

(11) Número de Publicação: **PT 2417120 T**

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(51) Classificação Internacional:

C07D 401/04 (2016.01) **C07D 401/14** (2016.01)
C07D 413/04 (2016.01) **C07D 413/14** (2016.01)
C07D 417/14 (2016.01) **A61K 31/4523**
(2016.01)
A61K 31/454 (2016.01) **A61P 31/00** (2016.01)
A61P 35/00 (2016.01) **A61P 37/00** (2016.01)

(22) Data de pedido: **2010.04.01**

(30) Prioridade(s): **2009.04.08 EP 09157653**
2009.11.03 EP 09174917

(43) Data de publicação do pedido: **2012.02.15**

(45) Data e BPI da concessão: **2016.10.26**
025/2017

(73) Titular(es):

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH

BINGER STRASSE 173 55216 INGELHEIM AM
RHEIN

DE

(72) Inventor(es):

RICCARDO GIOVANNINI

DE

GEORG RAST

DE

MARC GRUNDL

DE

HORST DOLLINGER

DE

CHRISTOPH HOENKE

DE

(74) Mandatário:

VASCO STILLWELL DE ANDRADE

RUA CASTILHO, 165 1070-050 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **PIPERIDINAS SUBSTITUÍDAS COMO ANTAGONISTAS DE CCR3**

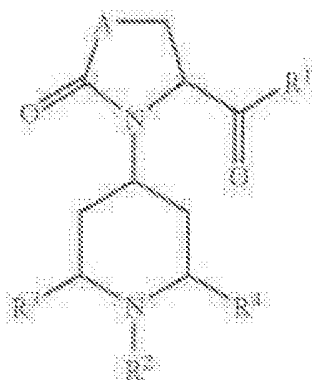
(57) Resumo:

O OBJETO DA PRESENTE INVENÇÃO SÃO NOVOS COMPOSTOS SUBSTITUÍDOS DA FÓRMULA 1, EM QUE A, R1, R2, R3 E R4 SÃO DEFINIDOS COMO NA DESCRIÇÃO. UM OUTRO OBJETO DA PRESENTE INVENÇÃO É PROPORCIONAR ANTAGONISTAS DE CCR3, MAIS PARTICULARMENTE PROPORCIONAR COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE COMPREENDEM UM VEÍCULO FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL E UMA QUANTIDADE TERAPEUTICAMENTE EFICAZ DE PELO MENOS UM DOS COMPOSTOS DA PRESENTE INVENÇÃO OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO.

RESUMO

PIPERIDINAS SUBSTITUÍDAS COMO ANTAGONISTAS DE CCR3

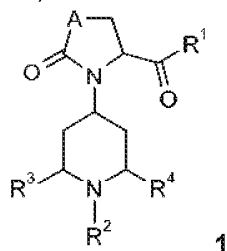
O objeto da presente invenção são novos compostos substituídos da fórmula 1, em que A, R1, R2, R3 e R4 são definidos como na descrição. Um outro objeto da presente invenção é proporcionar antagonistas de CCR3, mais particularmente proporcionar composições farmacêuticas que compreendem um veículo farmacêuticamente aceitável e uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um dos compostos da presente invenção ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.



DESCRIÇÃO

PIPERIDINAS SUBSTITUÍDAS COMO ANTAGONISTAS DE CCR3

O objeto da presente invenção são novos compostos substituídos da fórmula 1,



em que R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são definidos como na descrição. Um outro objeto da presente invenção é proporcionar antagonistas de CCR3, mais particularmente proporcionar composições farmacêuticas que compreendem um veículo farmacologicamente aceitável e uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um dos compostos da presente invenção ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

INFORMAÇÃO SOBRE OS ANTECEDENTES

As quimiocinas são citocinas quimiotáticas, de peso molecular de #15 kDa, que são libertadas por uma grande variedade de células para atrair e ativar, entre outros tipos de células, macrófagos, linfócitos T e B, eosinófilos, basófilos e neutrófilos (revisto em Luster, New Eng. J Med., 338, 43#-445 (1998); Rollins, Blood, 90, 909-928 (1997); Lloyd, Curr Opin Pharmacol., 3, 443-448 (2003); Murray, Current Drug Targets., 7, 579-588 (2006); Smit, Eur J Pharmacol., 533, 277-88 (2006)).

Existem duas classes principais de quimiocinas, CXC e CC, dependendo de se as duas primeiras cisteínas na sequência de aminoácidos estão separadas por um único aminoácido (CXC) ou estão adjacentes (CC). As quimiocinas CXC, tais como interleucina-8 (IL-8), proteína ativadora-2 de neutrófilos (NAP2) e proteína de atividade estimuladora

de crescimento de melanoma (MGSA) são quimiotáticas principalmente para neutrófilos e linfócitos T, enquanto as quimiocinas CC, tais como RANTES, MIP-Ia, MIP-1, as proteínas quimiotáticas de monócitos (MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4 e MCP-5) e as eotaxinas (-1, -2 e -3) são quimiotáticas para, entre outros tipos de células, macrófagos, linfócitos T, eosinófilos, mastócitos, células dendríticas e basófilos. Também existem as quimiocinas linfotactina-1, linfotactina-2 (ambas quimiocinas C) e fractalina (uma quimiocina CXXXC) que não estão em nenhuma das subfamílias de quimiocinas principais.

As quimiocinas ligam-se a recetores específicos da superfície celular que pertencem à família de sete proteínas de domínio transmembranar acopladas à proteína G (revisto em Horuk, *Trends Pharm. Sci.*, 15, 159-1#5 (1994); Murphy, *Pharmacol Rev.*, 54 (2):227-229 (2002); Allen, *Annu. Rev. Immunol.*, 25, 787-820 (2007)) que são denominados "recetores de quimiocinas". Ao ligarem os seus ligandos cognatos, os recetores de quimiocinas transduzem um sinal intracelular através das proteínas G triméricas associadas, resultando, entre outras respostas, num rápido aumento na concentração de cálcio intracelular, na ativação de proteínas G, nas alterações na forma celular, no aumento da expressão das moléculas de adesão celular, desgranulação, promoção da migração celular, sobrevivência e proliferação. Existem pelo menos onze recetores de quimiocinas humanas que se ligam ou respondem a quimiocinas CC com os seguintes padrões característicos: CCR-1 (ou "CKR-1" ou "CC-CKR-1") [MIP-Ia, MCP-3, MCP -4, RANTES] (Ben-Barruch et al., *Cell*, 72, 415-425 (1993), Luster, *New Eng. J. Med.*, 338, 43#-445 (1998)); CCR-2A e CCR-2B (ou "CKR-2A" / "CKR-2B" ou "CC-CKR-2A" / "CC-CKR-2B") [MCP-1, MCP2, MCP- 4, MCP-5] (Charo et al., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 91, 2752-275# (1994), Luster, *New Eng. J. Med.*, 338, 43#-445 (1998); CCR3 (ou "CKR-3" ou "CC-CKR-3") [eotaxina-1, eotaxina-2, RANTES,

MCP-3, MCP-4] (Combadiere et al., J. Biol. Chem. 270, 1#491-1#494 (1995), Luster, New Eng. J. Med., 338, 43#-445 (1998)); CCR-4 (ou "CKR-4" ou "CC-CKR-4") [TARC, MIP-Ia, RANTES, MCP-1] (Power et al., J. Biol. Chem., 270, 19495-19500 (1995), Luster, New Eng. J. Med., 338, 43#-445 (1998)); CCR-5 (ou "CKR-5" ou "CCCKR-5") [MIP-Ia, RANTES, MIP-1p] (Sanson et al., Biochemistry, 35, 33#2-33#7 (199#)); CCR-# (ou "CKR-#" ou "CC-CKR-#") [LARC] (Baba et al., J. Biol. Chem., 272, 14893-14898 (1997)); CCR-7 (ou "CKR-7" ou "CC-CKR-7") [ELC] (Yoshie et al., J. Leukoc. Biol. #2, #34-#44 (1997)); CCR-8 (ou "CKR-8" ou "CC-CKR-8") [1-309, TARC, MIP-1p] (Napolitano et al., J. Immunol., 157, 2759-27#3 (199#), Bernardini et al., Eur. J. Immunol., 28, 582-588 (1998)); CCR-10 (ou "CKR-10" ou "CC-CKR-10") [MCP-1, MCP-3] (Bonini et al., DNA and Cell Biol., 1#, 1249-125# (1997)); e CCR31 (ou "CKR-11" ou "CC-CKR-11") [MCP-1, MCP-2, MCP-4] (Schweickart et al., J Biol Chem, 275 9550-955# (2000)).

Além dos recetores de quimiocina de mamífero, os recetores Decoy CCX-CKR, D# e DARC/Duffy bem como proteínas expressas por citomegalovírus de mamíferos, vírus de herpes e poxvírus, exibem propriedades de ligação de recetores de quimiocinas (revisto por Wells e Schwartz, Curr. Opin. Biotech., 8, 741-748 (1997); Comerford, Bioessays., 29(3):237-47 (2007)). As quimiocinas CC humanas, tais como RANTES e MCP-3, podem causar uma rápida mobilização de cálcio através destes recetores codificados viralmente. A expressão do recetor pode ser permissiva para a infeção, permitindo a subversão da vigilância do sistema imune normal e a resposta à infeção. Adicionalmente, os recetores de quimiocinas humanas, tais como CXCR-4, CCR2, CCR3, CCR5 e CCR8, podem atuar como corecetores para a infeção de células de mamífero por micróbios como, por exemplo, os vírus de imunodeficiência humana (VIH).

Os recetores de quimiocinas têm sido implicados como

sendo mediadores importantes de distúrbios e doenças inflamatórias, infecciosas e imunorreguladoras, incluindo asma e doenças alérgicas, bem como patologias autoimunes tais como artrite reumatoide, doença de Grave, doença pulmonar obstrutiva crônica e aterosclerose. Por exemplo, o recetor de quimiocina CCR3 é expresso entre outros em eosinófilos, basófilos, células TH2, macrófagos alveolares, mastócitos, células epiteliais, células de microglia, astrócitos e fibroblastos. CCR3 desempenha um papel crucial na atração de eosinófilos para locais de inflamação alérgica e em subsequentemente ativação dessas células. Os ligandos de quimiocina para CCR3 induzem um aumento rápido na concentração de cálcio intracelular, aumento da permuta de GTP de proteínas G, aumento da fosforilação de ERK, internalização aumentada de recetores, alteração de forma eosinófila, expressão aumentada de moléculas de adesão celular, desgranulação celular e promoção da migração. Em conformidade, os agentes que inibem recetores de quimiocinas seriam úteis nestes distúrbios e doenças. Além disso, os agentes que inibem recetores de quimiocinas também seriam úteis em doenças infecciosas tais como bloqueando a infecção de células que expressam CCR3 pelo VIH ou na prevenção da manipulação de respostas imunológicas celulares por vírus tais como citomegalovírus.

Portanto, CCR3 é um alvo importante e o antagonismo de CCR3 é suscetível de ser eficaz no tratamento de doenças e distúrbios inflamatórios, eosinofílicos, imunorreguladores e infecciosos (Wegmann, *Am J Respir Cell Mol Biol.*, 3# (1): #1-#7 (2007), Fryer *J Clin Invest.*, 11# (1): 228-23# (200#), De Lucca, *Curr Opin Drug Discov Devel.*, 9 (4): 51#-524 (200#)

Os compostos do presente pedido são úteis para o fabrico de um medicamento para a prevenção e/ou tratamento de doenças em que está envolvida a atividade de um recetor CCR3. Prefere-se o fabrico de um medicamento para a

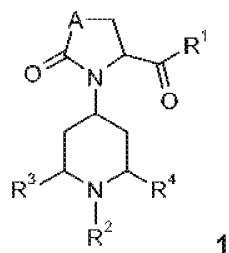
prevenção e/ou tratamento de uma ampla variedade de doenças inflamatórias, infecciosas e imunorreguladoras e doenças das queixas respiratórias ou gastrointestinais bem como doenças inflamatórias das articulações e doenças alérgicas da nasofaringe, olhos, e pele, incluindo asma e doenças alérgicas, doenças eosinofílicas, infecção por micróbios patogênicos (que por definição inclui vírus), bem como patologias autoimunes tais como a artrite reumatoide e aterosclerose.

O problema subjacente à presente invenção foi o fornecimento de novos antagonistas de CCR3, preferidos com efeitos secundários reduzidos. Verificou-se surpreendentemente que as piperidinas substituídas de fórmula 1 são altamente adequadas como antagonistas de CCR3, tendo menos efeitos secundários, por exemplo inibição de norepinefrina (NET), dopamina (DAT) ou transportadores de reabsorção de serotonina (5-HTT) como descrito por Watson PS, Bioorg Med Chem Lett., 1# (21): 5#95-5#99 (2005), ou inibição de recetores 5HT2A, 5HT2C ou Dopamina D2 como descrito por De Lucca, J Med Chem., 48 (#): 2194-2211 (2005), ou inibição do canal de hERG como descrito por De Lucca, Curr Opin Drug Discov Devel., 9 (4): 51#-524 (2005), ou inibição do recetor adrenérgico alfa 1B.

Embora o documento US 2005/182095; Sato et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry, Pergamon, vol.1# (1), (2008-01-01) e De Lucca et al., Journal of Medicinal Chemistry, 45 (17) (2002-01-01) divulguem também derivados de piperidina que são antagonistas de CCR3, a própria estrutura geral é diferente nestas publicações.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

A forma de realização da presente invenção são compostos de fórmula 1, em que



1

A é CH₂, O ou N-C₁-#-alquilo;

R¹ é selecionado a partir de

- NHR^{1.1}, NMeR^{1.1};
- NHR^{1.2}, NMeR^{1.2};
- NHCH₂-R^{1.3};
- NH-C₃-#-cicloalquilo, enquanto que opcionalmente um átomo de carbono é substituído por um átomo de azoto, enquanto que o anel é opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em C₁-#-alquilo, O-C₁-#-alquilo, NHSO₂-fenilo, NHCONH-fenilo, halogénio, CN, SO₂-C₁-#-alquilo, COO-C₁-#-alquilo;
- um anel bicíclico C₉ ou ₁₆ C₉ ou ₁₆, enquanto que um ou dois átomos de carbono são substituídos por átomos de azoto e o sistema de anel é ligado via um átomo de azoto à estrutura básica de fórmula 1 e enquanto que o sistema de anel é opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em C₁-#-alquilo, COO-C₁-#-alquilo, C₁-#-haloalquilo, O- C₁-#-alquilo, NO₂, halogénio, CN, NHSO₂-C₁-#-alquilo, metoxi-fenilo;
- um grupo selecionado a partir de NHCH(piridinil)CH₂COO-C₁-#-alquilo, NHCH(CH₂O-C₁-#-alquil)-benzoimidazolilo, opcionalmente substituído com halogénio ou CN;
- ou 1-aminociclopentilo, opcionalmente substituído com metil-oxadiazol

R^{1.1} é fenilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em C₁-#-alquilo, C₂-#-alquenilo, C₂-#-alquinilo, C₁-#-haloalquilo, C₁-#-alquileno-OH, C₂-#-alquenileno-OH, C₂-#-alquinileno-OH, CH₂CON(C₁-#-alquil)₂, CH₂NHCONH-C₃-#-cicloalquilo, CN, CO-

piridinilo, $\text{CONR}^{1.1.1}\text{R}^{1.1.2}$, $\text{COO-C}_{1-\#}\text{-alquilo}$, $\text{N}(\text{SO}_2\text{-C}_{1-\#}\text{-alquil})(\text{CH}_2\text{CON}(\text{C}_{1-4}\text{-alquil})_2)$ $\text{O-C}_{1-\#}\text{-alquilo}$, O-piridinilo , $\text{SO}_2\text{-C}_{1-\#}\text{-alquilo}$, $\text{SO}_2\text{-C}_{1-\#}\text{-alquilen-OH}$, $\text{SO}_2\text{-C}_3\text{-\#-cicloalquilo}$, $\text{SO}_2\text{-piperidinilo}$, $\text{SO}_2\text{NH-C}_{1-\#}\text{-alquilo}$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-\#}\text{-alquil})_2$, halogénio, CN, CO-morfolinilo, $\text{CH}_2\text{-piridinilo}$ ou um anel heterocíclico opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em $\text{C}_{1-\#}\text{-alquilo}$, $\text{NHC}_{1-\#}\text{-alquilo}$ e $=\text{O}$;

$\text{R}^{1.1.1}$ H, $\text{C}_{1-\#}\text{-alquilo}$, $\text{C}_3\text{-\#-cicloalquilo}$, $\text{C}_{1-\#}\text{-haloalquilo}$, $\text{CH}_2\text{CON}(\text{C}_{1-\#}\text{-alquilo})_2$, $\text{CH}_2\text{CO-azetindinilo}$, $\text{C}_{1-\#}\text{-alquilen-C}_3\text{-\#-cicloalquilo}$, $\text{CH}_2\text{-piranilo}$, $\text{CH}_2\text{-tetrahydrofuranilo}$, $\text{CH}_2\text{-furanilo}$, $\text{C}_{1-\#}\text{-alquilen-OH}$ ou tiadiazolilo, opcionalmente substituído com $\text{C}_{1-\#}\text{-alquilo}$;

$\text{R}^{1.1.2}$ H, $\text{C}_{1-\#}\text{-alquilo}$, $\text{SO}_2\text{C}_{1-\#}\text{-alquilo}$;

ou $\text{R}^{1.1.1}$ e $\text{R}^{1.1.2}$ juntos estão a formar um anel carbocíclico de quatro, cinco ou seis membros, que contém opcionalmente um N ou O, substituindo um átomo de carbono do anel, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em $\text{C}_{1-\#}\text{-alquilo}$, $\text{C}_{1-4}\text{-alquilen-OH}$, OH, $=\text{O}$; ou

$\text{R}^{1.1}$ é fenilo, em que dois resíduos adjacentes estão a formar juntos um anel carbocíclico aromático ou não aromático de cinco ou seis membros, que contém opcionalmente independentemente um do outro um ou dois N, S, ou SO_2 , substituindo um átomo de carbono do anel, em que o anel é opcionalmente substituído com $\text{C}_{1-4}\text{-alquilo}$ ou $=\text{O}$;

$\text{R}^{1.2}$ é selecionado a partir de

- heteroarilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em $\text{C}_{1-\#}\text{-alquilo}$, $\text{C}_2\text{-\#-alquenoilo}$, $\text{C}_2\text{-\#-alquinilo}$, $\text{C}_3\text{-\#-cicloalquilo}$, $\text{CH}_2\text{COO-C}_{1-\#}\text{-alquilo}$, $\text{CONR}^{1.2.1}\text{R}^{1.2.2}$, $\text{COR}^{1.2.3}$, $\text{COO-C}_{1-\#}\text{-alquilo}$, CONH_2 , $\text{O-C}_{1-\#}\text{-alquilo}$, halogénio, CN, $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-\#}\text{-alquil})_2$ ou heteroarilo opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em $\text{C}_{1-\#}\text{-alquilo}$;

- heteroarilo, opcionalmente substituído com um anel carbocíclico não aromático de cinco ou seis membros contendo independentemente um do outro dois N, O, S, ou SO₂, substituindo um átomo de carbono do anel;
- um anel bicíclico C₉ ou ₁₆ aromático ou não aromático, enquanto que um ou dois átomos de carbono são substituídos por N, O ou S cada um opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em N(C_{1-#}-alquil)₂, CONH-C_{1-#}-alquilo, =O;
- um anel heterocíclico não aromático, opcionalmente substituído com piridinilo;
- 4,5-dihidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente substituído com NHCO-C_{1-#}-alquilo,

R^{1.2.1} H, C_{1-#}-alquilo, C_{1-#}-alquilenos-C_{3-#}-cicloalquilo, C₁₋₄-alquilenos-fenilo, C₁₋₄-alquilenos-furanilo, C_{3-#}-cicloalquilo, C₁₋₄-alquilenos-O-C₁₋₄-alquilo, C_{1-#}-haloalquilo ou um anel carbocíclico não aromático de cinco ou seis membros, que contém opcionalmente independentemente um do outro um ou dois N, O, S, ou SO₂, substituindo um átomo de carbono do anel, opcionalmente substituído com 4-ciclopropilmetil-piperazinilo R^{1.2.2} H, C_{1-#}-alquilo;

R^{1.2.3} um anel carbocíclico não aromático de cinco ou seis membros, que contém opcionalmente independentemente um do outro um ou dois N, O, S, ou SO₂, substituindo um átomo de carbono do anel;

R^{1.3} é selecionado a partir de fenilo, heteroarilo ou indolilo, cada um opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em C_{1-#}-alquilo, C_{3-#}-cicloalquilo, O-C_{1-#}-alquilo, O-C_{1-#}-haloalquilo, fenilo, heteroarilo;

R² é selecionado a partir do grupo que consiste em C_{1-#}-alquilenos-fenilo, C_{1-#}-alquilenos-naftilo, e C_{1-#}-alquilenos-heteroarilo; cada um opcionalmente substituído com um, dois ou três resíduos selecionados a partir do grupo que

consiste em C_{1-#}-alquilo, C_{1-#}-haloalquilo, O-C_{1-#}-alquilo, O-C_{1-#}-haloalquilo, halogênio;

R³ é H, C_{1-#}-alquilo;

R⁴ é H, C_{1-#}-alquilo;

ou R³ e R⁴ juntos estão a formar um grupo CH₂-CH₂.

Uma outra forma de realização da presente invenção são compostos de fórmula 1, em que

A é CH₂, O ou N-C₁₋₄-alquilo;

R¹ é selecionado a partir de

- NHR^{1.1}, NMeR^{1.1};
- NHR^{1.2}, NMeR^{1.2};
- NHCH₂-R^{1.3};

R^{1.1} é fenilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em C_{1-#}-alquilo, C_{2-#}-alquenilo, C_{2-#}-alquinilo, C_{1-#}-haloalquilo, C_{1-#}-alquilen-OH, C_{2-#}-alquenileno-OH, C_{2-#}-alquinileno-OH, CH₂CON(C_{1-#}-alquil)₂, CH₂NHCONH-C_{3-#}-cicloalquilo, CN, CO-piridinilo, CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}, COO-C_{1-#}-alquilo, N(SO₂-C_{1-#}-alquil)(CH₂CON(C₁₋₄-alquil)₂) O-C_{1-#}-alquilo, O-piridinilo, SO₂-C_{1-#}-alquilo, SO₂-C_{1-#}-alquilen-OH, SO₂-C_{3-#}-cicloalquilo, SO₂-piperidinilo, SO₂NH-C_{1-#}-alquilo, SO₂N(C_{1-#}-alquil)₂, halogênio, CN, CO-morfolinilo, CH₂-piridinilo ou um anel heterocíclico opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em C_{1-#}-alquilo, NHC_{1-#}-alquilo, =O;

R^{1.1.1} H, C_{1-#}-alquilo, C_{3-#}-cicloalquilo, C_{1-#}-haloalquilo, CH₂CON(C_{1-#}-alquilo)₂, CH₂CO-azetindinilo, C_{1-#}-alquilen- C_{3-#}-cicloalquilo, CH₂-piranilo, CH₂-tetrahydrofuranilo, CH₂-furanilo, C_{1-#}-alquilen-OH ou tiadiazolilo, opcionalmente substituído com C_{1-#}-alquilo;

R^{1.1.2} H, C_{1-#}-alquilo, SO₂C_{1-#}-alquilo; ou R^{1.1.1} e R^{1.1.2} juntos estão a formar um anel carbocíclico de quatro, cinco ou seis membros, que contém opcionalmente um N ou O, substituindo um átomo de carbono do anel, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir

do grupo que consiste em C_{1-#}-alquilo, C₁₋₄-alquilenos-OH, OH, =O; ou

R^{1.1} é fenilo, em que dois resíduos adjacentes estão a formar juntos um anel carbocíclico aromático ou não aromático de cinco ou seis membros, que contém opcionalmente independentemente um do outro um ou dois N, S, ou SO₂, substituindo um átomo de carbono do anel, em que o anel é opcionalmente substituído com C₁₋₄-alquilo ou =O;

R^{1.2} é selecionado a partir de

- heteroarilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em C_{1-#}-alquilo, C_{2-#}-alqueno, C_{2-#}-alquino, C_{3-#}-cicloalquilo, CH₂COO-C_{1-#}-alquilo, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COR^{1.2.3}, COO-C_{1-#}-alquilo, CONH₂, O-C_{1-#}-alquilo, halogênio, CN, SO₂N(C₁₋₄-alquil)₂ ou heteroarilo opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em C_{1-#}-alquilo;
- heteroarilo, opcionalmente substituído com um anel carbocíclico não aromático de cinco ou seis membros contendo independentemente um do outro dois N, O, S, ou SO₂, substituindo um átomo de carbono do anel;

R^{1.2.1} H, C_{1-#}-alquilo, C_{1-#}-alquilenos-C_{3-#}-cicloalquilo, C₁₋₄-alquilenos-fenilo, C₁₋₄-alquilenos-furanilo, C_{3-#}-cicloalquilo, C₁₋₄-alquilenos-O-C₁₋₄-alquilo, C_{1-#}-haloalquilo ou um anel carbocíclico não aromático de cinco ou seis membros, que contém opcionalmente independentemente um do outro um ou dois N, O, S, ou SO₂, substituindo um átomo de carbono do anel, opcionalmente substituído com 4-ciclopropilmetil-piperazinilo R^{1.2.2} H, C_{1-#}-alquilo;

R^{1.2.3} um anel carbocíclico não aromático de cinco ou seis membros, que contém opcionalmente independentemente um do outro um ou dois N, O, S, ou SO₂, substituindo um átomo de carbono do anel;

R^{1.3} é selecionado a partir de fenilo, heteroarilo ou indolilo, cada um opcionalmente substituído com um ou dois

resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em $C_{1-}\#$ -alquilo, $C_{3-}\#$ -cicloalquilo, $O-C_{1-}\#$ -alquilo, $O-C_{1-}\#$ -haloalquilo, fenilo, heteroarilo; preferentemente $R^{1.3}$ é selecionado a partir de fenilo, pirazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, indolilo ou oxadiazolilo, cada um opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em $C_{1-}\#$ -alquilo, $C_{3-}\#$ -cicloalquilo, $O-C_{1-}\#$ -alquilo, $O-C_{1-}\#$ -haloalquilo, fenilo, pirrolidinilo;

R^2 é selecionado a partir do grupo que consiste em $C_{1-}\#$ -alquileno-fenilo, $C_{1-}\#$ -alquileno-naftilo, e $C_{1-}\#$ -alquileno-tiofenilo; cada um opcionalmente substituído com um, dois ou três resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em $C_{1-}\#$ -alquilo, $C_{1-}\#$ -haloalquilo, $O-C_{1-}\#$ -alquilo, $O-C_{1-}\#$ -haloalquilo, halogênio;

R^3 é H, C_{1-4} -alquilo;

R^4 é H, C_{1-4} -alquilo;

ou R^3 e R^4 juntos estão a formar um grupo CH_2-CH_2 .

