² e R³ são conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12 e LG³ representa um grupo de saída adequado, com um composto de fórmula VI



em que X é conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, na presença de um ácido de Lewis adequado e na presença de um solvente adequado.

23. Composto, composto para uso, uso, método, formulação, formulação para uso ou processo substancialmente tal como aqui descrito **caracterizado** pelo fato de que é com referência aos exemplos.

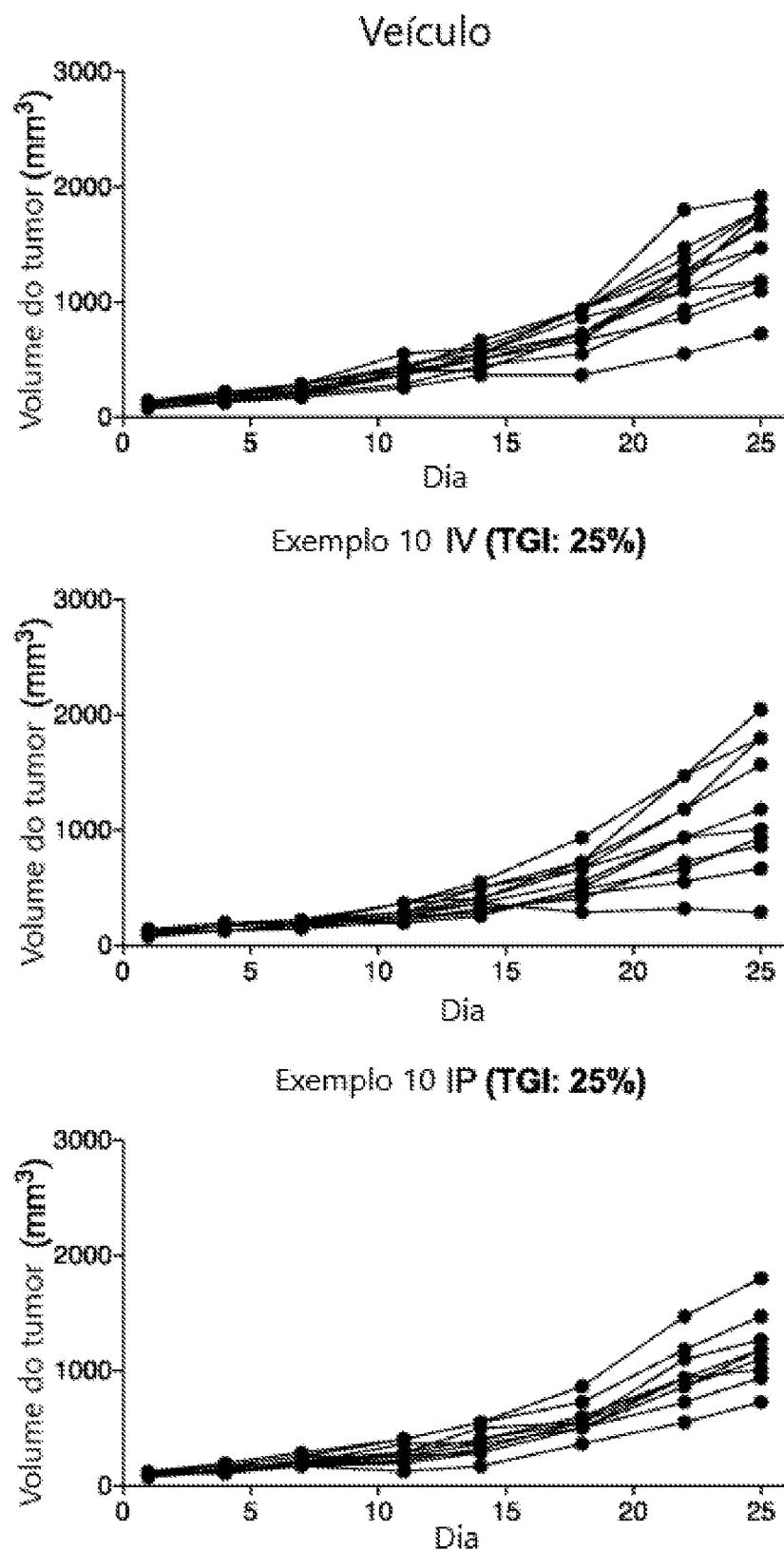
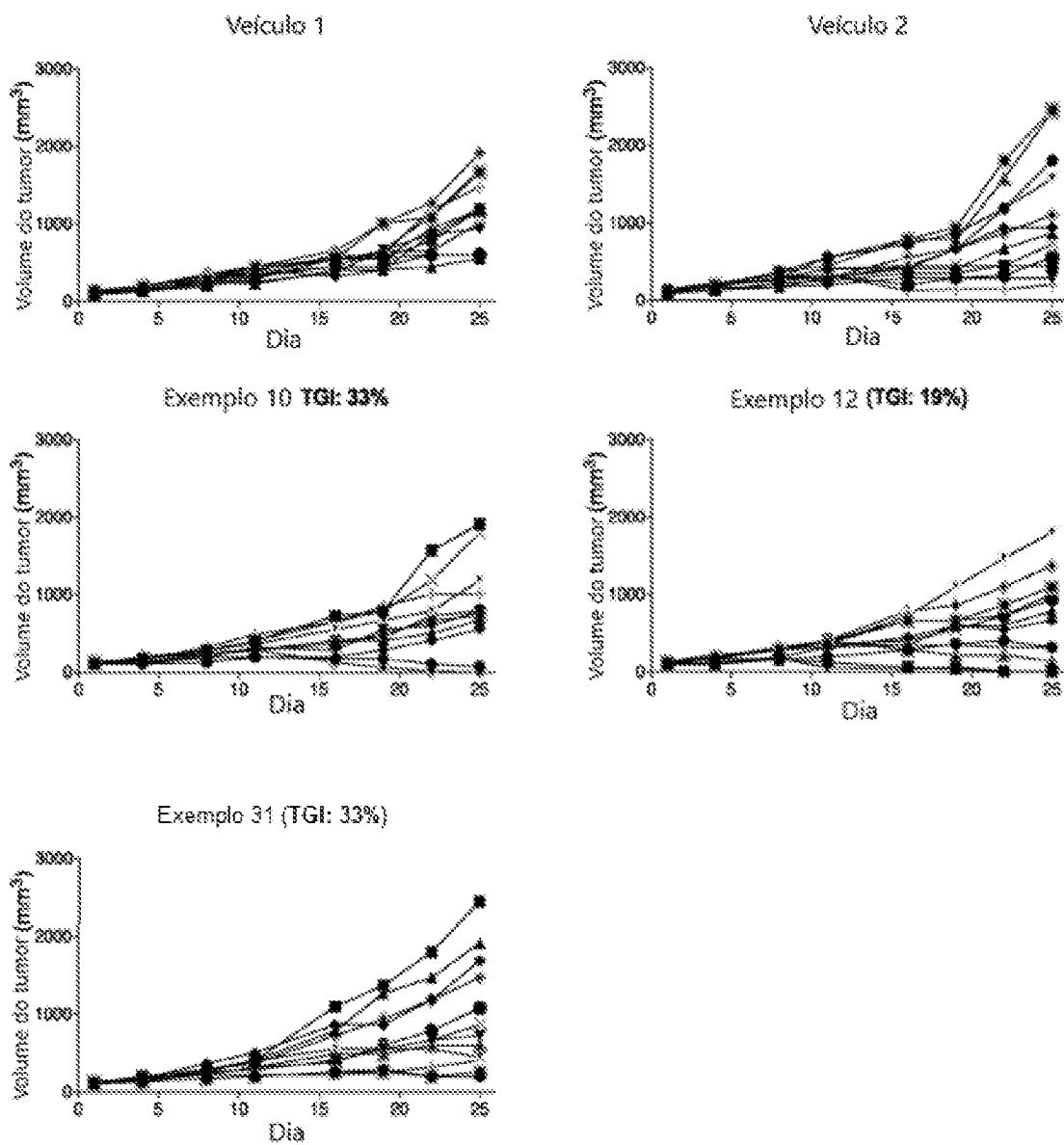
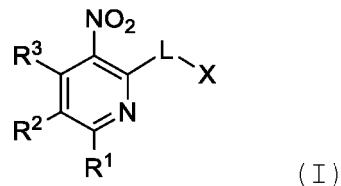


FIGURA 1

**FIGURA 2**

Resumo da Patente de Invenção para: "PIRIDINAS SUBSTITUÍDAS COM HIDROCARBILSSULFONILA E USO DAS MESMAS NO TRATAMENTO DE CÂNCER"

Trata-se de compostos de fórmula I



ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, em que L, R¹, R², R³ e X têm significados fornecidos na descrição, sendo que tais compostos são úteis no tratamento de cânceres.