Uma outra forma de realização da presente invenção são compostos de fórmula 1, em que

A é CH_2 , O ou $N-C_{1-4}$ -alquilo;

R^1 é selecionado a partir de

- $NHR^{1.1}$, $NMeR^{1.1}$;

$R^{1.1}$ é fenilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em $C_{1-}\#$ -alquilo, $C_{2-}\#$ -alquenilo, $C_{2-}\#$ -alquinilo, $C_{1-}\#$ -haloalquilo, $C_{1-}\#$ -alquileno-OH, $C_{2-}\#$ -alquenileno-OH, $C_{2-}\#$ -alquinileno-OH, $CH_2CON(C_{1-}\#-alquil)_2$, $CH_2NHCONH-C_{3-}\#$ -cicloalquilo, CN, CO-piridinilo, $CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}$, $COO-C_{1-}\#$ -alquilo, $N(SO_2-C_{1-}\#-alquil)(CH_2CON(C_{1-4}-alquil)_2)$, $O-C_{1-}\#$ -alquilo, O-piridinilo, $SO_2-C_{1-}\#$ -alquilo, $SO_2-C_{1-}\#$ -alquilen-OH, $SO_2-C_{3-}\#$ -cicloalquilo, SO_2 -piperidinilo, $SO_2NH-C_{1-}\#$ -alquilo, $SO_2N(C_{1-}\#-alquil)_2$, halogênio, CN, CO-morfolinilo, CH_2 -piridinilo ou um anel heterocíclico opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em C_{1-}

#-alquilo, $\text{NHC}_{1-\#}$ -alquilo, $=\text{O}$;

$\text{R}^{1.1.1}$ H, $\text{C}_{1-\#}$ -alquilo, $\text{C}_{3-\#}$ -cicloalquilo, $\text{C}_{1-\#}$ -haloalquilo, $\text{CH}_2\text{CON}(\text{C}_{1-\#}\text{-alquilo})_2$, CH_2CO -azetindinilo, $\text{C}_{1-\#}$ -alquilen- $\text{C}_{3-\#}$ -cicloalquilo, CH_2 -piranilo, CH_2 -tetrahydrofuranilo, CH_2 -furanilo, $\text{C}_{1-\#}$ -alquilen-OH ou tiadiazolilo, opcionalmente substituído com $\text{C}_{1-\#}$ -alquilo;

$\text{R}^{1.1.2}$ H, $\text{C}_{1-\#}$ -alquilo, $\text{SO}_2\text{C}_{1-\#}$ -alquilo;

ou $\text{R}^{1.1.1}$ e $\text{R}^{1.1.2}$ juntos estão a formar um anel carbocíclico de quatro, cinco ou seis membros, que contém opcionalmente um N ou O, substituindo um átomo de carbono do anel, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em $\text{C}_{1-\#}$ -alquilo, C_{1-4} -alquilen-OH, OH, $=\text{O}$; ou

$\text{R}^{1.1}$ é fenilo, em que dois resíduos adjacentes estão a formar juntos um anel carbocíclico aromático ou não aromático de cinco ou seis membros, que contém opcionalmente independentemente um do outro um ou dois N, S, ou SO_2 , substituindo um átomo de carbono do anel, em que o anel é opcionalmente substituído com C_{1-4} -alquilo ou $=\text{O}$;

R^2 é selecionado a partir do grupo que consiste em $\text{C}_{1-\#}$ -alquilen-fenilo, $\text{C}_{1-\#}$ -alquilen-naftilo, e $\text{C}_{1-\#}$ -alquilen-tiofenilo; cada um opcionalmente substituído com um, dois ou três resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em $\text{C}_{1-\#}$ -alquilo, $\text{C}_{1-\#}$ -haloalquilo, $\text{O-C}_{1-\#}$ -alquilo, $\text{O-C}_{1-\#}$ -haloalquilo, halogénio;

R^3 é H, C_{1-4} -alquilo;

R^4 é H, C_{1-4} -alquilo;

ou R^3 e R^4 juntos estão a formar um grupo $\text{CH}_2\text{-CH}_2$.

Uma outra forma de realização da presente invenção são compostos de fórmula 1, em que

A é CH_2 , O ou N-C_{1-4} -alquilo;

R^1 é selecionado a partir de

- $\text{NHR}^{1.2}$, $\text{NMeR}^{1.2}$;

$\text{R}^{1.2}$ é selecionado a partir de

- heteroarilo, opcionalmente substituído com um ou dois

resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em C₁-#-alquilo, C₂-#-alquenilo, C₂-#-alquinilo, C₃-#-cicloalquilo, CH₂COO-C₁-#-alquilo, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COR^{1.2.3}, COO-C₁-#-alquilo, CONH₂, O-C₁-#-alquilo, halogénio, CN, SO₂N(C₁₋₄-alquil)₂ ou heteroarilo opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em C₁-#-alquilo;

- heteroarilo, opcionalmente substituído com um anel carbocíclico não aromático de cinco ou seis membros contendo independentemente um do outro dois N, O, S, ou SO₂, substituindo um átomo de carbono do anel;

- benzotiazolilo, indazolilo, dihidro-indolilo, indanilo, tetrahydro-quinolinilo, cada um opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em N(C₁-#-alquil)₂, CONH-C₁-#-alquilo, =O;

- piperidinilo, opcionalmente substituído com piridinilo;

- 4,5-dihidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente substituído com NHCO-C₁-#-alquilo,

R^{1.2.1} H, C₁-#-alquilo, C₁-#-alquileno-C₃-#-cicloalquilo, C₁₋₄-alquileno-fenilo, C₁₋₄-alquileno-furanilo, C₃-#-cicloalquilo, C₁₋₄-alquileno-O-C₁₋₄-alquilo, C₁-#-haloalquilo ou um anel carbocíclico não aromático de cinco ou seis membros, que contém opcionalmente independentemente um do outro um ou dois N, O, S, ou SO₂, substituindo um átomo de carbono do anel, opcionalmente substituído com 4-ciclopropilmetil-piperazinilo R^{1.2.2} H, C₁-#-alquilo;

R^{1.2.3} um anel carbocíclico não aromático de cinco ou seis membros, que contém opcionalmente independentemente um do outro um ou dois N, O, S, ou SO₂, substituindo um átomo de carbono do anel;

R² é selecionado a partir do grupo que consiste em C₁-#-alquileno-fenilo, C₁-#-alquileno-naftilo, e C₁-#-alquileno-tiofenilo; cada um opcionalmente substituído com um, dois

ou três resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em C_{1-#}-alquilo, C_{1-#}-haloalquilo, O-C_{1-#}-alquilo, O-C_{1-#}-haloalquilo, halogênio;

R³ é H, C₁₋₄-alquilo;

R⁴ é H, C₁₋₄-alquilo;

ou **R**³ e **R**⁴ juntos estão a formar um grupo CH₂-CH₂.

Uma outra forma de realização da presente invenção são compostos de fórmula 1, em que

A é CH₂, O ou N-C₁₋₄-alquilo;

R¹ é selecionado a partir de

- NHR^{1.2}, NMeR^{1.2};

R^{1.2} é selecionado a partir de

- heteroarilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em C_{1-#}-alquilo, C_{2-#}-alquenilo, C_{2-#}-alquinilo, C_{3-#}-cicloalquilo, CH₂COO-C_{1-#}-alquilo, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COR^{1.2.3}, COO-C_{1-#}-alquilo, CONH₂, O-C_{1-#}-alquilo, halogênio, CN, SO₂N(C₁₋₄-alquil)₂ ou heteroarilo opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em C_{1-#}-alquilo;

- heteroarilo, opcionalmente substituído com um anel carbocíclico não aromático de cinco ou seis membros contendo independentemente um do outro dois N, O, S, ou SO₂, substituindo um átomo de carbono do anel;

R^{1.2.1} H, C_{1-#}-alquilo, C_{1-#}-alquilenos-C_{3-#}-cicloalquilo, C₁₋₄-alquilenos-fenilo, C₁₋₄-alquilenos-furanilo, C_{3-#}-cicloalquilo, C₁₋₄-alquilenos-O-C₁₋₄-alquilo, C_{1-#}-haloalquilo ou um anel carbocíclico não aromático de cinco ou seis membros, que contém opcionalmente independentemente um do outro um ou dois N, O, S, ou SO₂, substituindo um átomo de carbono do anel, opcionalmente substituído com 4-ciclopropilmetil-piperazinilo

R^{1.2.2} H, C_{1-#}-alquilo;

R^{1.2.3} um anel carbocíclico não aromático de cinco ou seis membros, que contém opcionalmente independentemente um do

outro um ou dois N, O, S, ou SO₂, substituindo um átomo de carbono do anel;

R² é selecionado a partir do grupo que consiste em C_{1-#}-alquilenofenilo, C_{1-#}-alquilenonaftilo, e C_{1-#}-alquilenotiofenilo; cada um opcionalmente substituído com um, dois ou três resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em C_{1-#}-alquilo, C_{1-#}-haloalquilo, O-C_{1-#}-alquilo, O-C_{1-#}-haloalquilo, halogênio;

R³ é H, C₁₋₄-alquilo;

R⁴ é H, C₁₋₄-alquilo;

ou **R**³ e **R**⁴ juntos estão a formar um grupo CH₂-CH₂.

Uma outra forma de realização da presente invenção são compostos de fórmula 1, em que

A é CH₂, O ou N-C₁₋₄-alquilo;

R¹ é selecionado a partir de

- NHCH₂-**R**^{1.3};

R^{1.3} é selecionado a partir de fenilo, pirazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, indolilo ou oxadiazolilo, cada um opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em C_{1-#}-alquilo, C_{3-#}-cicloalquilo, O-C_{1-#}-alquilo, O-C_{1-#}-haloalquilo, fenilo, pirrolidinilo;

R² é selecionado a partir do grupo que consiste em C_{1-#}-alquilenofenilo, C_{1-#}-alquilenonaftilo, e C_{1-#}-alquilenotiofenilo; cada um opcionalmente substituído com um, dois ou três resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em C_{1-#}-alquilo, C_{1-#}-haloalquilo, O-C_{1-#}-alquilo, O-C_{1-#}-haloalquilo, halogênio;

R³ é H, C₁₋₄-alquilo;

R⁴ é H, C₁₋₄-alquilo;

ou **R**³ e **R**⁴ juntos estão a formar um grupo CH₂-CH₂.

Uma outra forma de realização da presente invenção são compostos de fórmula 1, em que

A é CH₂, O ou N-C₁₋₄-alquilo;

R¹ é selecionado a partir de

- $\text{NHR}^{1.1}$, $\text{NMeR}^{1.1}$;
- $\text{NHR}^{1.2}$, $\text{NMeR}^{1.2}$;
- $\text{NHCH}_2\text{-R}^{1.3}$;
- $\text{NH-C}_3\text{-}\#$ -cicloalquilo, enquanto que opcionalmente um átomo de carbono é substituído por um átomo de azoto, enquanto que o anel é opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em $\text{C}_1\text{-}\#$ -alquilo, $\text{O-C}_1\text{-}\#$ -alquilo, NHSO_2 -fenilo, NHCONH -fenilo, halogénio, CN, $\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-}\#$ -alquilo, $\text{COO-C}_1\text{-}\#$ -alquilo;
- um anel bicíclico C_9 ou 10 , enquanto que um ou dois átomos de carbono são substituídos por átomos de azoto e o sistema de anel é ligado via um átomo de azoto à estrutura básica de fórmula 1 e enquanto que o sistema de anel é opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em $\text{C}_1\text{-}\#$ -alquilo, $\text{COO-C}_1\text{-}\#$ -alquilo, $\text{C}_1\text{-}\#$ -haloalquilo, $\text{O-C}_1\text{-}\#$ -alquilo, NO_2 , halogénio, CN, $\text{NHSO}_2\text{-C}_1\text{-}\#$ -alquilo, m-metoxifenilo;
- um grupo selecionado a partir de $\text{NHCH}(\text{piridinil})\text{CH}_2\text{COO-C}_1\text{-}\#$ -alquilo, $\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{O-C}_1\text{-}\#$ -alquil)-benzoimidazolilo, opcionalmente substituído com Cl;
- ou 1-aminociclopentilo, opcionalmente substituído com metil-oxadiazolilo;

$\text{R}^{1.1}$ é fenilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em $\text{C}_1\text{-}\#$ -alquilo, $\text{C}_1\text{-}\#$ -haloalquilo, $\text{CH}_2\text{CON}(\text{C}_1\text{-}\#$ -alquil) $_2$, $\text{CH}_2\text{NHCONH-C}_3\text{-}\#$ -cicloalquilo, CN, $\text{CONR}^{1.1.1}\text{R}^{1.1.2}$, $\text{COO-C}_1\text{-}\#$ -alquilo, $\text{O-C}_1\text{-}\#$ -alquilo, $\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-}\#$ -alquilo, $\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-}\#$ -alquilen-OH, $\text{SO}_2\text{-C}_3\text{-}\#$ -cicloalquilo, SO_2 -piperidinilo, $\text{SO}_2\text{NH-C}_1\text{-}\#$ -alquilo, $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-}\#$ -alquil) $_2$, halogénio, CN, CO-morfolinilo, CH_2 -piridinilo ou um anel heterocíclico opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em $\text{C}_1\text{-}\#$ -alquilo, $\text{NHC}_1\text{-}\#$ -alquilo, =O;

$\text{R}^{1.1.1}$ H, $\text{C}_1\text{-}\#$ -alquilo, $\text{C}_3\text{-}\#$ -cicloalquilo, $\text{C}_1\text{-}\#$ -haloalquilo, $\text{CH}_2\text{CON}(\text{C}_1\text{-}\#$ -alquilo) $_2$, CH_2CO -azetindinilo, $\text{C}_1\text{-}\#$ -alquilen- $\text{C}_3\text{-}\#$ -cicloalquilo, CH_2 -piranilo, CH_2 -tetrahidrofuranilo, CH_2 -

furanilo, C_{1-#}-alquilen-OH ou tiadiazolilo, opcionalmente substituído com C_{1-#}-alquilo;

R^{1.1.2} H, C_{1-#}-alquilo, SO₂C_{1-#}-alquilo;

ou R^{1.1.1} e R^{1.1.2} juntos estão a formar um anel carbocíclico de quatro, cinco ou seis membros, que contém opcionalmente um O, substituindo um átomo de carbono do anel, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em CH₂OH

R^{1.2} é selecionado a partir de

- heteroarilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em C_{1-#}-alquilo, C_{3-#}-cicloalquilo, CH₂COO-C_{1-#}-alquilo, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COO-C_{1-#}-alquilo, CONH₂, O-C_{1-#}-alquilo, halogénio,

CN, CO-pirrolidinilo, CO-morfolinilo ou heteroarilo opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em C_{1-#}-alquilo;

- benzotiazolilo, indazolilo, dihidro-indolilo, indanilo, tetrahidro-quinolinilo, cada um opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em N(C_{1-#}-alquil)₂, CONH-C_{1-#}-alquilo, =O;

- piperidinilo, opcionalmente substituído com piridinilo;

- 4,5-dihidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente substituído com NHCO-C_{1-#}-alquilo,

R^{1.2.1} H, C_{1-#}-alquilo;

R^{1.2.2} H, C_{1-#}-alquilo;

R^{1.3} é selecionado a partir de fenilo, pirazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, indolilo ou oxadiazolilo, cada um opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em C_{1-#}-alquilo, C_{3-#}-cicloalquilo, O-C_{1-#}-alquilo, O-C_{1-#}-haloalquilo;

R² é selecionado a partir de C_{1-#}-alquilenio-fenilo ou C_{1-#}-

alquilenos-naftilo, ambos opcionalmente substituídos com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em C_{1-#}-alquilo, C_{1-#}-haloalquilo, O-C_{1-#}-alquilo, O-C_{1-#}-haloalquilo, halogénio; ou CH₂-tiofenilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em halogénio;

R³ é H, C₁₋₄-alquilo;

R⁴ é H, C₁₋₄-alquilo;

ou R³ e R⁴ juntos estão a formar um grupo CH₂-CH₂.

Uma outra forma de realização da presente invenção são compostos de fórmula 1, em que

A é CH₂, O ou NMe;

R¹ é selecionado a partir de

- NHR^{1.1}, NMeR^{1.1};
- NHR^{1.2}, NMeR^{1.2};
- NHCH₂-R^{1.3};
- NH-ciclohexilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em C₁₋₄-alquilo, NHSO₂-fenilo, NHCONH-fenilo, halogénio;
- NH-pirrolidinilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em SO₂-C₁₋₄-alquilo, COO-C₁₋₄-alquilo;
- piperidinilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em NHSO₂-C₁₋₄-alquilo, m-metoxifenilo;
- dihidro-indolilo, dihidro-isoindolilo, tetrahydro-quinolinilo ou tetrahydro-isoquinolinilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em C₁₋₄-alquilo, COO-C₁₋₄-alquilo, C₁₋₄-haloalquilo, O-C₁₋₄-alquilo, NO₂, halogénio;
- um grupo selecionado a partir de NHCH(piridinil)CH₂COO-C₁₋₄-alquilo, NHCH(CH₂O-C₁₋₄-alquil)-benzoimidazolilo, opcionalmente substituído com Cl;
- ou 1-aminociclopentilo, opcionalmente substituído com metil-oxadiazolilo;

$R^{1.1}$ é fenilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em C_{1-4} -alquilo, C_{1-4} -haloalquilo, $CH_2CON(C_{1-4}\text{-alquil})_2$, $CH_2NHCONH-C_{3-\#}$ -cicloalquilo, CN, $CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}$, $COO-C_{1-4}$ -alquilo, O- C_{1-4} -alquilo, SO_2-C_{1-4} -alquilo, SO_2-C_{1-4} -alquilen-OH, $SO_2-C_{3-\#}$ -cicloalquilo, SO_2 -piperidinilo, SO_2NH-C_{1-4} -alquilo, $SO_2N(C_{1-4}\text{-alquil})_2$, halogénio, CO-morfolinilo, CH_2 -piridinilo, ou imidazolidinilo, piperidinilo, oxazinanilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, cada um opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em C_{1-4} -alquilo, NHC_{1-4} -alquilo, =O;

$R^{1.1.1}$ H, $C_{1-\#}$ -alquilo, $C_{3-\#}$ -cicloalquilo, C_{1-4} -haloalquilo, $CH_2CON(C_{1-4}\text{-alquilo})_2$, CH_2CO -azetindinilo, C_{1-4} -alquilen- $C_{3-\#}$ -cicloalquilo, CH_2 -piranilo, CH_2 -tetrahydrofuranilo, CH_2 -furanilo, C_{1-4} -alquilen-OH ou tiadiazolilo, opcionalmente substituído com C_{1-4} -alquilo;

$R^{1.1.2}$ H, C_{1-4} -alquilo, SO_2C_{1-4} -alquilo;

ou $R^{1.1.1}$ e $R^{1.1.2}$ juntos estão a formar um anel carbocíclico de quatro, cinco ou seis membros, que contém opcionalmente um O, substituindo um átomo de carbono do anel, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em CH_2OH

$R^{1.2}$ é selecionado a partir de

- piridinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em C_{1-4} -alquilo, $C_{3-\#}$ -cicloalquilo, CH_2COO-C_{1-4} -alquilo, $CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}$, $COO-C_{1-4}$ -alquilo, $CONH_2$, O- C_{1-4} -alquilo, halogénio, CO-pirrolidinilo, CO-morfolinilo ou pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, cada um opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em C_{1-4} -alquilo;

- benzotiazolilo, indazolilo, dihidro-indolilo,

indanilo, tetrahydro-quinolinilo, cada um opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em $N(C_{1-4}\text{-alquil})_2$, $CONH-C_{1-4}\text{-alquilo}$, $=O$;

- piperidinilo, opcionalmente substituído com piridinilo;

- 4,5-dihidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente substituído com $NHCO-C_{1-4}\text{-alquilo}$,

$R^{1.2.1}$ H, $C_{1-4}\text{-alquilo}$;

$R^{1.2.2}$ H, $C_{1-4}\text{-alquilo}$;

$R^{1.3}$ é selecionado a partir de fenilo, pirazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, indolilo ou oxadiazolilo, cada um opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em $C_{1-4}\text{-alquilo}$, $C_{3-\#}\text{-cicloalquilo}$, $O-C_{1-4}\text{-alquilo}$, $O-C_{1-4}\text{-haloalquilo}$;

R^2 é selecionado a partir de $C_{1-\#}\text{-alquileno-fenilo}$ ou $C_{1-\#}\text{-alquileno-naftilo}$, ambos opcionalmente substituídos com um ou dois resíduos

selecionado a partir do grupo que consiste em $C_{1-4}\text{-alquilo}$, $C_{1-4}\text{-haloalquilo}$, $O-C_{1-4}\text{-haloalquilo}$, halogênio; ou $CH_2\text{-tiofenilo}$, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio;

R^3 é H;

R^4 é H;

ou R^3 e R^4 juntos estão a formar um grupo CH_2-CH_2 .

Uma outra forma de realização da presente invenção são compostos de fórmula 1, em que

A é CH_2 , O ou NMe;

R^1 é selecionado a partir de

- $NHR^{1.1}$, $NMeR^{1.1}$;

- $NHR^{1.2}$, $NMeR^{1.2}$;

- $NHCH_2-R^{1.3}$;

- $NH\text{-piperidinilo}$, opcionalmente substituído com piridinilo;

- NH-ciclohexilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em t-Bu, NHSO₂-fenilo, NHCONH-fenilo, F;
- NH-pirrolidinilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em SO₂Me, COO-t-Bu;
- piperidinilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em NHSO₂-n-Bu, m-metoxifenilo;
- dihidro-indolilo, dihidro-isoindolilo, tetrahydro-quinolinilo ou tetrahydro-isoquinolinilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em Me, COOMe, CF₃, OMe, NO₂, F, Br;
- um grupo selecionado a partir de NHCH(piridinil)CH₂COOMe, NHCH(CH₂OMe)-benzoimidazolilo, opcionalmente substituído com Cl;
- ou 1-aminociclopentilo, opcionalmente substituído com metil-oxadiazolilo;

R^{1.1} é fenilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em Me, Et, t-Bu, CF₃, CH₂CONMe₂, CH₂NHCONH-ciclohexilo, CN, CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}, COOMe, COOEt, OMe, SO₂Me, SO₂CH₂CH₂OH, SO₂Et, SO₂-ciclopropilo, SO₂-piperidinilo, SO₂NH₂, SO₂NMeEt, F, Cl, CO-morfolinilo, CH₂-piridinilo, ou imidazolidinilo, piperidinilo, oxazinanilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, cada um opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em Me, NHMe, =O;

R^{1.1.1} H, Me, Et, t-Bu, i-Pr, ciclopropilo, CH₂-i-Pr, CH₂-t-Bu, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂CHF₂, CH₂CONMe₂, CH₂CO-azetindinilo, CH₂-ciclopropilo, CH₂-ciclobutilo, CH₂-piranilo, CH₂-tetrahydrofuranilo, CH₂-furanilo, CH₂CH₂OH ou tiadiazolilo, opcionalmente substituído com Me;

R^{1.1.2} H, Me, Et, SO₂Me, SO₂Et

ou $R^{1.1.1}$ e $R^{1.1.2}$ juntos estão a formar um anel carbocíclico de quatro, cinco ou seis membros, que contém opcionalmente um O, substituindo um átomo de carbono do anel, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em CH_2OH

$R^{1.2}$ é selecionado a partir de

- piridinilo, pirrolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em Me, Et, Pr, Bu, ciclopropilo, CH_2COOEt , $CON R^{1.2.1}R^{1.2.2}$, $COOMe$, $COOEt$, $CONH_2$, OMe , Cl , Br CO -pirrolidinilo, CO -morfolinilo ou pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, cada Me opcionalmente substituído;

- benzotiazolilo, indazolilo, dihidro-indolilo, indanilo, tetrahydro-quinolinilo, cada um opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em NMe_2 , $CONHMe$, $=O$;

- 4,5-dihidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente substituído com $NHCOMe$,

$R^{1.2.1}$ H, Me;

$R^{1.2.2}$ H, Me;

$R^{1.3}$ é selecionado a partir de fenilo, pirazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, indolilo ou oxadiazolilo, cada um opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em Me, Et, Pr, ciclopentilo, OMe , $OCHF_2$;

R^2 é selecionado a partir de CH_2 -fenilo ou CH_2 -naftilo, ambos opcionalmente substituídos com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em CH_3 , CF_3 , OCF_3 , F , Cl , Br , Et ; ou CH_2 -tiofenilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em Cl , Br ;

R^3 é H;

R^4 é H;

ou R^3 e R^4 juntos estão a formar um grupo CH_2-CH_2 .

Uma outra forma de realização da presente invenção são compostos de fórmula 1, em que

A é CH_2 , O ou NMe;

R^1 é selecionado a partir de

- $NHR^{1.1}$
- $NHR^{1.2}$,

$R^{1.1}$ é fenilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em Me, Et, Pr, Bu, CF_3 , CH_2CONMe_2 , $CH_2NHCONH$ -ciclohexilo, CN, $CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}$, COOMe, COOEt, OMe, SO_2Me , $SO_2CH_2CH_2OH$, SO_2Et , SO_2 -ciclopropilo, SO_2 -piperidinilo, SO_2NHet , SO_2NMeEt , F, Cl, CO-morfolinilo, CH_2 -piridinilo, ou imidazolidinilo, piperidinilo, oxazinanilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, cada um opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em Me, NHMe, =O;

$R^{1.1.1}$ H, Me, Et, t-Bu, i-Pr, ciclopropilo, CH_2 -i-Pr, CH_2 -t-Bu, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CH_2CHF_2 , CH_2CONMe_2 , CH_2CO -azetindinilo, CH_2 -ciclopropilo, CH_2 -ciclobutilo, CH_2 -piranilo, CH_2 -tetrahydrofuranilo, CH_2 -furanilo, CH_2CH_2OH ou tiadiazolilo, opcionalmente substituído com Me;

$R^{1.1.2}$ H, Me, Et, SO_2Me , SO_2Et

ou $R^{1.1.1}$ e $R^{1.1.2}$ juntos estão a formar um anel carbocíclico de quatro, cinco ou seis membros, que contém opcionalmente um O, substituindo um átomo de carbono do anel, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em CH_2OH $R^{1.2}$ é selecionado a partir de

- piridinilo, pirrolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em Me, Et, Pr, Bu, ciclopropilo, CH_2COOEt , $CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}$, COOMe, COOEt, $CONH_2$, OMe, Cl, Br CO-

pirrolidinilo, CO-morfolinilo ou pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, cada Me opcionalmente substituído;

- benzotiazolilo, indazolilo, dihidro-indolilo, indanilo, tetrahydro-quinolinilo, cada um opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em NMe_2 , CONHMe , $=\text{O}$;

- 4,5-dihidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente substituído com NHCOMe ,

$\text{R}^{1.2.1}$ H, Me;

$\text{R}^{1.2.2}$ H, Me;

R^2 é selecionado a partir de CH_2 -fenilo ou CH_2 -naftilo, ambos opcionalmente substituídos com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em CH_3 , CF_3 , OCF_3 , F, Cl, Br, Et

R^3 é H;

R^4 é H.

Uma outra forma de realização da presente invenção são compostos de fórmula 1, em que

A é CH_2 , O ou NMe ;

R^1 é selecionado a partir de

- $\text{NHR}^{1.1}$, $\text{NMeR}^{1.1}$;
- $\text{NHR}^{1.2}$, $\text{NMeR}^{1.2}$;
- $\text{NHCH}_2\text{-R}^{1.3}$;

$\text{R}^{1.1}$ é fenilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em Me, Et, Pr, Bu, CF_3 , $\text{CH}_2\text{CONMe}_2$, CH_2NHCONH -ciclohexilo, CN, $\text{CONR}^{1.1.1}\text{R}^{1.1.2}$, COOMe , COOEt , OMe , SO_2Me , $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, SO_2Et , SO_2 -ciclopropilo, SO_2 -piperidinilo, SO_2NHet , SO_2NMeEt , F, Cl, CO-morfolinilo, CH_2 -piridinilo, ou imidazolidinilo, piperidinilo, oxazinanilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, cada um opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em Me, NHMe , $=\text{O}$;

$R^{1.1.1}$ H, Me, Et, Pr, Bu, ciclopropilo, CH_2 -Pr, CH_2 -Bu, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CH_2CHF_2 , CH_2CONMe_2 , CH_2CO - azetindinilo, CH_2 -ciclopropilo, CH_2 -ciclobutilo, CH_2 -piranilo, CH_2 -tetrahydrofuranilo, CH_2 -furanilo, CH_2CH_2OH ou tiadiazolilo, opcionalmente substituído com Me;

$R^{1.1.2}$ H, Me, Et, SO_2Me , SO_2Et

ou $R^{1.1.1}$ e $R^{1.1.2}$ juntos estão a formar um anel carbocíclico de quatro, cinco ou seis membros, que contém opcionalmente um O, substituindo um átomo de carbono do anel, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em CH_2OH

$R^{1.2}$ é selecionado a partir de

- piridinilo, pirrolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em Me, Et, Pr, Bu, ciclopropilo, CH_2COOEt , $CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}$, $COOMe$, $COOEt$, $CONH_2$, OMe, Cl, Br CO-pirrolidinilo, CO-morfolinilo ou pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, cada Me opcionalmente substituído;
- benzotiazolilo, indazolilo, dihidro-indolilo, indanilo, tetrahydro-quinolinilo, cada um opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em NMe_2 , $CONHMe$, $=O$;
- 4,5-dihidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente substituído com $NHCOMe$,

$R^{1.2.1}$ H, Me;

$R^{1.2.2}$ H, Me;

$R^{1.3}$ é selecionado a partir de fenilo, pirazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, indolilo ou oxadiazolilo, cada um opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em Me, Et, Pr, ciclopentilo, OMe, $OCHF_2$;

R^2 é selecionado a partir de CH_2 -fenilo ou CH_2 -naftilo, ambos opcionalmente substituídos com um ou dois resíduos

selecionados a partir do grupo que consiste em CH_3 , CF_3 , OCF_3 , F , Cl , Br , Et ; ou CH_2 -tiofenilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em Cl , Br ;

R^3 é H ;

R^4 é H ;

ou R^3 e R^4 juntos estão a formar um grupo $\text{CH}_2\text{-CH}_2$.

Uma outra forma de realização da presente invenção são compostos de fórmula 1, em que

A é CH_2 , O ou NMe ;

R^1 é selecionado a partir de

• $\text{NHR}^{1.1}$, $\text{NMeR}^{1.1}$;

$\text{R}^{1.1}$ é fenilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em Me , Et , t-Bu , CF_3 , $\text{CH}_2\text{CONMe}_2$, $\text{CH}_2\text{NHCONH-ciclohexilo}$, CN , $\text{CONR}^{1.1.1}\text{R}^{1.1.2}$, COOMe , COOEt , OMe , SO_2Me , $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, SO_2Et , $\text{SO}_2\text{-ciclopropilo}$, $\text{SO}_2\text{-piperidinilo}$, SO_2NHet , SO_2NMeEt , F , Cl , CO-morfolinilo , $\text{CH}_2\text{-piridinilo}$, ou imidazolidinilo, piperidinilo, oxazinanilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, cada um opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em Me , NHMe , $=\text{O}$;

$\text{R}^{1.1.1}$ H , Me , Et , Bu , Pr , ciclopropilo , $\text{CH}_2\text{-Pr}$, $\text{CH}_2\text{-Bu}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, CH_2CHF_2 , $\text{CH}_2\text{CONMe}_2$, $\text{CH}_2\text{CO-azetindinilo}$, $\text{CH}_2\text{-ciclopropilo}$, $\text{CH}_2\text{-ciclobutilo}$, $\text{CH}_2\text{-piranilo}$, $\text{CH}_2\text{-tetrahidrofuranilo}$, $\text{CH}_2\text{-furanilo}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ou tiadiazolilo, opcionalmente substituído com Me ;

$\text{R}^{1.1.2}$ H , Me , Et , SO_2Me , SO_2Et

ou $\text{R}^{1.1.1}$ e $\text{R}^{1.1.2}$ juntos estão a formar um anel carbocíclico de quatro, cinco ou seis membros, que contém opcionalmente um O , substituindo um átomo de carbono do anel, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em CH_2OH ;

R^2 é selecionado a partir de $\text{CH}_2\text{-fenilo}$ ou $\text{CH}_2\text{-naftilo}$,

ambos opcionalmente substituídos com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em CH_3 , CF_3 , OCF_3 , F, Cl, Br, Et; ou CH_2 -tiofenilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em Cl, Br;

R^3 é H;

R^4 é H;

ou R^3 e R^4 juntos estão a formar um grupo $\text{CH}_2\text{-CH}_2$.

Uma outra forma de realização da presente invenção são compostos de fórmula 1, em que

A é CH_2 , O ou NMe;

R^1 é selecionado a partir de

• $\text{NHR}^{1.1}$, $\text{NMeR}^{1.1}$;

$\text{R}^{1.1}$ é fenilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em Me, Et, t-Bu, CF_3 , $\text{CH}_2\text{CONMe}_2$, CH_2NHCONH -ciclohexilo, CN, $\text{CONR}^{1.1.1}\text{R}^{1.1.2}$, COOMe, COOEt, OMe, SO_2Me , $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, SO_2Et , SO_2 -ciclopropilo, SO_2 -piperidinilo, SO_2NHEt , SO_2NMeEt , F, Cl, CO-morfolinilo, CH_2 -piridinilo, ou imidazolidinilo, piperidinilo, oxazinanilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, cada um opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em Me, NHMe, =O;

$\text{R}^{1.1.1}$ H, Me, Et, Bu, Pr, ciclopropilo, $\text{CH}_2\text{-Pr}$, $\text{CH}_2\text{-Bu}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, CH_2CHF_2 , $\text{CH}_2\text{CONMe}_2$, CH_2CO -azetindinilo, CH_2 -ciclopropilo, CH_2 -ciclobutilo, CH_2 -piranilo, CH_2 -tetrahidrofuranilo, CH_2 -furanilo, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ou tiadiazolilo, opcionalmente substituído com Me;

$\text{R}^{1.1.2}$ H, Me, Et, SO_2Me , SO_2Et

ou $\text{R}^{1.1.1}$ e $\text{R}^{1.1.2}$ juntos estão a formar um anel carbocíclico de quatro, cinco ou seis membros, que contém opcionalmente um O, substituindo um átomo de carbono do anel, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em CH_2OH ;

R^2 é definido como mostrado no quadro 1 a seguir;

R^3 é H;

R^4 é H;

Uma outra forma de realização da presente invenção são compostos de fórmula 1, em que

A é CH_2 , O ou NMe;

R^1 é selecionado a partir de

• $NHR^{1.1}$, $NMeR^{1.1}$;

$R^{1.1}$ é fenilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em Me, Et, t-Bu, CF_3 , CH_2CONMe_2 , $CH_2NHCONH$ -ciclohexilo, CN, $CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}$, COOMe, COOEt, OMe, SO_2Me , $SO_2CH_2CH_2OH$, SO_2Et , SO_2 -ciclopropilo, SO_2 -piperidinilo, SO_2NHEt , SO_2NMeEt , F, Cl, CO-morfolinilo, CH_2 -piridinilo, ou imidazolidinilo, piperidinilo, oxazinanilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, cada um opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em Me, NHMe, =O;

e $R^{1.1.1}$ e $R^{1.1.2}$ juntos estão a formar um anel carbocíclico de quatro, cinco ou seis membros, que contém opcionalmente um O, substituindo um átomo de carbono do anel, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em CH_2OH ;

R^2 é definido como mostrado no quadro 1 a seguir;

R^3 é H;

R^4 é H;

Uma outra forma de realização da presente invenção são compostos de fórmula 1, em que

A é CH_2 , O ou NMe;

R^1 é selecionado a partir de

• $NHR^{1.1}$, $NMeR^{1.1}$;

$R^{1.1}$ é fenilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em Me, Et, t-Bu, CF_3 , CH_2CONMe_2 , $CH_2NHCONH$ -ciclohexilo, CN,

$\text{CONR}^{1.1.1}\text{R}^{1.1.2}$, COOMe, COOEt, OMe, F, Cl;

$\text{R}^{1.1.1}$ H, Me, Et, Bu, Pr, ciclopropilo, CH_2 -Pr, CH_2 -Bu, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, CH_2CHF_2 , $\text{CH}_2\text{CONMe}_2$, CH_2CO - azetindinilo, CH_2 -ciclopropilo, CH_2 -ciclobutilo, CH_2 -piranilo, CH_2 -tetrahidrofuranilo, CH_2 -furanilo, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ou tiadiazolilo, opcionalmente substituído com Me;

$\text{R}^{1.1.2}$ H, Me, Et, SO_2Me , SO_2Et

R^2 é definido como mostrado no quadro 1 a seguir;

R^3 é H;

R^4 é H;

Uma outra forma de realização da presente invenção são compostos de fórmula 1, em que

A é CH_2 , O ou NMe;

R^1 é selecionado a partir de

• $\text{NHR}^{1.1}$, $\text{NMeR}^{1.1}$;

$\text{R}^{1.1}$ é fenilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em SO_2Me , $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, SO_2Et , SO_2 -ciclopropilo, SO_2 -piperidinilo, SO_2NHet , SO_2NMeEt ;

$\text{R}^{1.1.1}$ H, Me, Et, Bu, Pr, ciclopropilo, CH_2 -Pr, CH_2 -Bu, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, CH_2CHF_2 , $\text{CH}_2\text{CONMe}_2$, CH_2CO - azetindinilo, CH_2 -ciclopropilo, CH_2 -ciclobutilo, CH_2 -piranilo, CH_2 -tetrahidrofuranilo, CH_2 -furanilo, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ou tiadiazolilo, opcionalmente substituído com Me;

$\text{R}^{1.1.2}$ H, Me, Et, SO_2Me , SO_2Et

R^2 é definido como mostrado no quadro 1 a seguir;

R^3 é H;

R^4 é H;

Uma outra forma de realização da presente invenção são compostos de fórmula 1, em que

A é CH_2 , O ou NMe;

R^1 é selecionado a partir de

• $\text{NHR}^{1.1}$, $\text{NMeR}^{1.1}$;

$\text{R}^{1.1}$ é fenilo, opcionalmente substituído com um resíduo selecionado a partir do grupo que consiste em Me, Et, t-Bu,

CF₃, CH₂CONMe₂, CH₂NHCONH-ciclohexilo, CN, CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}, COOMe, COOEt, OMe, SO₂Me, SO₂CH₂CH₂OH, SO₂Et, SO₂-ciclopropilo, SO₂-piperidinilo, SO₂NH₂, SO₂NMeEt, F, Cl, e adicionalmente com um resíduo selecionado a partir do grupo consisting de CO-morfolinilo, CH₂-piridinilo, ou imidazolidinilo, piperidinilo, oxazinanilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, cada um opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em Me, NHMe, =O;

R^{1.1.1} H, Me, Et, Bu, Pr, ciclopropilo, CH₂-Pr, CH₂-Bu, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂CHF₂, CH₂CONMe₂, CH₂CO- azetindinilo, CH₂-ciclopropilo, CH₂-ciclobutilo, CH₂-piranilo, CH₂-tetrahydrofuranilo, CH₂-furanilo, CH₂CH₂OH ou tiadiazolilo, opcionalmente substituído com Me;

R^{1.1.2} H, Me, Et, SO₂Me, SO₂Et

R² é definido como mostrado no quadro 1 a seguir;

R³ é H;

R⁴ é H;

Uma outra forma de realização da presente invenção são compostos de fórmula 1, em que

A é CH₂, O ou NMe;

R¹ é selecionado a partir de

• NHR^{1.2}, NMeR^{1.2};

R^{1.2} é selecionado a partir de

• piridinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em Me, Et, Pr, Bu, ciclopropilo, CH₂COOEt, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COOMe, COOEt, CONH₂, OMe, Cl, Br CO-pirrolidinilo, CO-morfolinilo ou pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, cada Me opcionalmente substituído;

• benzotiazolilo, indazolilo, dihidro-indolilo, indanilo, tetrahydro-quinolinilo, cada um opcionalmente

substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em NMe_2 , CONHMe , $=\text{O}$;

- 4,5-dihidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente substituído com NHCOMe ,

$\text{R}^{1.2.1}$ H, Me;

$\text{R}^{1.2.2}$ H, Me;

R^2 é selecionado a partir de CH_2 -fenilo ou CH_2 -naftilo, ambos opcionalmente substituídos com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em CH_3 , CF_3 , OCF_3 , F, Cl, Br, Et; ou CH_2 -tiofenilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em Cl, Br;

R^3 é H;

R^4 é H;

ou R^3 e R^4 juntos estão a formar um grupo $\text{CH}_2\text{-CH}_2$.

Uma outra forma de realização da presente invenção são compostos de fórmula 1, em que

A é CH_2 , O ou NMe ;

R^1 é selecionado a partir de

- $\text{NHR}^{1.2}$, $\text{NMeR}^{1.2}$;

$\text{R}^{1.2}$ é selecionado a partir de piridinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em Me, Et, n-Pr, i-Pr, Bu, ciclopropilo, CH_2COOEt , $\text{CONR}^{1.2.1}\text{R}^{1.2.2}$, COOMe , COOEt , CONH_2 , OMe, Cl, Br CO-pirrolidinilo, CO-morfolinilo ou pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, cada Me opcionalmente substituído;

$\text{R}^{1.2.1}$ H, Me;

$\text{R}^{1.2.2}$ H, Me;

R^2 é selecionado a partir de CH_2 -fenilo ou CH_2 -naftilo, ambos opcionalmente substituídos com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em CH_3 , CF_3 , OCF_3 , F, Cl, Br, Et; ou CH_2 -tiofenilo, opcionalmente

substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em Cl, Br;

R^3 é H;

R^4 é H;

ou R^3 e R^4 juntos estão a formar um grupo CH_2-CH_2-

Uma outra forma de realização da presente invenção são compostos de fórmula 1, em que

A é CH_2 , O ou NMe;

R^1 é selecionado a partir de

- $NHCH_2-R^{1,3}$;

$R^{1,3}$ é selecionado a partir de fenilo, pirazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, indolilo ou oxadiazolilo, cada um opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em Me, Et, Pr, ciclopentilo, OMe, $OCHF_2$;

R^2 é selecionado a partir de CH_2 -fenilo ou CH_2 -naftilo, ambos opcionalmente substituídos com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em CH_3 , CF_3 , OCF_3 , F, Cl, Br, Et; ou CH_2 -tiofenilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em Cl, Br;

R^3 é H;

R^4 é H;

ou R^3 e R^4 juntos estão a formar um grupo CH_2-CH_2 .

Uma outra forma de realização da presente invenção são compostos de fórmula 1, em que

A é CH_2 , O ou NMe;

R^1 é selecionado a partir de

- NH-piperidinilo, opcionalmente substituído com piridinilo;

- NH-ciclohexilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em t-Bu, $NHSO_2$ -fenilo, $NHCONH$ -fenilo, F;

- NH-pirrolidinilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste

em SO₂Me, COO-t-Bu;

- piperidinilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em NHSO₂-n-Bu, m-metoxifenilo;
- dihidro-indolilo, dihidro-isoindolilo, tetrahydro-quinolinilo ou tetrahydro-isoquinolinilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em Me, COOMe, CF₃, OMe, NO₂, F, Br;
- um grupo selecionado a partir de NHCH(piridinil)CH₂COOMe, NHCH(CH₂OMe)-benzoimidazolilo, opcionalmente substituído com Cl;
- ou 1-aminociclopentilo, opcionalmente substituído com Metil-Oxadiazolilo;

R² é selecionado a partir de CH₂-fenilo ou CH₂-naftilo, ambos opcionalmente substituídos com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em CH₃, CF₃, OCF₃, F, Cl, Br, Et; ou CH₂-tiofenilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em Cl, Br;

R³ é H;

R⁴ é H;

ou **R**³ e **R**⁴ juntos estão a formar um grupo CH₂-CH₂.

Uma outra forma de realização da presente invenção são compostos de fórmula 1, em que A é CH₂, O ou NMe, **R**¹ é selecionado a partir de NHR^{1.2}, NMeR^{1.2}; **R**² é definido como mostrado no quadro 1 a seguir; **R**³ é H; **R**⁴ é e **R**^{1.2} é selecionado a partir de

- piridinilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em Me, Et, i-Pr, n-Bu, ciclopropilo, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COOMe, COOEt, CONH₂, OMe, Cl, Br CO-pirrolidinilo, CO-morfolinilo ou pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, cada Me opcionalmente substituído;
- pirrolilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em Me,

Et, COOMe, COOEt;

- pirazolilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em Me, Et, ciclopropilo, COOEt, CO-pirrolidinilo;
- isoxazolilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em t-Bu, COOEt;
- tiazolilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em Me, n-Pr, i-Pr, Bu, COOMe, COOEt, CH₂COOEt, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2};
- tiadiazolilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em COOEt;
- benzotiazolilo, indazolilo, dihidro-indolilo, indanilo, tetrahydro-quinolinilo, cada um opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em NMe₂, CONHMe, =O;
- 4,5-dihidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente substituído com NHCOMe,

e

R^{1.2.1} é H ou Me;

R^{1.2.2} é H ou Me.

Uma outra forma de realização da presente invenção são compostos de fórmula 1, em que A é CH₂, O ou NMe, R¹ é selecionado a partir de NHR^{1.2}, NMeR^{1.2}; R² é definido como mostrado no quadro 1 a seguir; R³ é H; R⁴ é e R^{1.2} é selecionado a partir de

- piridinilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em Me, Et, i-Pr, n-Bu, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COOMe, COOEt, CONH₂, OMe, Cl, Br;
- pirrolilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em Me, Et, COOMe, COOEt;
- pirazolilo, opcionalmente substituído com um ou dois

resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em Me, Et, ciclopropilo, COOEt, CO-pirrolidinilo;

- isoxazolilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em t-Bu, COOEt;
- tiazolilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em Me, n-Pr, i-Pr, Bu, COOMe, COOEt, $\text{CONR}^{1.2.1}\text{R}^{1.2.2}$;
- tiadiazolilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em COOEt;
- benzotiazolilo, indazolilo, dihidro-indolilo, indanilo, tetrahydro-quinolinilo, cada um opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em NMe_2 , CONHMe , $=\text{O}$;

e

$\text{R}^{1.2.1}$ é H ou Me;

$\text{R}^{1.2.2}$ é H ou Me.

Uma outra forma de realização da presente invenção são compostos de fórmula 1, em que

- **A** é CH_2 , O ou NMe, R^1 é selecionado a partir de $\text{NHR}^{1.2}$, $\text{NMeR}^{1.2}$; R^2 é definido como mostrado no quadro 1 a seguir; R^3 é H; R^4 é H; $\text{R}^{1.2}$ é piridinilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em Me, Et, i-Pr, n-Bu, $\text{CONR}^{1.2.1}\text{R}^{1.2.2}$, COOMe, COOEt, CONH_2 , OMe, Cl, Br; $\text{R}^{1.2.1}$ é H ou Me e $\text{R}^{1.2.2}$ é H ou Me.

- **A** é CH_2 , O ou NMe, R^1 é selecionado a partir de $\text{NHR}^{1.2}$, $\text{NMeR}^{1.2}$; R^2 é definido como mostrado no quadro 1 a seguir; R^3 é H; R^4 é H; $\text{R}^{1.2}$ é pirrolilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em Me, Et, COOMe, COOEt; $\text{R}^{1.2.1}$ é H ou Me e $\text{R}^{1.2.2}$ é H ou Me.

- **A** é CH_2 , O ou NMe, R^1 é selecionado a partir de $\text{NHR}^{1.2}$, $\text{NMeR}^{1.2}$; R^2 é definido como mostrado no quadro 1 a seguir;

R^3 é H; R^4 é H; $R^{1.2}$ é pirazolilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em Me, Et, ciclopropilo, COOEt, CO-pirrolidinilo; $R^{1.2.1}$ é H ou Me e $R^{1.2.2}$ é H ou Me.

- A é CH_2 , O ou NMe, R^1 é selecionado a partir de $NHR^{1.2}$, $NMeR^{1.2}$; R^2 é definido como mostrado no quadro 1 a seguir; R^3 é H; R^4 é H; $R^{1.2}$ é isoxazolilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em t-Bu, COOE; $R^{1.2.1}$ é H ou Me e $R^{1.2.2}$ é H ou Me.

- A é CH_2 , O ou NMe, R^1 é selecionado a partir de $NHR^{1.2}$, $NMeR^{1.2}$; R^2 é definido como mostrado no quadro 1 a seguir; R^3 é H; R^4 é H; $R^{1.2}$ é tiazolilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em Me, n-Pr, i-Pr, Bu, COOMe, COOEt, $CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}$; $R^{1.2.1}$ é H ou Me e $R^{1.2.2}$ é H ou Me.

- A é CH_2 , O ou NMe, R^1 é selecionado a partir de $NHR^{1.2}$, $NMeR^{1.2}$; R^2 é definido como mostrado no quadro 1 a seguir; R^3 é H; R^4 é H; $R^{1.2}$ é tiadiazolilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em COOEt; $R^{1.2.1}$ é H ou Me e $R^{1.2.2}$ é H ou Me.

- A é CH_2 , O ou NMe, R^1 é selecionado a partir de $NHR^{1.2}$, $NMeR^{1.2}$; R^2 é definido como mostrado no quadro 1 a seguir; R^3 é H; R^4 é H; $R^{1.2}$ é benzotiazolilo, indazolilo, dihidro-indolilo, indanilo, tetrahidro-quinolinilo, cada um opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em NMe_2 , $CONHMe$, $=O$; $R^{1.2.1}$ é H ou Me e $R^{1.2.2}$ é H ou Me.

Uma outra forma de realização da presente invenção são compostos de fórmula 1, em que todos os grupos são definidos como acima exceto que $R^{1.3}$ é selecionado a partir de

- fenilo, opcionalmente substituído com $OCHF_2$;
- pirazolilo, opcionalmente substituído com Me ou Et;

- isoxazolilo, opcionalmente substituído com Pr;
- pirimidinilo, opcionalmente substituído com dois OMe;
- indolilo;
- oxadiazolilo, opcionalmente substituído com ciclopentilo.

Uma outra forma de realização da presente invenção são compostos de fórmula 1, em que todos os grupos são definidos como acima exceto que **A** é CH₂.

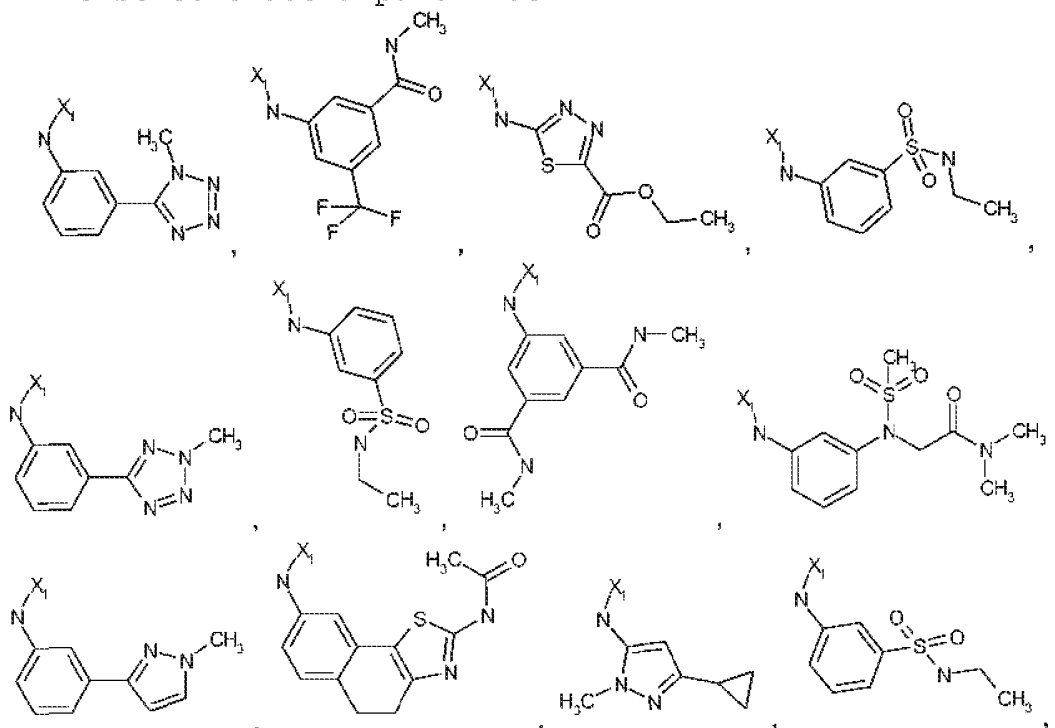
Uma outra forma de realização da presente invenção são compostos de fórmula 1, em que todos os grupos são definidos como acima exceto que **A** é O.

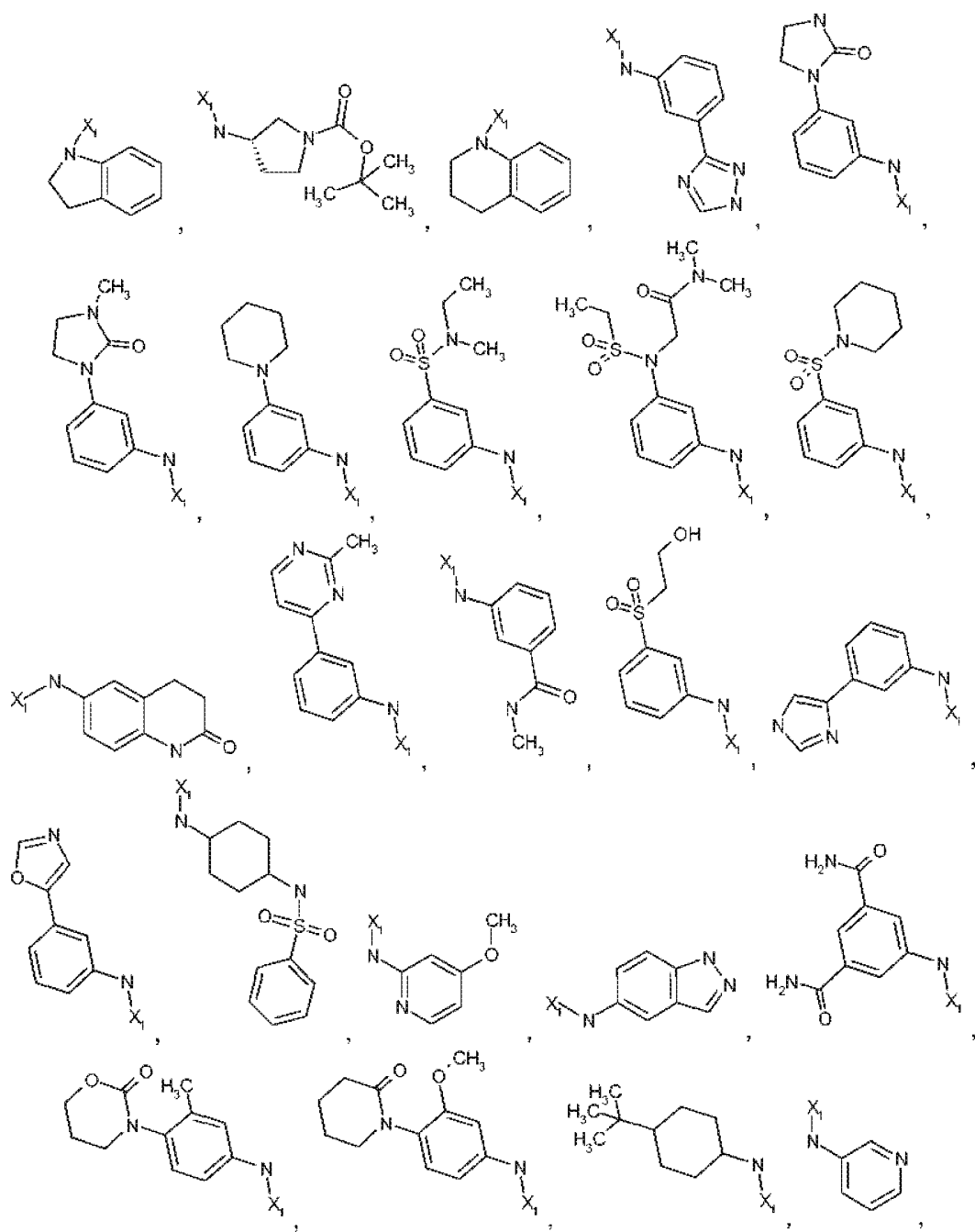
Uma outra forma de realização da presente invenção são compostos de fórmula 1, em que todos os grupos são definidos como acima exceto que **A** é NMe.

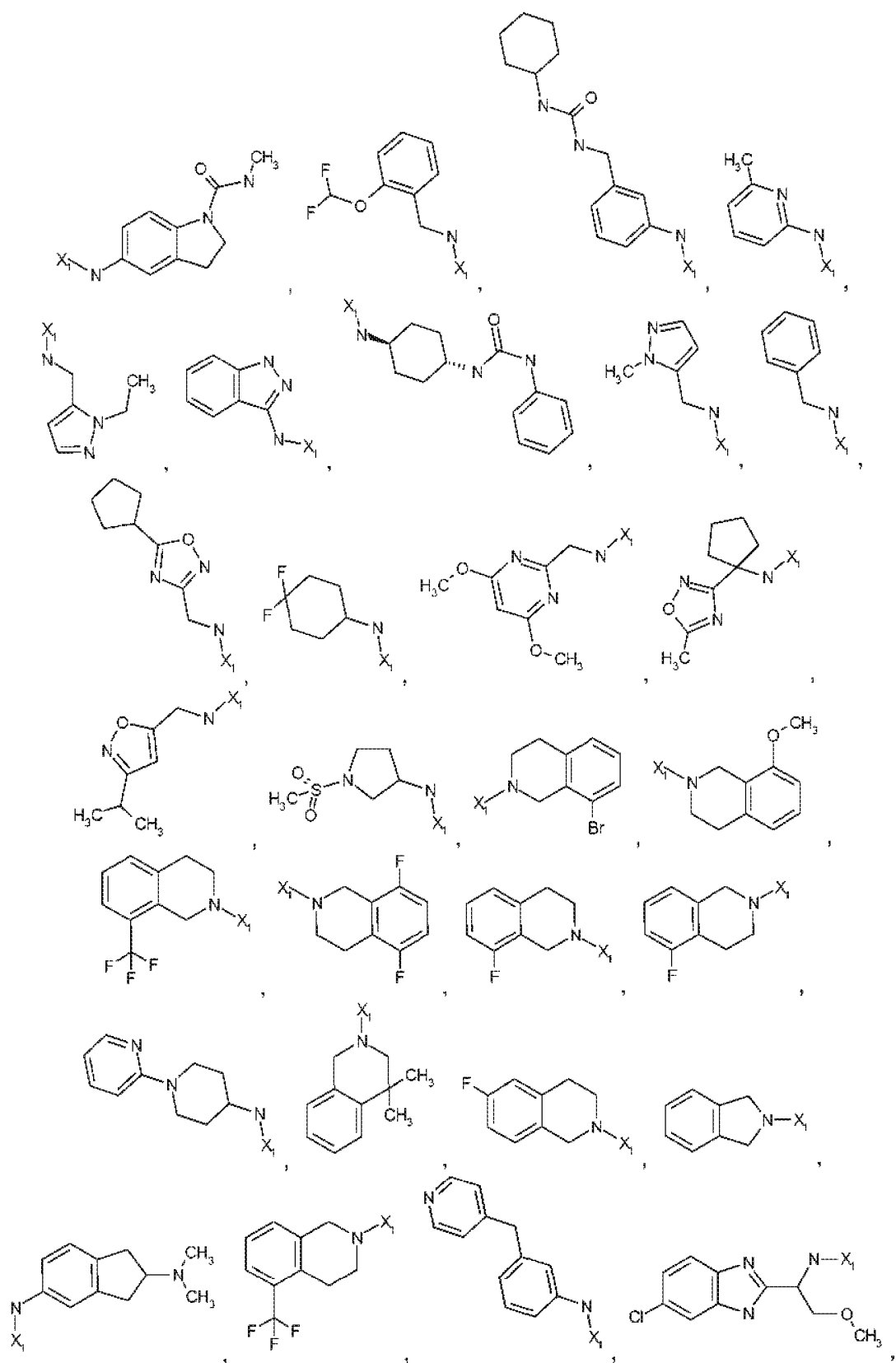
Uma outra forma de realização da presente invenção são compostos de fórmula 1, em que

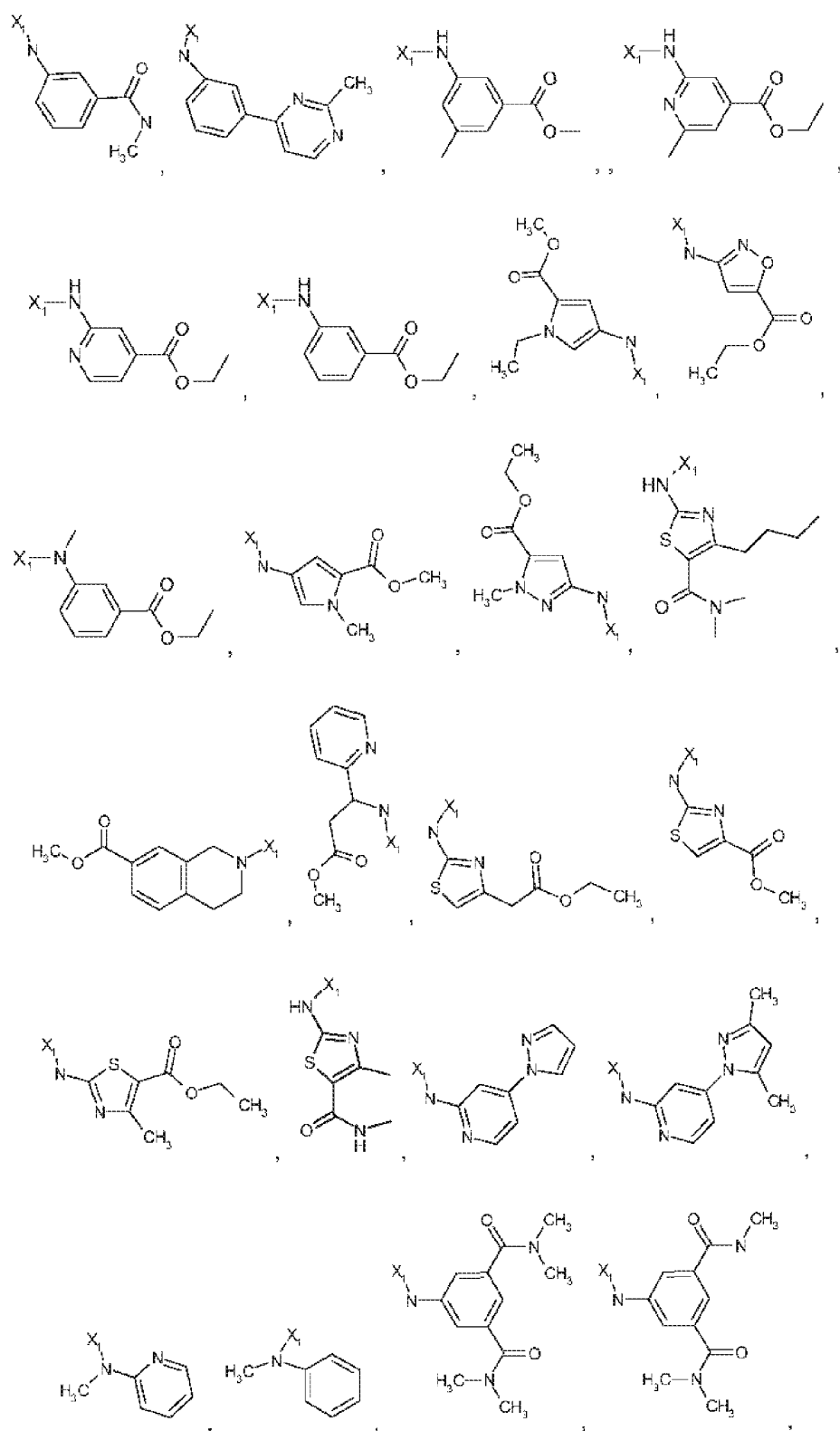
A é CH₂, O ou NMe;

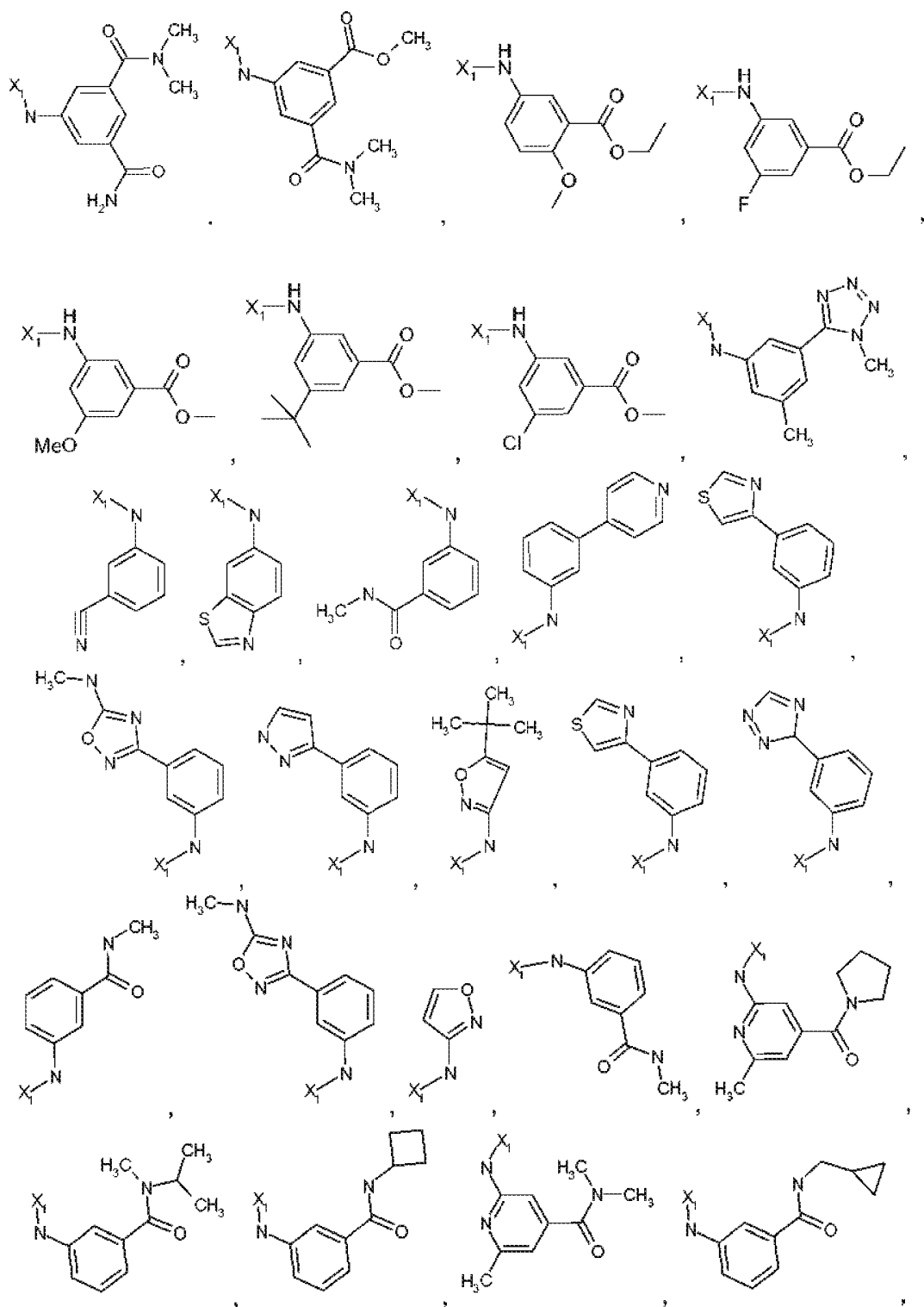
R¹ é selecionado a partir de

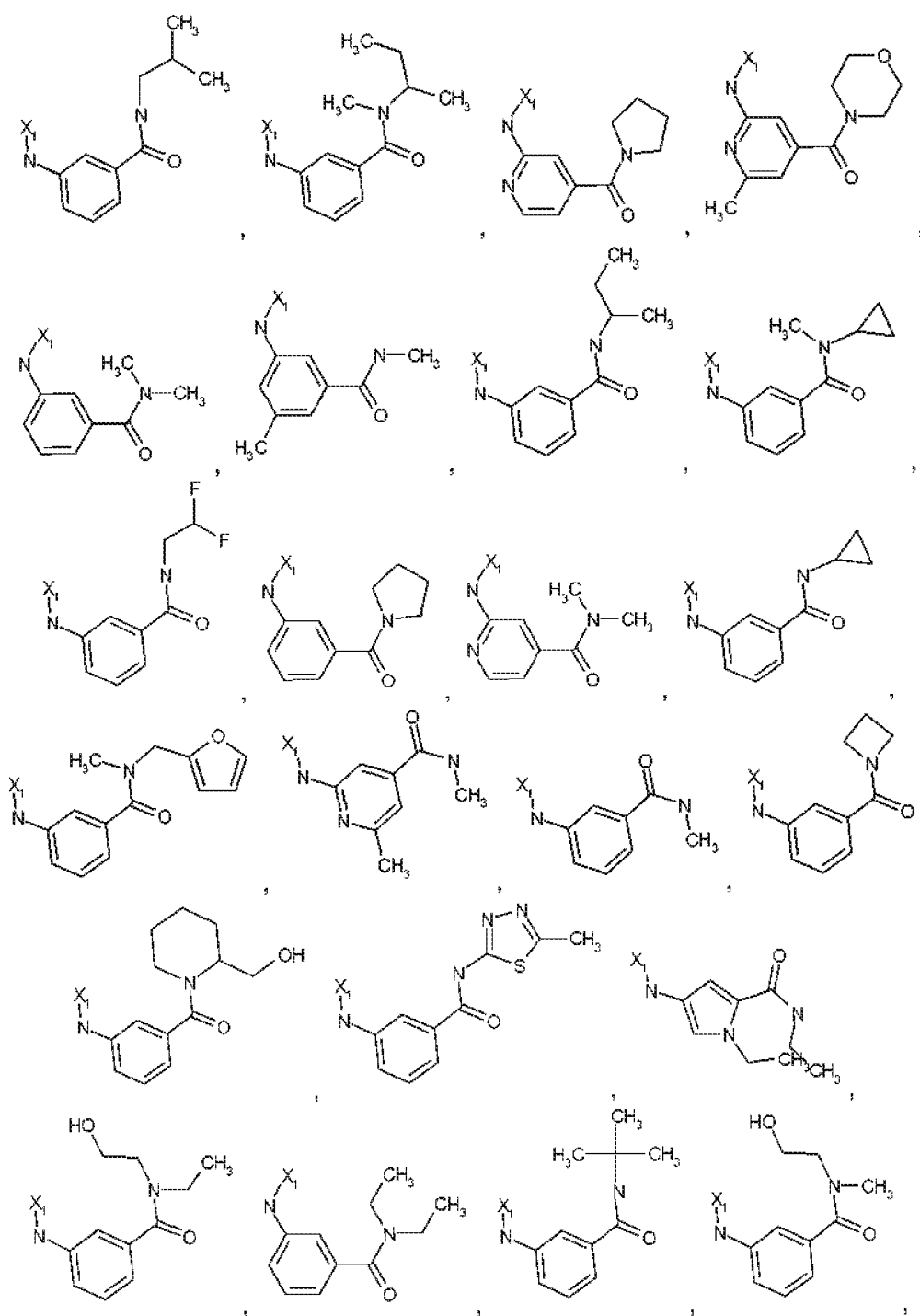


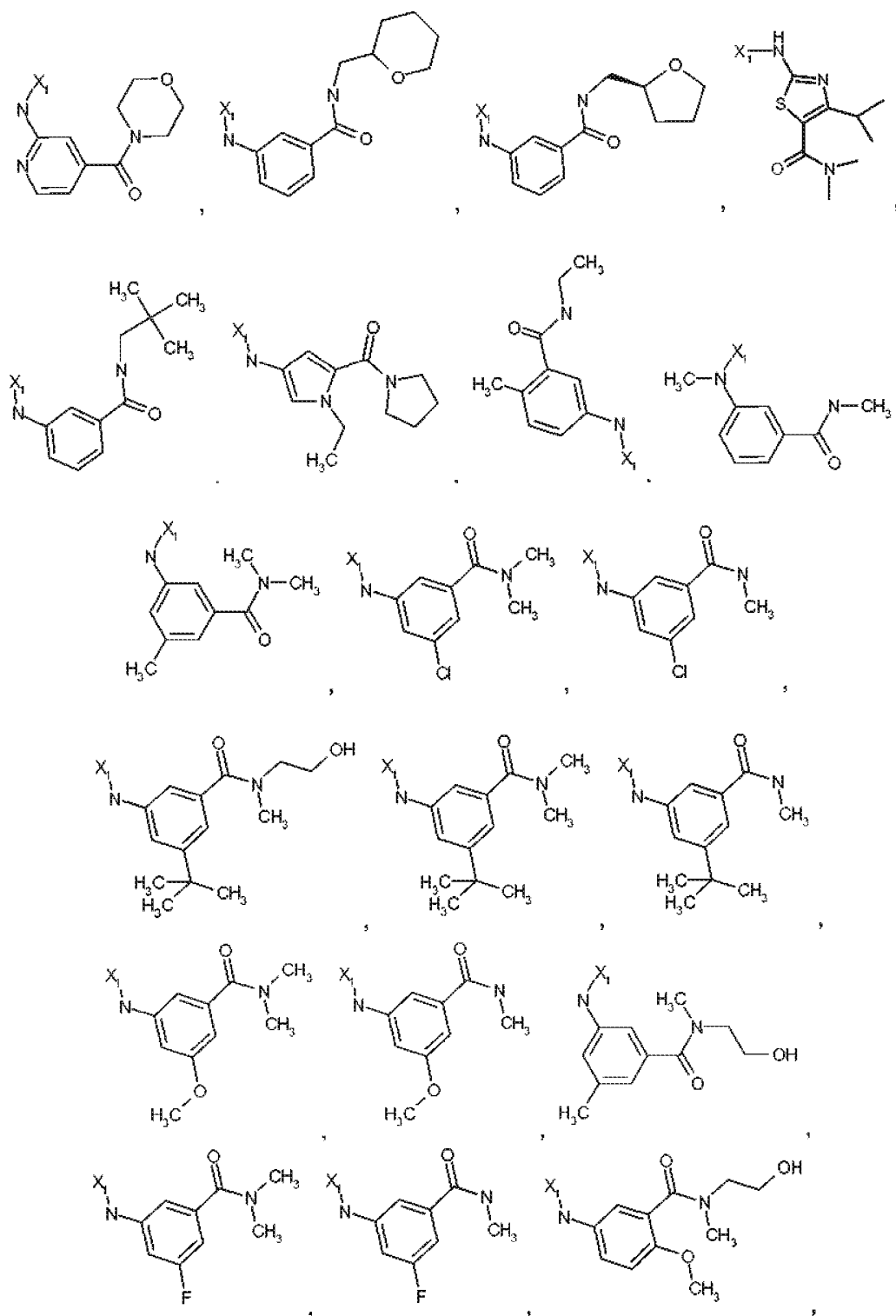


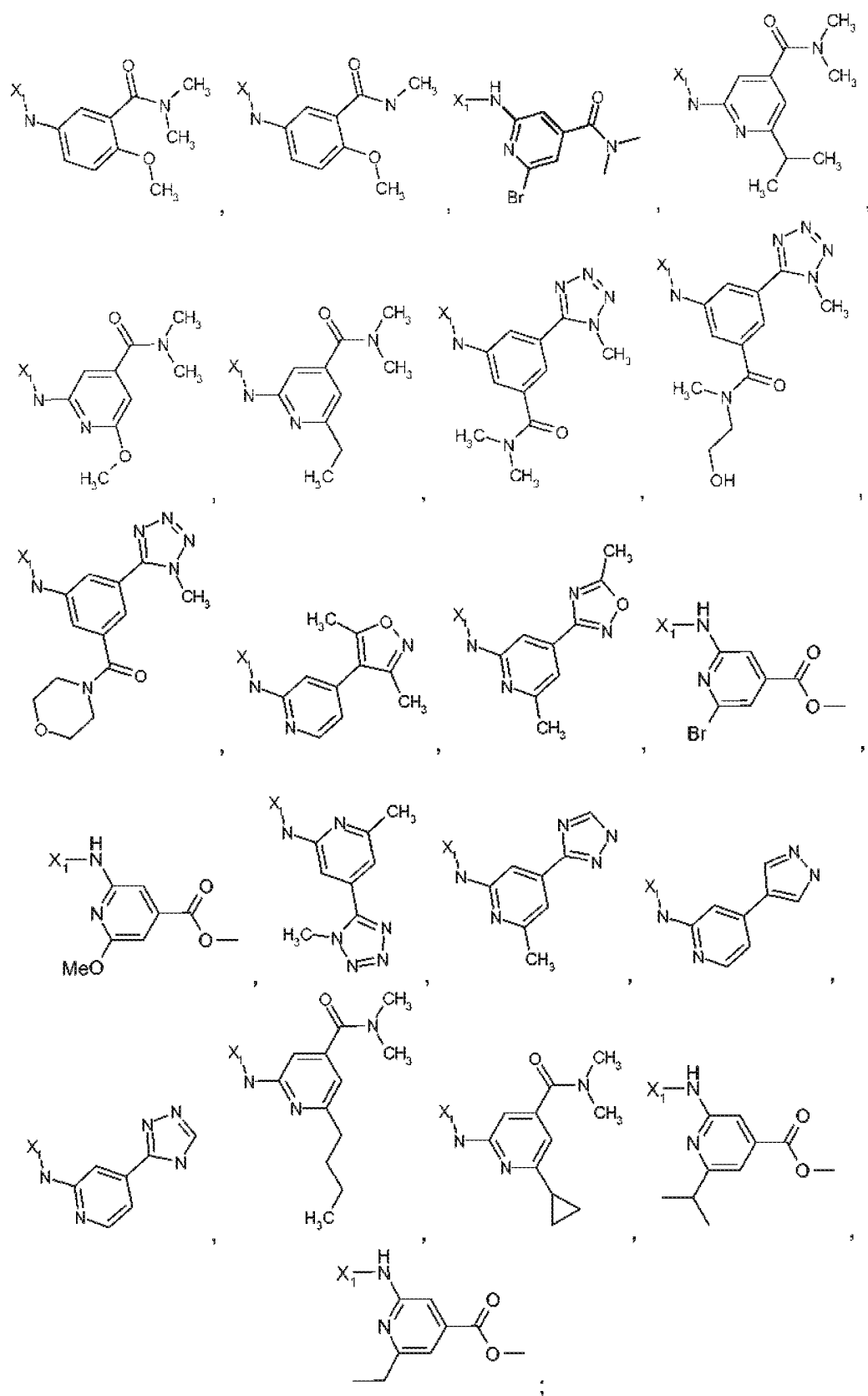




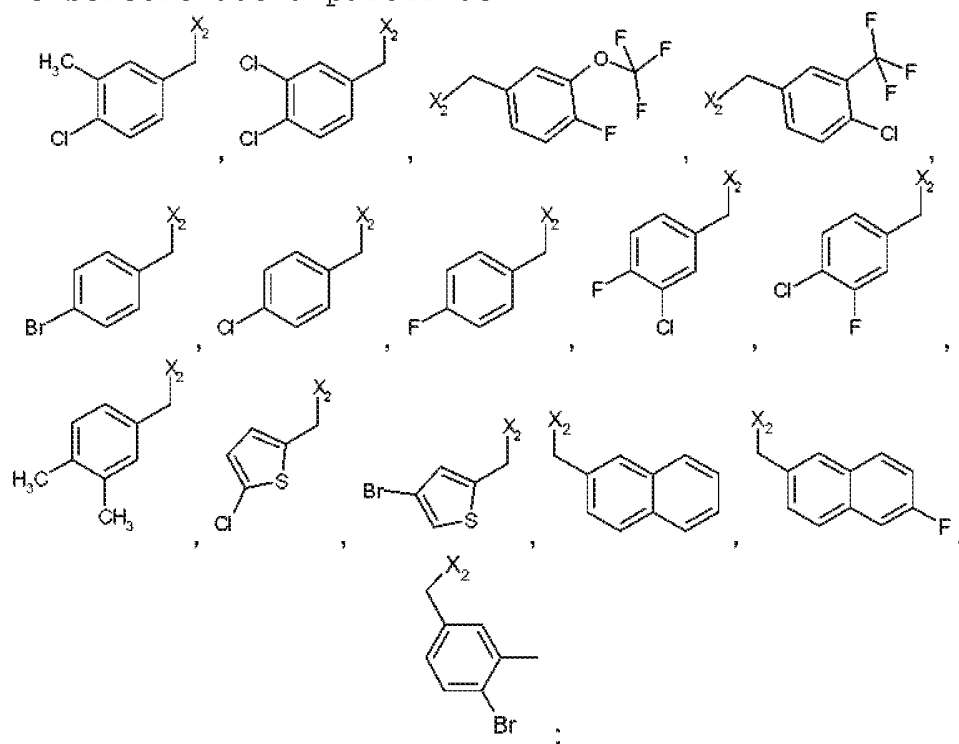






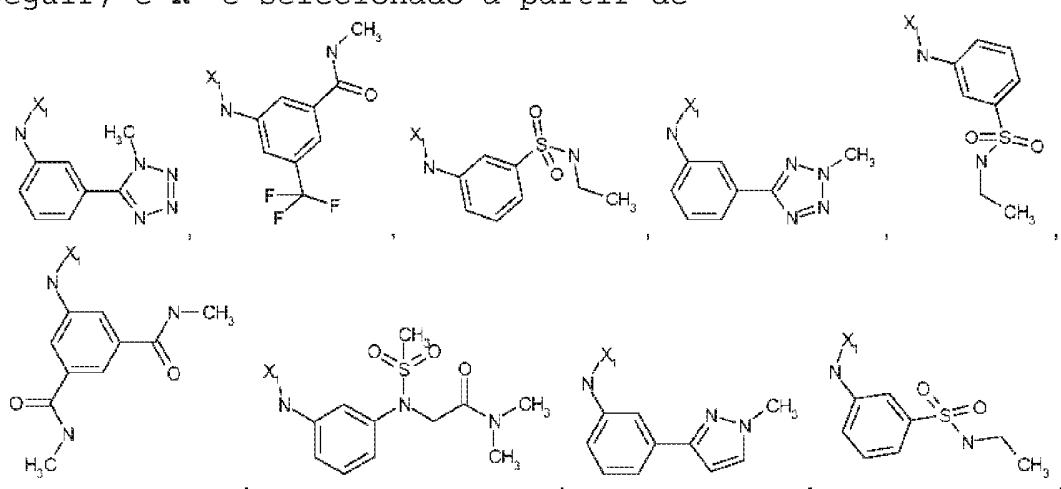


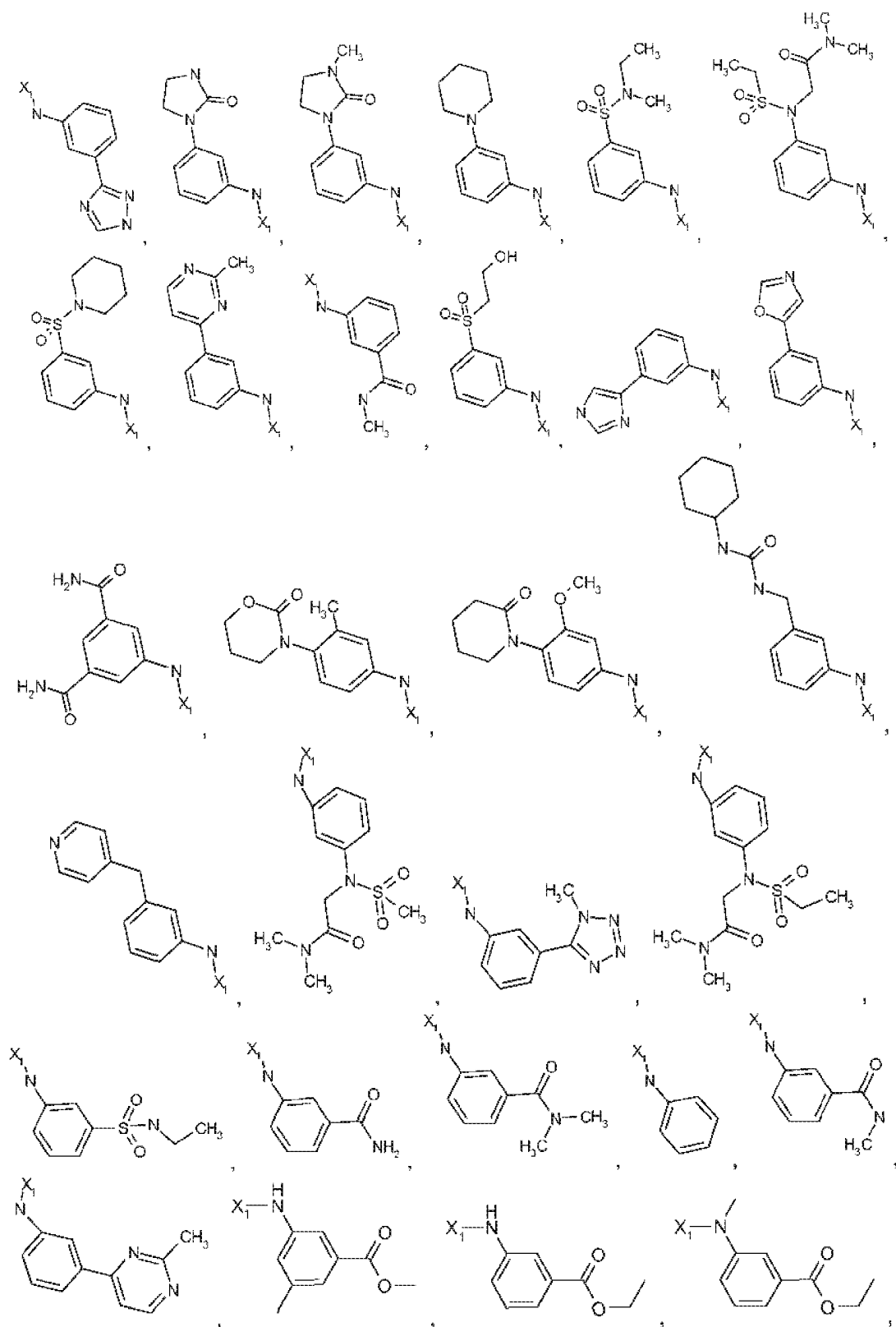
$\mathbf{R}^2$ é selecionado a partir de

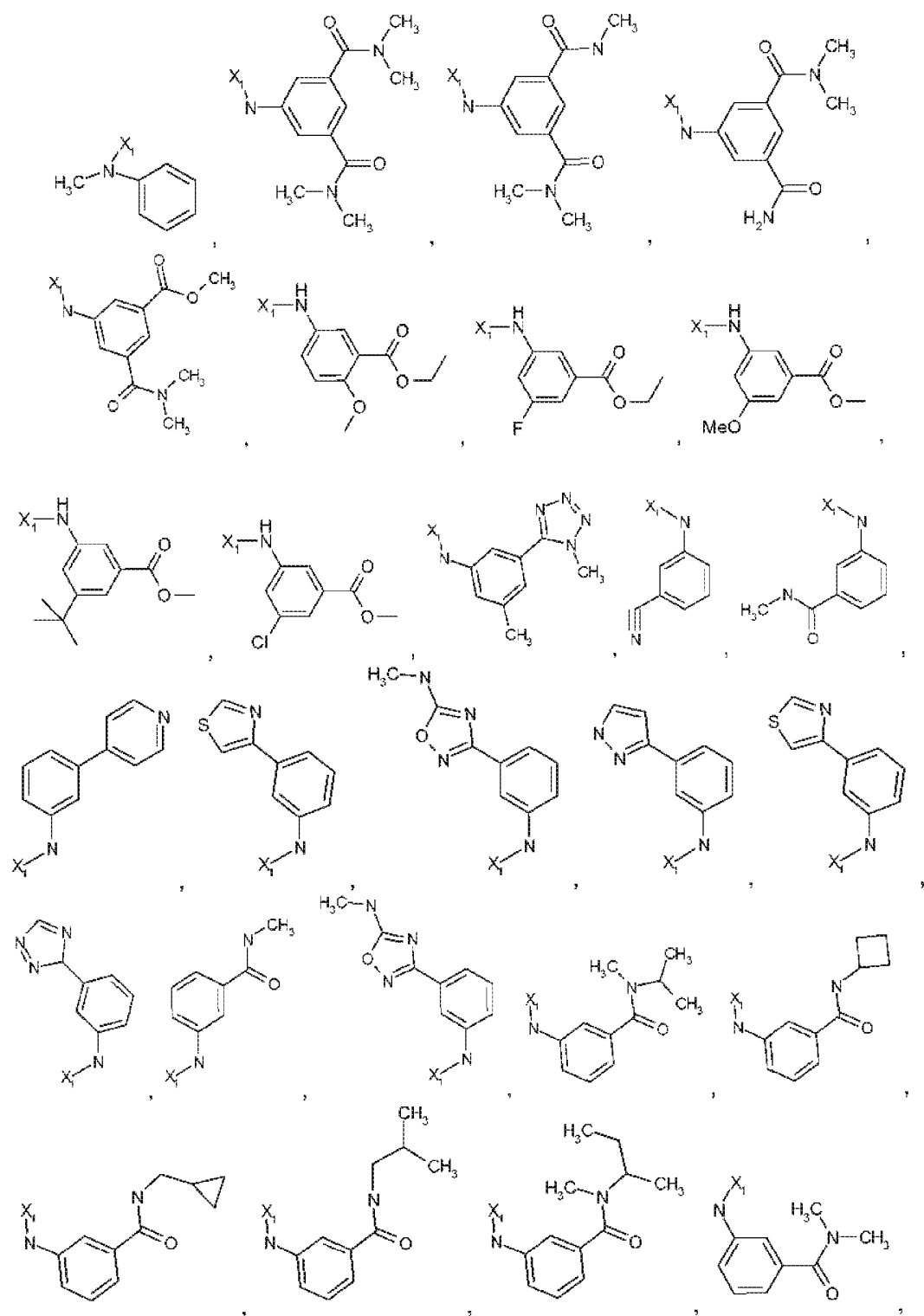

$$\mathbf{R}^3 \in H;$$

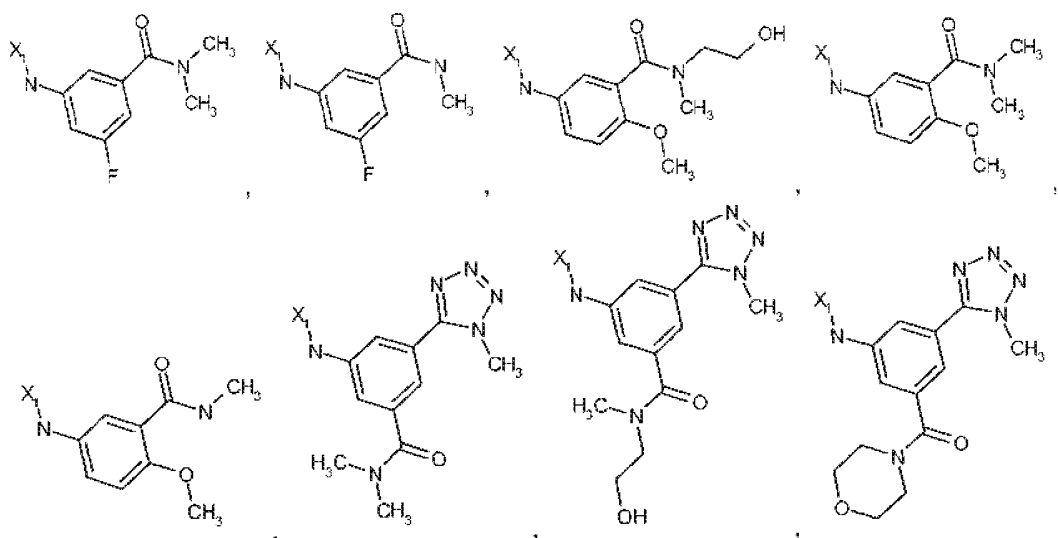
$\mathbf{R}^4$ é H; ou $\mathbf{R}^3$ e $\mathbf{R}^4$ juntos estão a formar um grupo $\text{CH}_2\text{-CH}_2$.

Uma outra forma de realização da presente invenção são compostos de fórmula 1, em que **A** é definido como acima; **R**³ é H; **R**⁴ é H; e **R**² é definido como mostrado no quadro 1 a seguir; e **R**¹ é selecionado a partir de

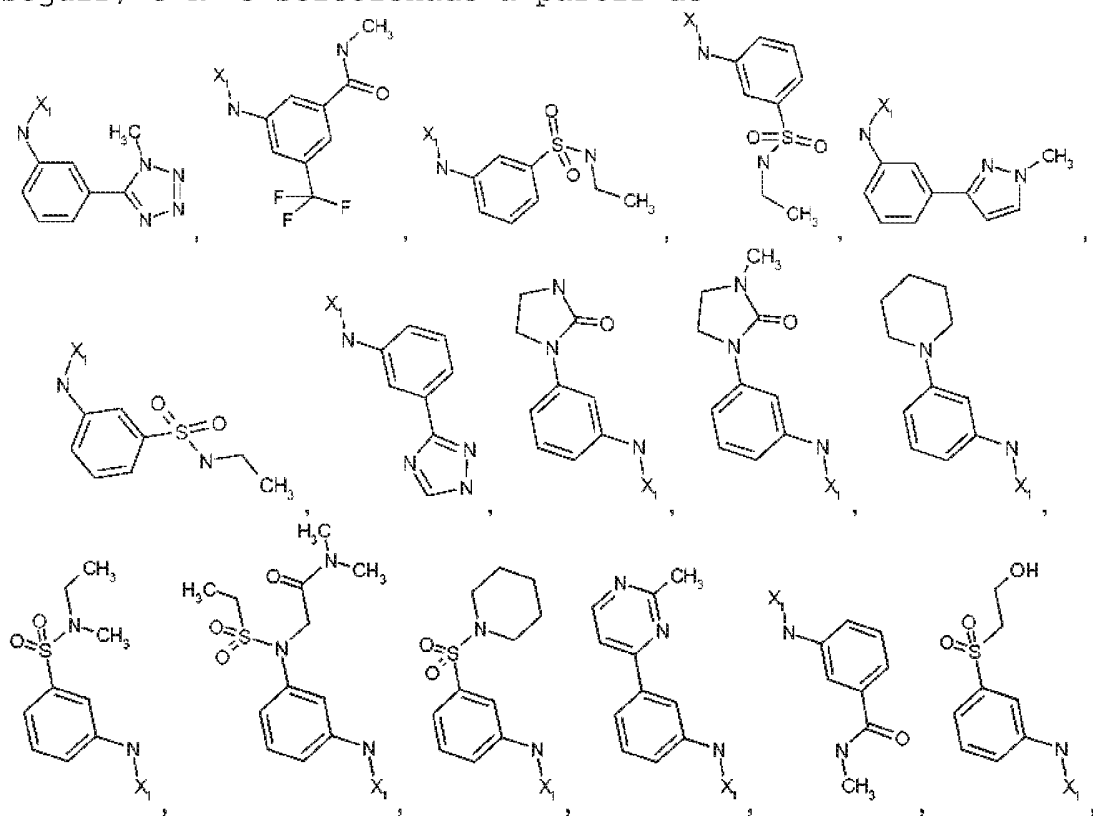


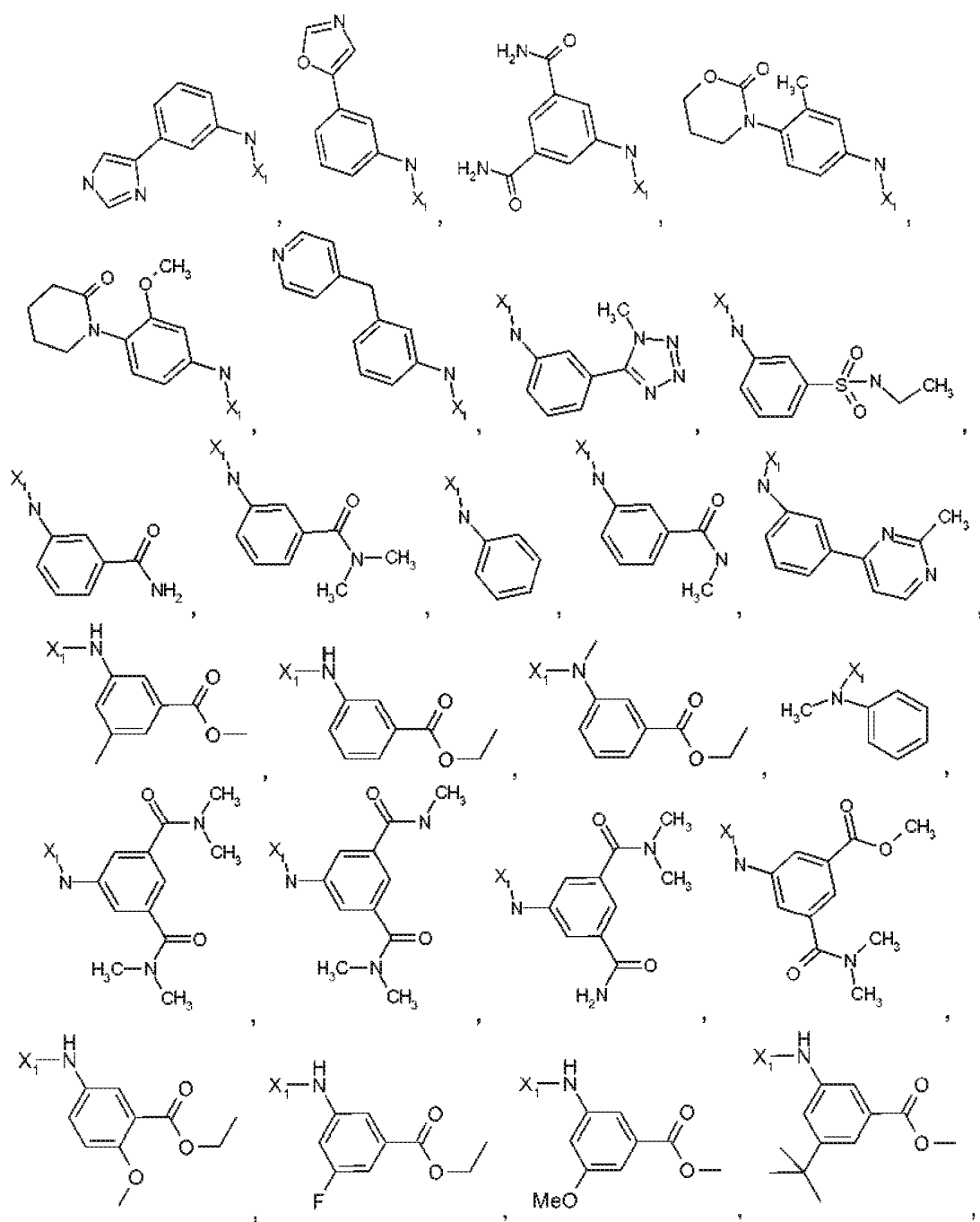


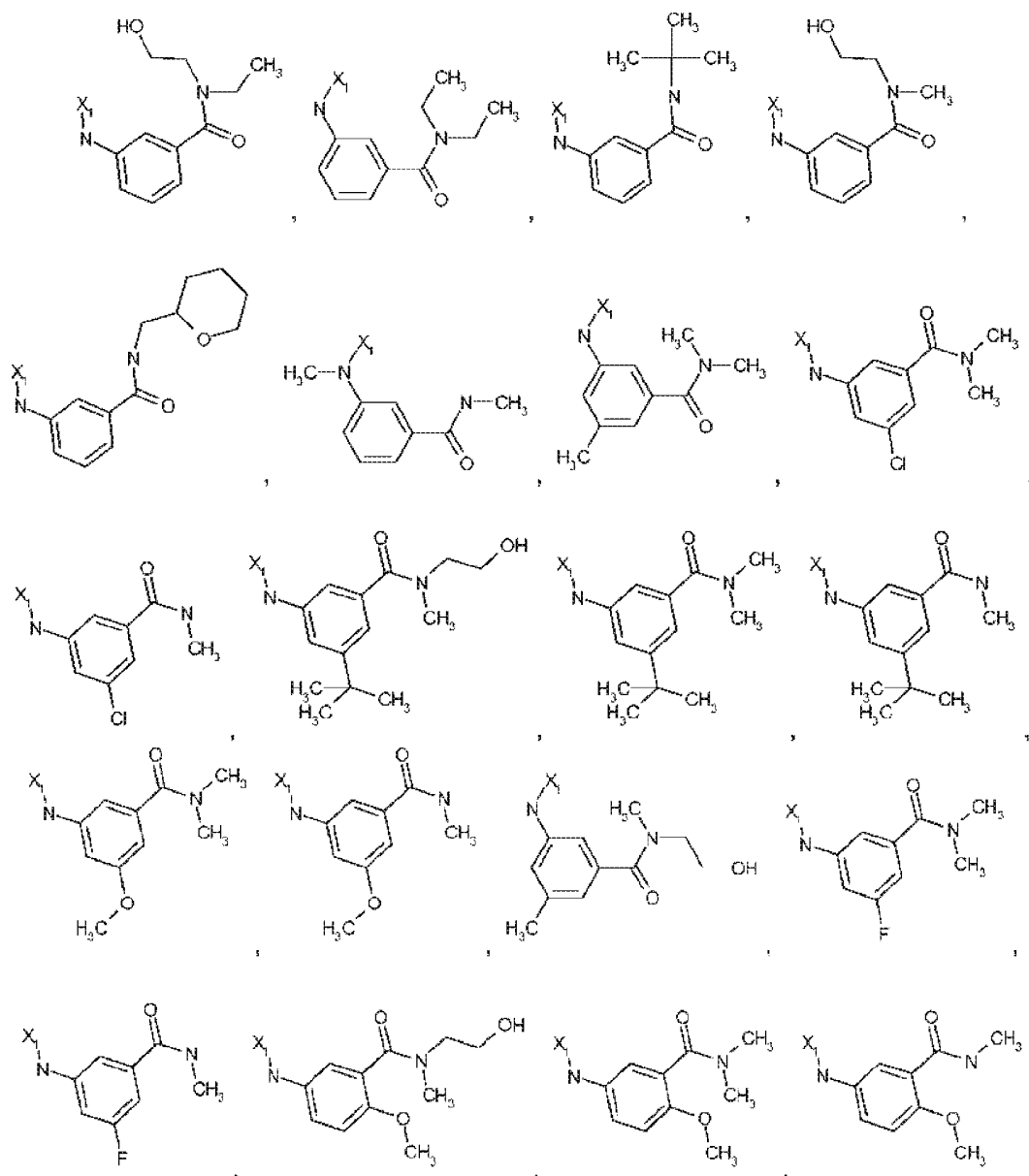




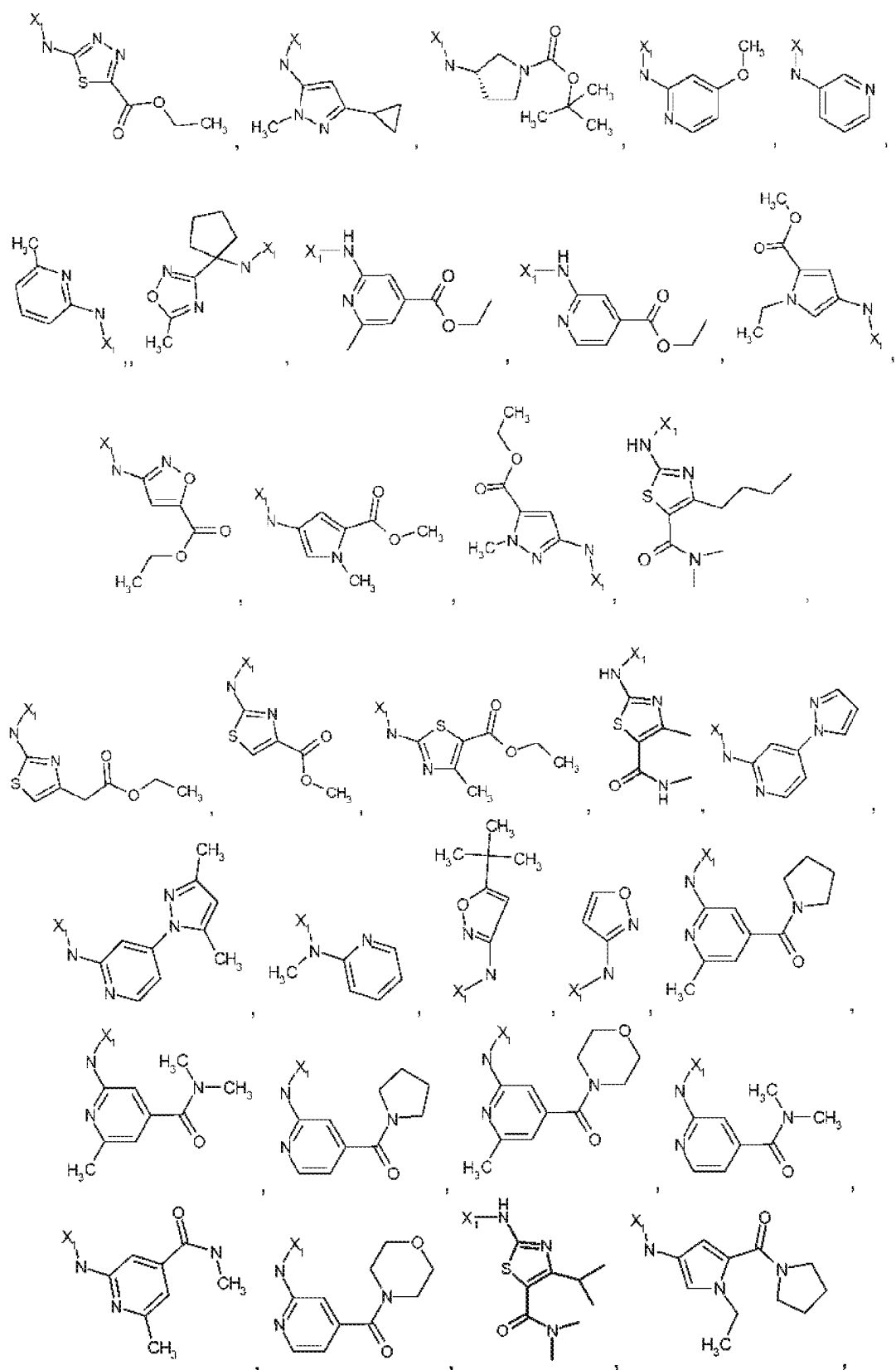
Uma outra forma de realização da presente invenção são compostos de fórmula 1, em que **A** é definido como acima; **R**³ é H; **R**⁴ é H; e **R**² é definido como mostrado no quadro 1 a seguir; e **R**¹ é selecionado a partir de

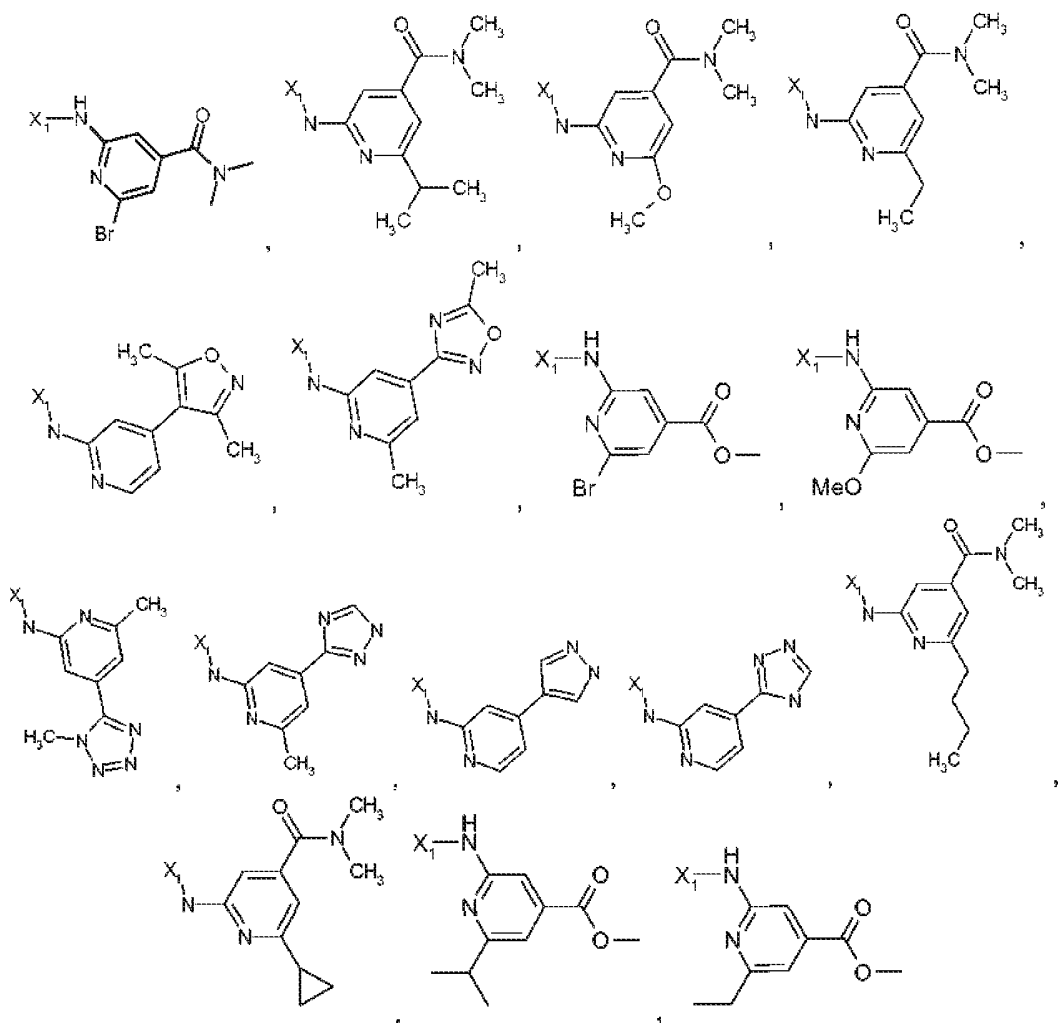




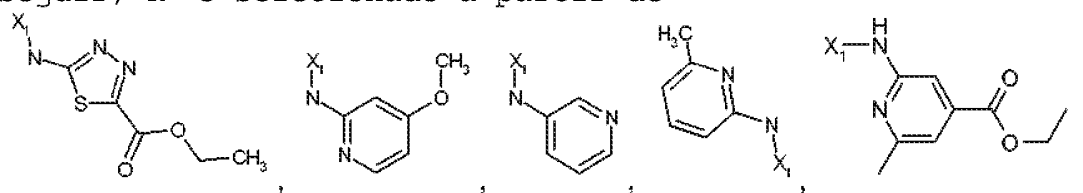


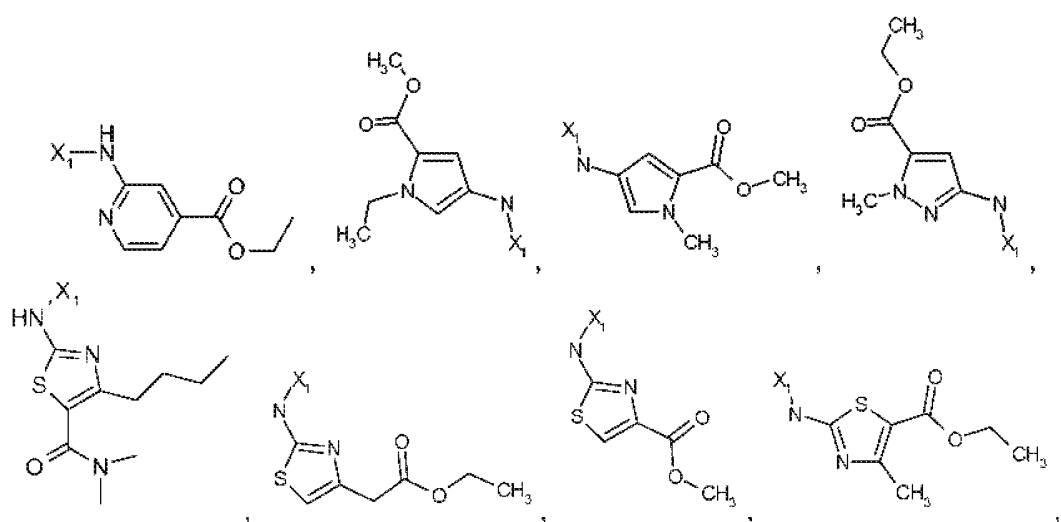
Uma outra forma de realização da presente invenção são compostos de fórmula 1, em que **A** é definido como acima; é H; **R⁴** é H; e **R²** é definido como mostrado no quadro 1 a seguir; **R¹** é selecionado a partir de

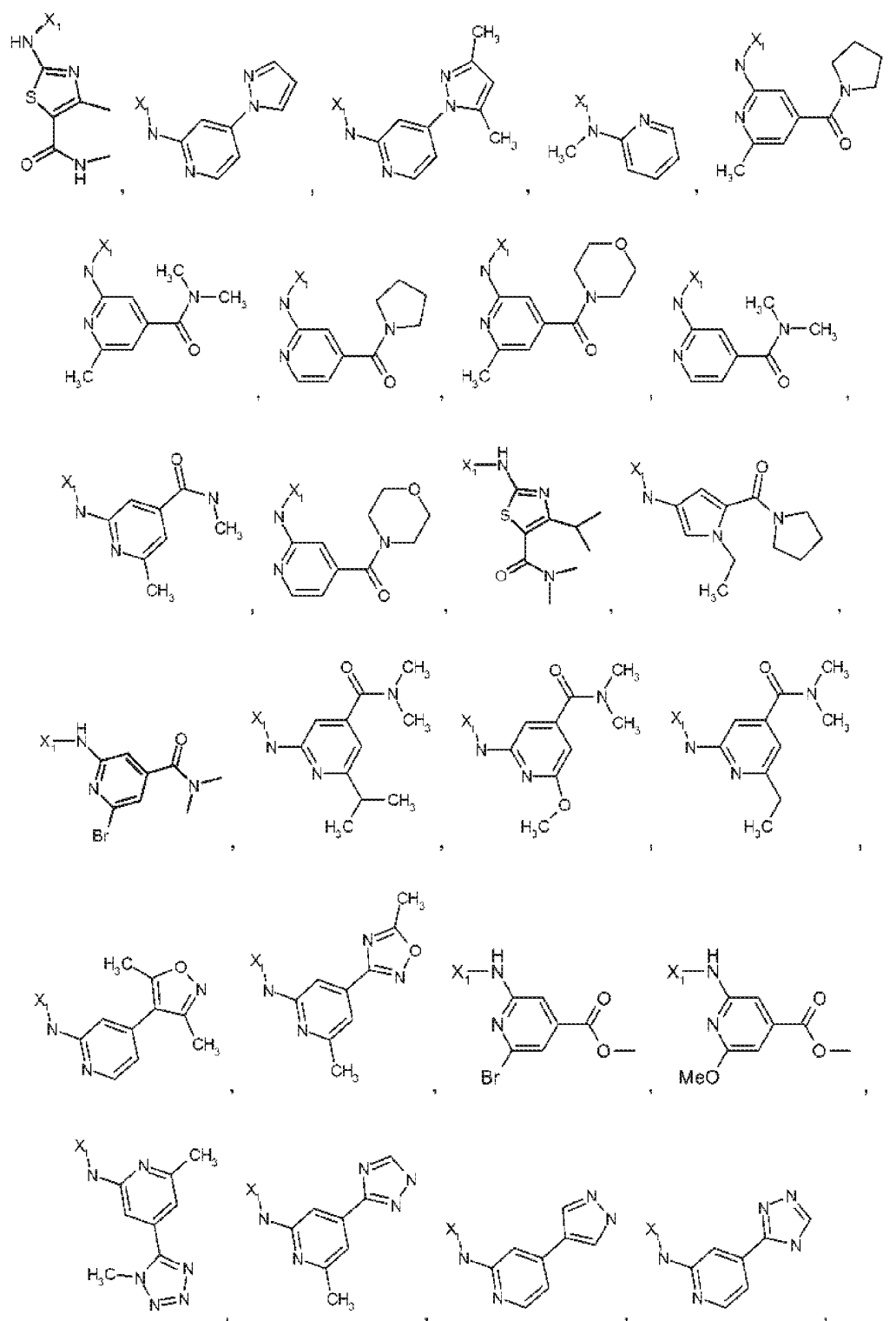


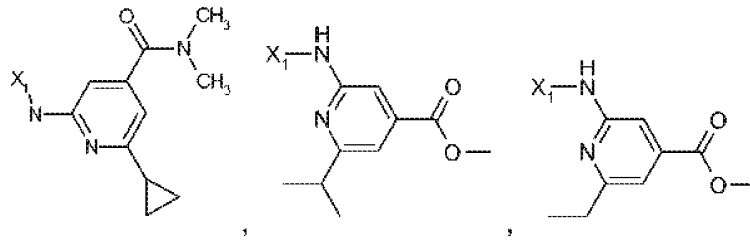


Uma outra forma de realização da presente invenção são compostos de fórmula 1, em que **A** é definido como acima; **R**³ é H; **R**⁴ é H; e **R**² é definido como mostrado no quadro 1 a seguir; **R**¹ é selecionado a partir de



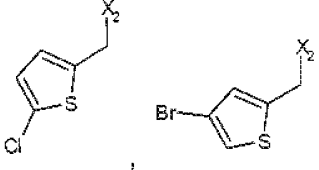
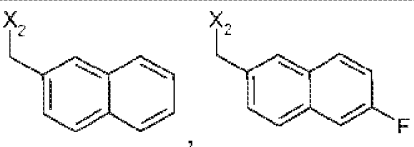
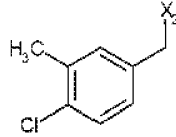
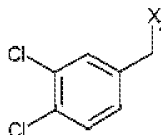
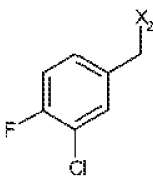
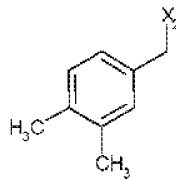
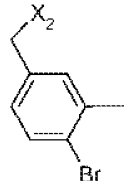
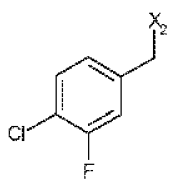






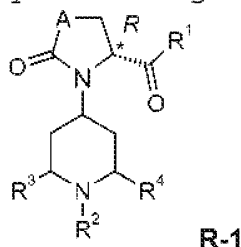
Quadro 1: R^2 é definido como um dos grupos mostrados a seguir nas definições 1 a 4:

Definição 1	
Definição 2	

Definição 3	
Definição 4	
Definição 5	
Definição #	
Definição 7	
Definição 8	
Definição 9	
Definição 10	

Uma forma de realização adicional da invenção são compostos de fórmula 1, em que os compostos de fórmula 1 estão presentes na forma dos isômeros óticos individuais,

misturas dos enantiômeros individuais ou racematos, preferentemente na forma dos compostos enantiomericamente puros. É especialmente preferido o enantiômero R dos compostos de fórmula 1 que é a seguinte fórmula R-1



Uma forma de realização adicional da invenção são compostos de fórmula 1, em que os compostos de fórmula 1 estão presentes na forma dos sais de adição de ácido do mesmo com ácidos farmacologicamente aceitáveis bem como opcionalmente na forma dos solvatos e/ou hidratos.

TERMOS USADOS E DEFINIÇÕES

Aos termos não especificamente definidos no presente documento deve ser dado o significado que seria dado a eles por um perito na especialidade à luz da descrição e do contexto. Tal como utilizado na memória descritiva, no entanto, a não ser que especificado em contrário, os seguintes termos têm o significado indicado, e as seguintes convenções são respeitadas.

Nos grupos, radicais ou frações definidos a seguir, o número de átomos de carbono especificado é muitas vezes precedendo o grupo, por exemplo, -C 1-# alquilo significa um grupo alquilo ou um radical que tem 1 a # átomos de carbono. Em geral, para grupos que compreendem dois ou mais subgrupos, o último grupo designado é o ponto de fixação de radicais, por exemplo, "tioalquilo" significa um radical monovalente de fórmula HS-Alq-. A não ser que de outro modo especificado a seguir, as definições convencionais de termos controlam e valências atômicas estáveis convencionais são presumidas e realizadas em todas as fórmulas e grupos.

De um modo geral, todas as formas tautoméricas e

formas isoméricas e misturas, sejam isômeros geométricos individuais ou isômeros óticos ou misturas racêmicas ou não racêmicas de isômeros, de uma estrutura ou composto químico destinam-se, a não ser que a estereoquímica específica ou a forma isomérica seja especificamente indicada no nome ou estrutura do composto.

O termo "substituído" como é usado no presente documento, significa que qualquer um ou mais hidrogénios no átomo designado é substituído com uma seleção do grupo indicado, desde que a valência normal do átomo designado não seja excedida e que a substituição resulte um composto estável.

Pelo termo "opcionalmente substituído" significa-se dentro do âmbito da invenção, o grupo mencionado acima, opcionalmente substituído por um grupo de peso molecular mais baixo. Exemplos de grupos de menor peso molecular considerados quimicamente significativos são grupos constituídos por 1-20 átomos. De preferência, tais grupos não têm qualquer efeito negativo sobre a eficácia farmacológica dos compostos. Por exemplo, os grupos podem compreender:

- Cadeias de carbono ramificadas ou de cadeia linear, opcionalmente interrompidas por heteroátomos, eventualmente substituídas por heteroátomos, anéis ou outros grupos funcionais comuns.
- Sistemas de anéis aromáticos ou não aromáticos constituídos por átomos de carbono e, opcionalmente, heteroátomos, que podem por sua vez ser substituídos por grupos funcionais.
- Um número de sistemas de anéis aromáticos ou não aromáticos que consistem em átomos de carbono e, opcionalmente, heteroátomos, que podem ser ligados por uma ou mais cadeias de carbono, opcionalmente interrompidas por heteroátomos, eventualmente substituídas por heteroátomos ou outros grupos

funcionais comuns.

Os compostos divulgados no presente documento podem existir como sais terapeuticamente aceitáveis. A presente invenção inclui os compostos enumerados acima na forma de sais, incluindo sais de adição de ácido. Os sais adequados incluem os formados com ambos os ácidos orgânicos e inorgânicos. Tais sais de adição de ácido serão normalmente farmaceuticamente aceitáveis. No entanto, os sais de sais não farmaceuticamente aceitáveis podem ser de utilidade na preparação e purificação do composto em questão. Os sais de adição de base podem também ser formados e ser farmaceuticamente aceitáveis. Para uma discussão mais completa da preparação e seleção de sais, consulte *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (Stahl, P. Heinrich Wiley- VCHA, Zurique, Suíça, 2002).

O termo "sal terapeuticamente aceitável", como é usado no presente documento, representa sais ou formas zwitteriônicas dos compostos descritos no presente documento que são solúveis ou dispersíveis em água ou óleo e terapeuticamente aceitáveis, como é definido no presente documento. Os sais podem ser preparados durante o isolamento e purificação finais dos compostos ou separadamente fazendo reagir o composto apropriado na forma da base livre com um ácido adequado. Os sais de adição de ácido representativos incluem acetato, adipato, alginato, de L-ascorbato, aspartato, benzoato, benzenossulfonato (besilato), bissulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, digluconato, formato, fumarato, gentisato, glutarato, glicerofosfato, glicolato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, cloridrato, bromidrato, iodidrato, 2-hidroxietanossulfonato (isetionato), lactato, maleato, malonato, DL-mandelato, mesitilenossulfonato, metanossulfonato, naftilenossulfonato, nicotinato, 2-naftalenossulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3 -

fenilpropionato, fosfonato, picrato, pivalato, propionato, piroglutamato, succinato, sulfonato, tartarato, L-tartarato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-toluenossulfonato (p-tosilato), e undecanoato. Também, os grupos básicos dos compostos no presente documento divulgados podem ser quaternizados com metilo, etilo, propilo, butilo e os cloretos, brometos, e iodetos; de dimetilo, dietilo, dibutilo, e diamilo; decilo, laurilo, miristilo e esterilo cloretos, brometos, e iodetos; e brometos de benzilo e fenetilo. Exemplos de ácidos que podem ser empregues para formar sais de adição terapêuticamente aceitáveis incluem ácidos inorgânicos tais como clorídrico, bromídrico, sulfúrico, e fosfórico, e ácidos orgânicos tais como oxálico, maleico, succínico, e ácido cítrico. Os sais também podem ser formados através da coordenação dos compostos com um metal alcalino ou ião alcalino terroso. Assim, a presente invenção contempla sais de sódio, potássio, magnésio, e cálcio dos compostos divulgados no presente documento, e semelhantes.

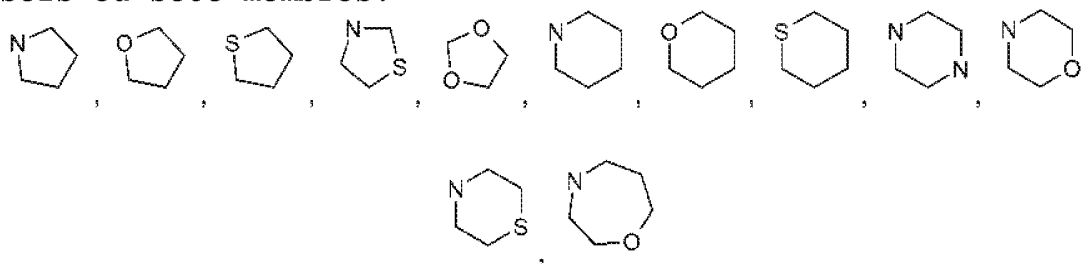
Os sais de adição de base podem ser preparados durante o isolamento e purificação finais dos compostos fazendo reagir um grupo carboxi com uma base adequada tal como o hidróxido, carbonato, ou bicarbonato de um catião metálico ou com amônia ou uma amina orgânica primária, secundária, ou terciária. Os catiões de sais terapêuticamente aceitáveis incluem lítio, sódio, potássio, cálcio, magnésio e alumínio, bem como catiões de amina quaternária não tóxicos tais como amônio, tetrametilamônio, tetraetilamônio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, N, N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, diciclo-hexilamina, procaína, dibenzilamina, N, N-dibenzilfenetilamina, 1-efenamina, e N, P-dibenziletilenodiamina. Outras aminas orgânicas

representativas úteis para a formação de sais de adição de base incluem etilenodiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, e piperazina.

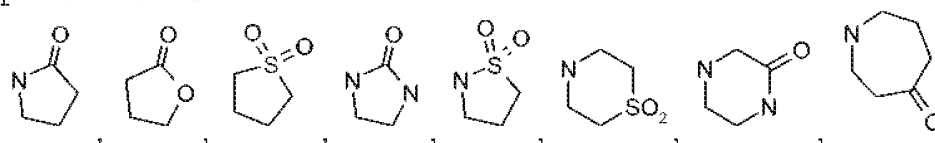
Embora possa ser possível que os compostos da presente invenção sejam administrados como o produto químico em bruto, é também possível apresentá-los como uma formulação farmacêutica. Por conseguinte, proporcionam-se no presente documento formulações farmacêuticas que compreendem um ou mais de certos compostos descritos no presente documento, ou um ou mais sais farmaceuticamente aceitáveis, ésteres, pró-fármacos, amidas, ou solvatos dos mesmos, juntamente com um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis da mesma e opcionalmente um ou mais outros ingredientes terapêuticos. O(s) veículo(s) deve(m) ser "aceitável(is)" no sentido de serem compatíveis com os outros ingredientes da formulação e não deletérios para o seu recipiente. A formulação apropriada é dependente da via de administração escolhida. Qualquer uma das técnicas bem conhecidas, veículos, e excipientes podem ser usados como adequados e como entendido na especialidade; por exemplo, em Remington's Pharmaceutical Sciences. As composições farmacêuticas divulgadas no presente documento podem ser fabricadas em qualquer forma conhecida na técnica, por exemplo, por meio de processos convencionais de mistura, dissolução, granulação, fabrico de drageias, levigação, emulsificação, encapsulação, aprisionamento ou processos de compressão.

Pelo termo anéis heterocíclicos ("het") entende-se anéis heterocíclicos saturados ou insaturados de cinco, seis ou sete membros ou heteroanéis bicíclicos de 5-10 membros que pode conter um, dois ou três heteroátomos, selecionado dentre oxigénio, sulphur e azoto; o anel pode ser unido à molécula por um átomo de carbono ou, se estiver presente, por um átomo de azoto. Os seguintes exemplos são de anéis heterocíclicos saturados ou insaturados de cinco,

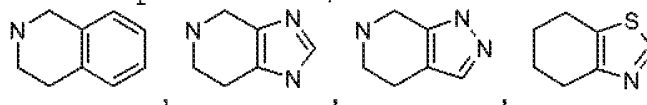
seis ou sete membros:



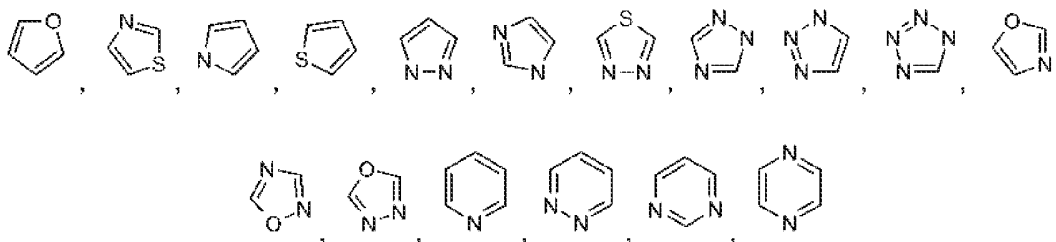
A não ser que indicado de outro modo, um anel heterocíclico pode ser proporcionado com um grupo ceto. Exemplos incluem:



Exemplos de heteroanéis bicíclicos de 5-10 membros são pirrolizina, indol, indolizina, isoindol, indazol, purina, quinolina, isoquinolina, benzimidazol, benzofurano, benzopirano, benzotiazol, benzoisotiazol, piridopirimidina, pteridina, pirimidopirimidina,



Embora o termo anéis heterocíclicos inclua grupos aromáticos heterocíclicos, o termo grupos aromáticos heterocíclicos ("heterarilo") denota grupos aromáticos heterocíclicos de cinco ou seis membros ou anéis heterarilo bicíclicos de 5-10 membros que podem conter um, dois ou três heteroátomos, selecionados dentre oxigênio, enxofre e azoto, que contêm ligações duplas conjugadas suficientes que um sistema aromático é formado. O anel pode ser ligado à molécula através de um átomo de carbono ou, se estiver presente, através de um átomo de azoto. Os seguintes são exemplos de grupos aromáticos heterocíclicos de cinco ou seis membros:



Exemplos de anéis bicíclicos hetarilo de 5-10 membros incluem pirrolizina, indol, indolizina, isoindol, indazol, purina, quinolina, isoquinolina, benzimidazol, benzofurano, benzopirano, benzotiazol, benzoisotiazol, piridopirimidina, pteridina, pirimidopirimidina.

O termo "halogénio" como é usado no presente documento significa um substituinte halogénio selecionado a partir de fluoro, cloro, bromo ou iodo.

Pelo termo " $C_{1-\#}$ -alquilo" (incluindo aqueles que são parte de outros grupos) entende-se grupos alquilo de cadeia ramificada e não ramificada com 1 a # átomos de carbono, e pelo termo " C_{1-4} -alquilo" entende-se grupos alquilo de cadeia ramificada e não ramificada com 1 a 4 átomos de carbono. Grupos alquilo com 1 a 4 átomos de carbono são preferidos. Exemplos destes incluem: metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, *iso*-pentilo, *neo*-pentilo ou hexilo. As abreviaturas Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, *i*-Bu, *t*-Bu, etc. podem opcionalmente também ser usadas para os grupos mencionados acima. A não ser que indicado de outro modo, as definições propilo, butilo, pentilo e hexilo incluem todas as formas isoméricas possíveis dos grupos em questão. Assim, por exemplo, propilo inclui *n*-propilo e *iso*-propilo, butilo inclui *iso*-butilo, *sec*-butilo e *terc*-butilo etc.

Pelo termo " $C_{1-\#}$ -alquileno" (incluindo aqueles que são parte de outros grupos) entende-se grupos de alquileno de cadeia ramificada e não ramificada com 1 a # átomos de carbono e pelo termo " C_{1-4} -alquileno" entende-se grupos de alquileno de cadeia ramificada e não ramificada com 1 a 4

átomos de carbono. Grupos alquilenos com 1 a 4 átomos de carbono são preferidos. Exemplos incluem: metileno, etileno, propileno, 1-metiletileno, butileno, 1-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno, 1,2-dimetiletileno, pentileno, 1,1-dimetilpropileno, 2,2-dimetilpropileno, 1,2-dimetilpropileno, 1,3-dimetilpropileno ou hexileno. A não ser que indicado de outro modo, as definições propileno, butileno, pentileno e hexileno também incluem todas as formas isoméricas possíveis dos grupos relevantes com o mesmo número de carbonos. Assim, por exemplo, propilo também inclui 1-metiletileno e butileno inclui 1-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno, 1,2-dimetiletileno.

O termo "C_{2-#}-alquênio" (incluindo aqueles que são parte de outros grupos) denota grupos de alquênio de cadeia ramificada e não ramificada com 2 a # átomos de carbono e o termo "C₂₋₄-alquênio" denota grupos de alquênio de cadeia ramificada e não ramificada com 2 a 4 átomos de carbono, com a condição de que tenham pelo menos uma ligação dupla. São preferidos grupos alquênio com 2 a 4 átomos de carbono. Exemplos incluem: etenilo ou vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo, ou hexenilo. A não ser que de outro modo indicado, as definições propenilo, butenilo, pentenilo e hexenilo incluem todas as formas isoméricas possíveis dos grupos em questão. Assim, por exemplo, propenilo inclui 1-propenilo e 2-propenilo, butenilo inclui 1-, 2- e 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo etc.

Pelo termo "C_{2-#}-alquênio" (incluindo aqueles que são parte de outros grupos) entende-se grupos alquênio de cadeia ramificada e não ramificada com 2 a # átomos de carbono e pelo termo "C₂₋₄-alquênio" entende-se grupos de alquênio de cadeia ramificada e não ramificada com 2 a 4 átomos de carbono. Grupos alquênio com 2 a 4 átomos de carbono são preferidos. Exemplos incluem: etenileno, propenileno, 1-metiletetileno, butenileno, 1-

metilpropenileno, 1,1-dimetiletlenileno, 1,2-dimetiletlenileno, pentenileno, 1,1-dimetilpropenileno, 2,2-dimetilpropenileno, 1,2-dimetilpropenileno, 1,3-dimetilpropenileno ou hexenileno. A não ser que indicado de outro modo, as definições propenileno, butenileno, pentenileno e hexenileno incluem todas as formas isoméricas possíveis dos grupos respectivos com o mesmo número de carbonos. Assim, por exemplo, propenilo também inclui 1-metiletlenileno e butenileno inclui 1-metilpropenileno, 1,1-dimetiletlenileno, 1,2-dimetiletlenileno.

Pelo termo "C_{2-#}-alquinilo" (incluindo aqueles que são parte de outros grupos) entende-se grupos alquinilo de cadeia ramificada e não ramificada com 2 a # átomos de carbono e pelo termo "C₂₋₄-alquinilo" entende-se grupos alquinilo de cadeia ramificada e não ramificada com 2 a 4 átomos de carbono, com a condição de que tenham pelo menos uma ligação tripla. Grupos alquinilo com 2 a 4 átomos de carbono são preferidos. Exemplos incluem: etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, ou hexinilo. A não ser que indicado de outro modo, as definições propinilo, butinilo, pentinilo e hexinilo incluem todas as formas isoméricas possíveis dos grupos respectivos. Assim, por exemplo, propinilo inclui 1-propinilo e 2-propinilo, butinilo inclui 1-, 2- e 3-butinilo, 1-metil-1-propinilo, 1-metil-2-propinilo etc.

Pelo termo "C_{2-#}-alquinileno" (incluindo aqueles que são parte de outros grupos) entende-se grupos alquinileno de cadeia ramificada e não ramificada com 2 a # átomos de carbono e pelo termo "C₂₋₄-alquinileno" entende-se grupos de alquileno de cadeia ramificada e não ramificada com 2 a 4 átomos de carbono. Grupos alquinileno com 2 a 4 átomos de carbono são preferidos. Exemplos incluem: etinileno, propinileno, 1-metiletinileno, butinileno, 1-metilpropinileno, 1,1-dimetiletinileno, 1,2-dimetiletinileno, pentinileno, 1,1-dimetilpropinileno, 2,2-

dimetilpropinileno, 1,2-dimetilpropinileno, 1,3-dimetilpropinileno ou hexinileno. A não ser que indicado de outro modo, as definições propinileno, butinileno, pentinileno e hexinileno incluem todas as formas isoméricas possíveis dos grupos respetivos com o mesmo número de carbonos. Assim, por exemplo, propinilo também inclui 1-metiletinileno e butinileno inclui 1-metilpropinileno, 1,1-dimetiletinileno, 1,2-dimetiletinileno.

O termo "C_{3-#}-cicloalquilo" (incluindo aqueles que são parte de outros grupos) como é usado no presente documento significa grupos alquilo cíclicos com 3 a 8 átomos de carbono, são preferidos os grupos alquilo cíclicos com 5 a # átomos de carbono. Exemplos incluem: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo ou ciclohexilo.

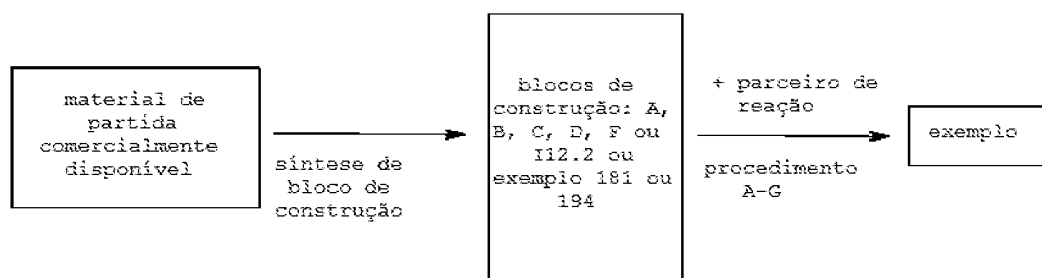
Pelo termo "C_{1-#}-haloalquilo" (incluindo aqueles que são parte de outros grupos) entende-se grupos alquilo de cadeia ramificada e não ramificada com 1 a # átomos de carbono em que um ou mais átomos de hidrogénio são substituídos por um átomo de halogénio selecionado dentre flúor, cloro ou bromo, preferentemente flúor e cloro, particularmente preferentemente flúor. Pelo termo "C₁₋₄-haloalquilo" entende-se correspondentemente grupos alquilo de cadeia ramificada e não ramificada com 1 a 4 átomos de carbono, em que um ou mais átomos de hidrogénio são substituídos de modo análogo ao que foi indicado acima. C₁₋₄-haloalquilo é preferido. Exemplos incluem: CH₂F, CHF₂, CF₃,

EXEMPLOS

S. PROCEDIMENTOS DE SÍNTESE GERAL PARA OS EXEMPLOS

Os exemplos da presente invenção são sintetizados de acordo com o seguinte esquema geral:

Esquema de síntese geral:

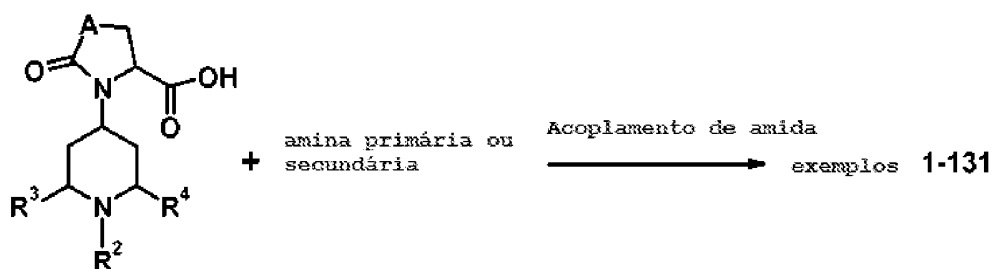


onde "bloco de construção" e "parceiro de reação" são definidos para os procedimentos A-G a seguir em que A, R¹, R², R³ e R⁴ são definidos como acima. No caso de um bloco de construção ou parceiro de reação não estiver comercialmente disponível, sua síntese é descrita a seguir, começando a partir de um material de partida comercialmente disponível, e onde for necessário, envolvendo intermediário(s), "I".

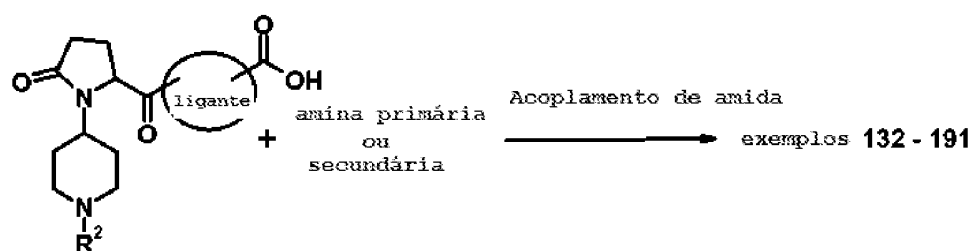
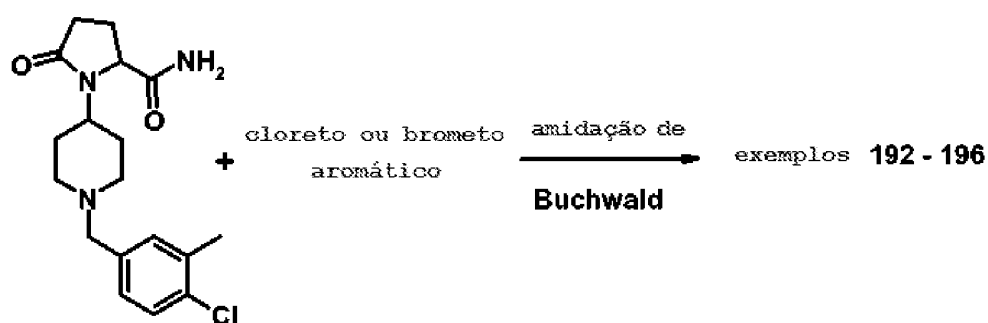
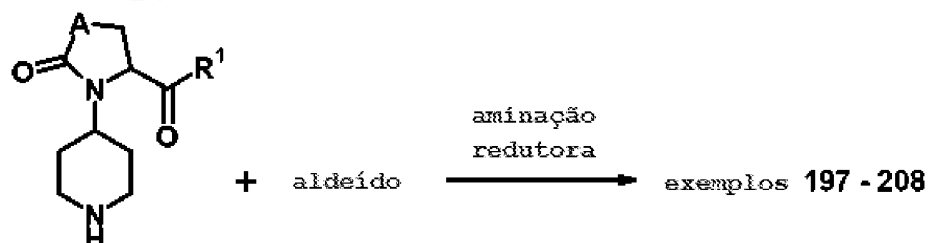
O termo "ligante" é usado para significar uma fração química cuja definição é restrita a esta de R1 e é capaz de carregar o grupo funcional específico como indicado com a finalidade de passar pela reação do procedimento. No procedimento E, a síntese inicia a partir do intermediário 112.2 que define o "bloco de construção". No procedimento G, a síntese inicia a partir de exemplo 181 ou 194 que define o "bloco de construção"

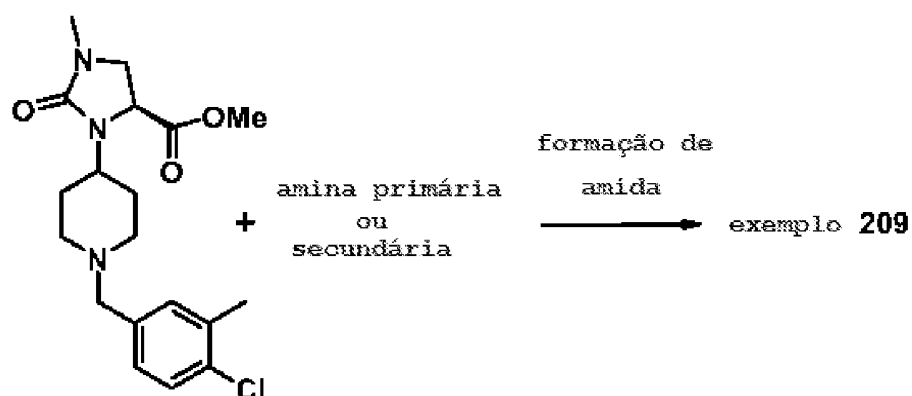
S.1. Procedimentos A - G:

Procedimento A:

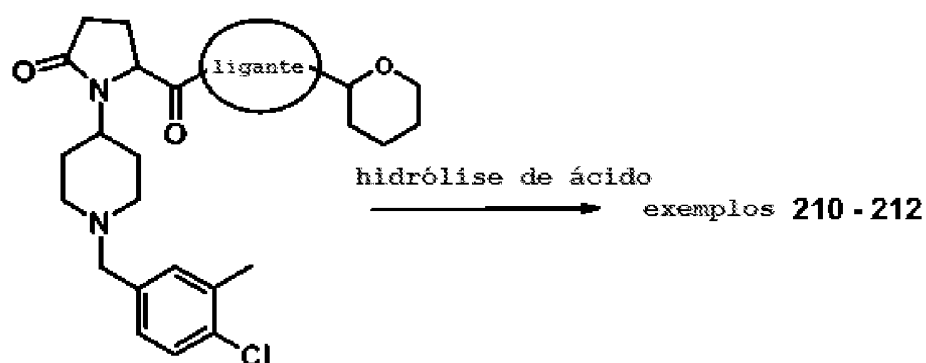


bloco de construção **A1-A8**

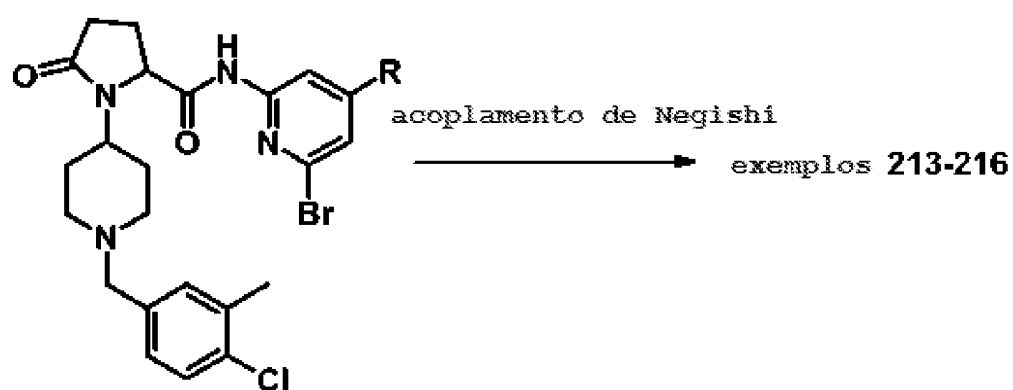
Procedimento B:bloco de construção **B1 - B20****Procedimento C:**bloco de construção **C1****Procedimento D:**bloco de construção **D1 -D2**

Procedimento E:

112.2 (veja-se síntese de bloco de construção A7)

Procedimento F:

bloco de construção F1 - F3

Procedimento G:

exemplo 181 ou 194

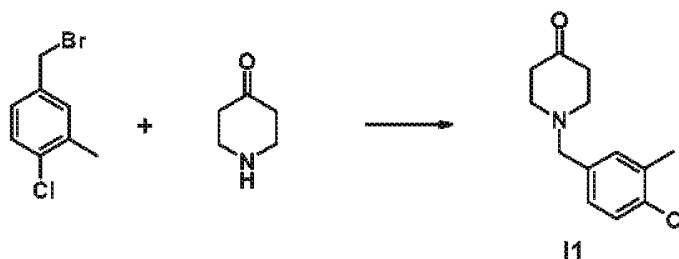
S.2. Sínteses de bloco de construção

S.2.1 Síntese de blocos de construção de fórmula A

Síntese de blocos de construção A1 - A4

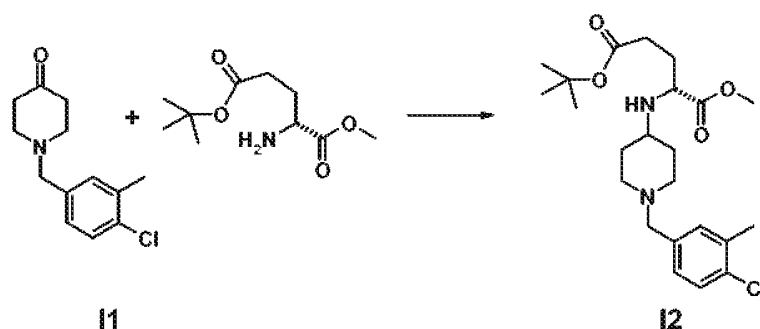
Síntese de bloco de construção A1

Etapla 1:



Benzilbrometo de 4-cloro-3-metilo (20 g) [sintetizado de acordo com a literatura: J.L. Kelley, J.A. Linn, J.W.T. Selway, J. Med. Chem. 1989, 32(8), 1757-17#3], 4-Piperidona (22 g), K₂CO₃ (2# g) em acetonitrilo (300 ml) foi aquecido a 50 °C durante 14 h. A suspensão foi filtrada e o filtrado concentrado a vácuo. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia flash (ciclohexano/ EtOAc 1:1) para produzir 17,4 g do intermediário **II**.

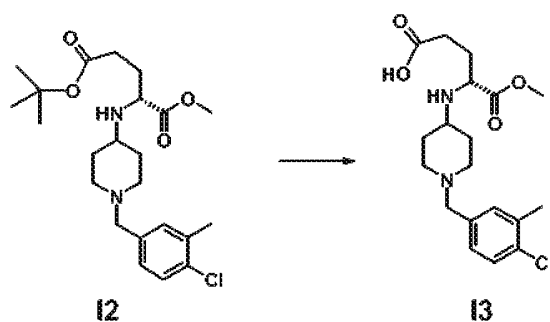
Etapa 2:



O intermediário I1 (1,0 g) e D-H-Glu(O^tBu)-OMe (1,8 g) foi dissolvido em DMF (20 ml) e HOAc (5 ml). Em seguida, crivo molecular (1,0 g, 4 Å, pó) foi adicionado e a suspensão foi agitada durante a noite. Triacetoxiborohidreto de sódio (37,5 g) foi adicionado e a suspensão agitada até a conversão completa do intermediário formado se observasse imina. Um pH básico foi alcançado

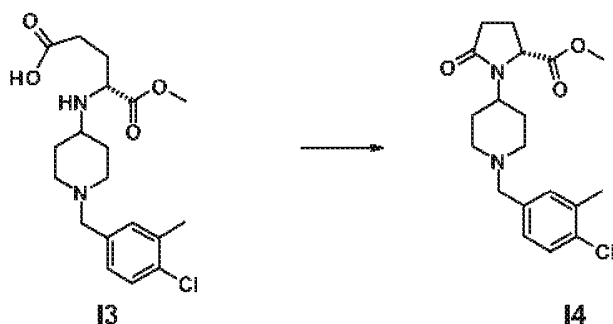
pela adição lenta (formação de espuma!) de solução de NaHCO_3 aquoso antes de água adicional e DCM (50 ml) terem sido adicionados. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com DCM (50 ml). A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca e concentrada a vácuo para produzir 19,5 g (74 % de pureza) do intermediário **I2**.

Etapa 3:



O intermediário **I2** (19,5 g, 74 % de pureza) foi dissolvido em DCM (40 ml) e ácido trifluoroacético (20 ml, TFA). A solução foi agitada a 25 °C durante 14 h antes de 40 ml de TFA adicionais terem sido adicionados e a solução continuou-se a agitar durante mais 7 h. A mistura de reação foi então concentrada a vácuo, dissolvida em tolueno e concentrada de novo para proporcionar 29,5 g (pureza 55 %) do intermediário **I3**.

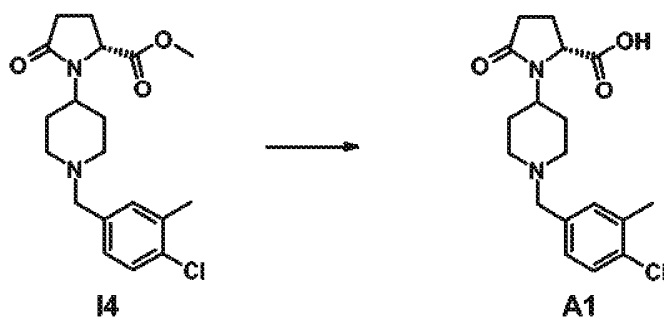
Etapa 4:



O intermediário **I3** (29 g, pureza 55 %) foi dissolvido em DCM (100 ml) e DIPEA (22 ml). TBTU (15 g) foi adicionado e a solução foi agitada durante 30 min. Em seguida, DCM

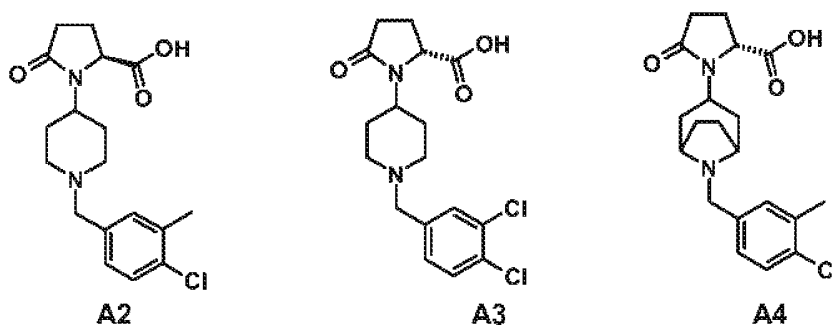
(150 ml), água (100 ml) e solução de NaHCO_3 saturado (100 ml) foram adicionados, a fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída uma vez com DCM (100 ml). A fase orgânica foi seca e concentrada para proporcionar um óleo que foi então dividido em frações via HPLC de fase reversa. As frações contendo o bloco de construção D1 foram concentradas a vácuo, então um pH básico foi ajustado com adição de solução de NaHCO_3 e o produto foi extraído com DCM para proporcionar 8,1 g do intermediário **I4**.

Etapas 5:

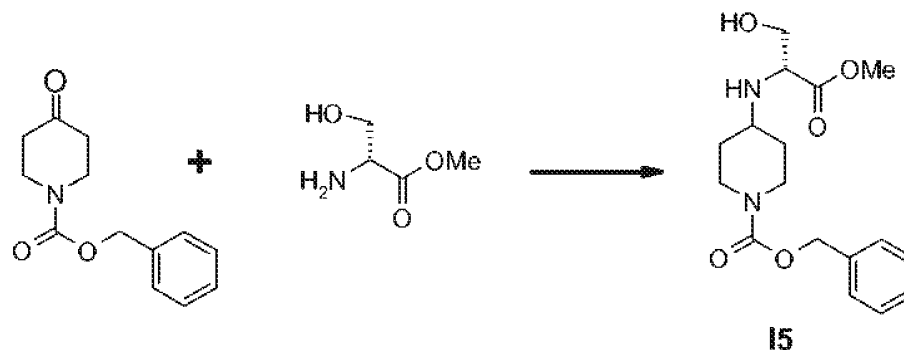


O intermediário **I4** (7 g) foi dissolvido em dioxano (50 ml). A solução de LiOH a 2,5 M (23 ml) e água (20 ml) foram adicionadas e agitadas a 25 °C durante a noite. A solução foi acidificada com HCl aquoso a 4 N e então concentrada a vácuo. O resíduo foi dissolvido em água, acetonitrilo e uma pequena quantidade de dioxano e liofilizado para proporcionar 10,4 g de sólido (71 % de pureza) de bloco de construção **A1**.

Os **blocos de construção** foram sintetizados em analogia ao ácido **A1**:



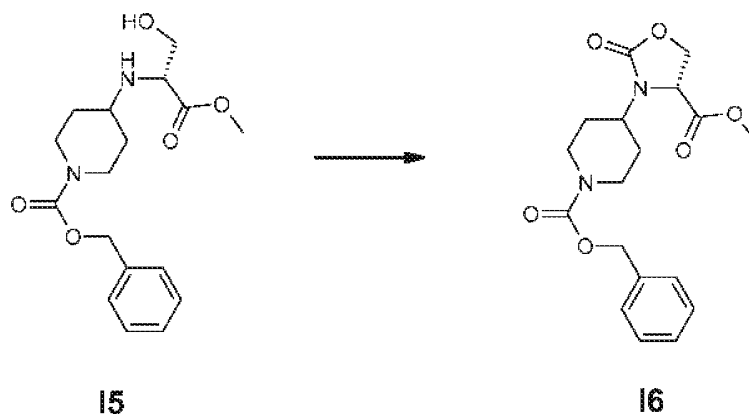
Síntese de bloco de construção A5

Etapa 1:

Ácido acético (5,7 ml,) foi adicionado a uma suspensão agitada de cloridrato de éster metílico do ácido (R)-2-amino-3-hidroxi-propiónico (5,98 g) e éster benzílico do ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico (9,8# g) em DCM (382 ml), e as condições mantidas durante 70 min. À solução resultante foi então adicionado triacetoxiborohidreto de sódio (28,51 g) numa porção, e a suspensão resultante agitada durante a noite. A mistura de reação foi então neutralizada com uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 , a fase orgânica concentrada sob pressão reduzida até 80 ml, basificada (pH 8,5) com uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 e Na_2CO_3 sólido, MeOH (20 ml) foi adicionado e as fases separadas, a fase aquosa extraída duas vezes com uma mistura 3:1 de DCM: MeOH, as camadas orgânicas combinadas secas em Na_2SO_4 e evaporadas até a secura para propiciar o produto. O **15** bruto (17,58 g) foi usado na seguinte etapa sem qualquer purificação adicional.

HPLC (R_t) = 2,48 min (método L)

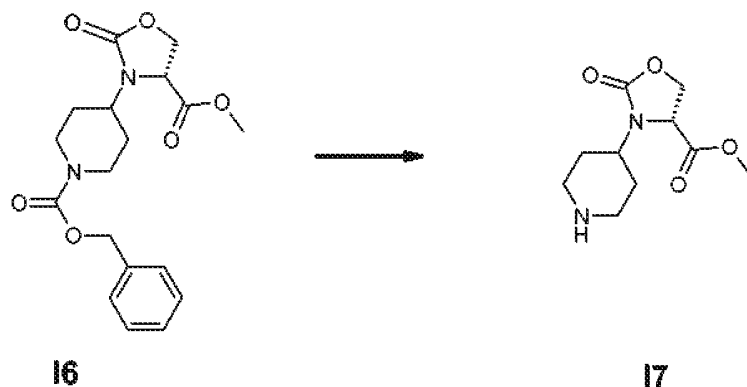
Etapa 2:



O intermediário **15** (8 g, 35 ° de conteúdo) foi dissolvido em THF (250 ml), então trietilamina (3,48 ml), 4-dimetilamino piridina (100 mg) e 1,1' carbonildiimidazol (5,40 g) foram adicionados em sequência e toda a mistura agitada e submetida a refluxo sob uma atmosfera de azoto durante 48 h. O solvente e os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi absorvido em EtOAc (150 ml), lavado com água (3 x 100 ml), 10 ° de ácido cítrico (100 ml) e salmoura (100 ml). A fase orgânica foi seca em Na₂SO₄, filtrada e evaporada até a secura para propiciar o produto (#, # g). Este foi purificado duas vezes (cartucho de sílica gel de 50 g Isoluto®, eluindo na primeira purificação com EtOAc/n-hexano 80/20 e com 100 ° de EtOAc em a segunda purificação); o composto do título (1,27 g).

HPLC (R_t) = 3,1# min (método G)

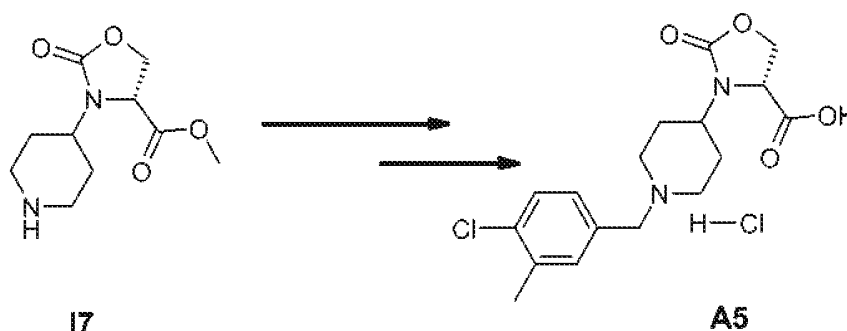
Etapa 3:



Uma suspensão de Pd a 10 %/C (380 mg) em MeOH aq. a 50 °C (4 ml) foi adicionada a uma solução agitada do intermediário I# (3,79 g) em MeOH (28 ml). A mistura foi então agitada sob uma pressão positiva de hidrogênio 14 h. A mistura de reação foi então filtrada em Celite®, o bolo lavado com MeOH (4 x 10 ml) e o filtrado evaporado até a secar sob pressão reduzida para propiciar a amina livre desejada (2,2 g).

HPLC (R_t) = 0,51 min (método L)

Etapas 4 + 5:



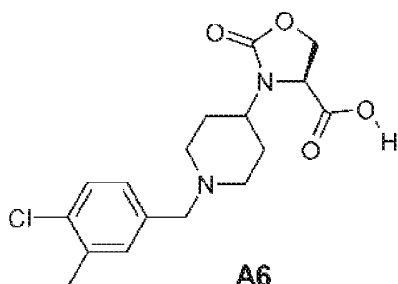
O intermediário **I7** (1,01 g) foi suspenso em acetonitrilo seco (17,8 ml) numa atmosfera de azoto; 4-bromometil-1-cloro-2-metil-benzeno (1,4# g) e K_2CO_3 (1,22 g) foram adicionados em sequência e tudo agitado durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida, o resíduo foi absorvido em EtOAc (50 ml), lavado com água (1 x 30 ml), as camadas separadas, a camada aquosa extraída com EtOAc (1x 50 ml) e uma mistura 3:1 de DCM:MeOH (50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 , filtradas e evaporadas até a secar. O resíduo foi absorvido em DCM e carregado num cartucho de 10 g SCX eluindo com DCM (50 ml), MeOH (50 ml), então amônia (50 ml de uma solução de MeOH a 0,5 M). A evaporação sob pressão reduzida do MeOH e frações de amônia metanólica propiciou o produto (895 mg) sob vácuo, como uma mistura dos ésteres metílico e benzílico (4,5:1 por LC-MS).

A mistura de ésteres (895 mg) foi suspensa em THF (10

ml) e MeOH (2 ml) foi então adicionado; a solução foi arrefecida com gelo, LiOH·H₂O (155 mg) e água (10 ml) foram adicionados sequencialmente. A reação foi deixada a aquecer até a temperatura ambiente e a solução resultante agitada durante 70 min. A mistura de reação foi diluída com dietil éter (10 ml), as fases separadas; a fase aquosa foi então acidificada até o pH 4 por meio de adição gota a gota de HCl a # N e seca por congelamento durante a noite para propiciar o ácido carboxílico-sal cloridrato. O resíduo foi suspenso numa mistura 4:1 de DCM : iPrOH, agitado à temperatura ambiente durante 10 min, então filtrado em algodão, o solvente evaporado até a secura sob pressão reduzida para propiciar o produto (844 mg).

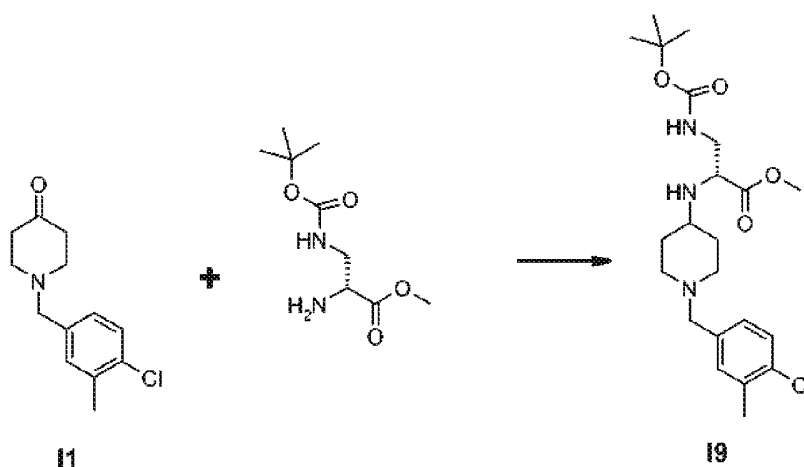
HPLC (R_t) = 2,12 min (método H)

Os seguintes **blocos de construção** foram sintetizados em analogia ao ácido **A5**:



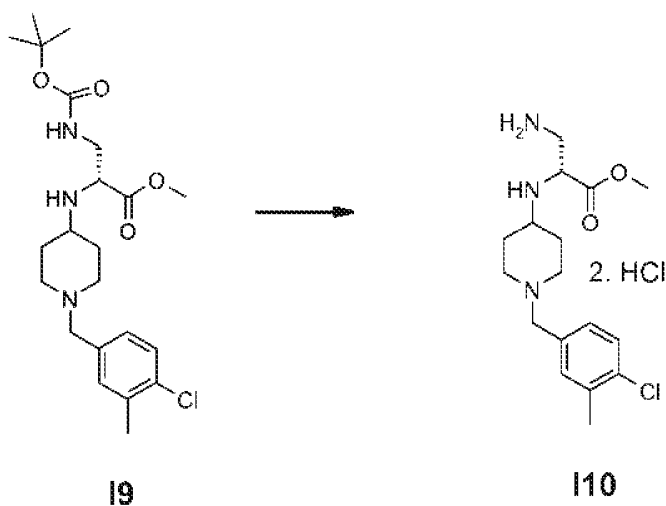
Síntese de bloco de construção A7

Etapla 1:



A uma suspensão agitada de cloridrato de éster metílico do ácido (R)-2-amino-3-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (5,6 g) e 1-(4-cloro-3-metil-benzil)-piperidin-4-ona (5,13 g) em DCM (200 ml), foi adicionado ácido acético (2,81 ml). Após 70 min triacetoxiborohidreto de sódio (14,5# g) foi adicionado numa porção, e a suspensão resultante agitada durante 48 h. A mistura de reação foi então diluída com uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 (1 x 150 ml), as duas camadas separadas, a camada aquosa extraída com DCM (1 x 200 ml), as camadas orgânicas combinadas secas em Na_2SO_4 e evaporadas até a secura para propiciar o produto. O material bruto foi purificado por meio de cromatografia flash (Biotage® SP1; cartucho de sílica gel #5M; eluição em gradiente: DCM/MeOH/ NH_3 de 98/2/0,2 a 80/20/2 em 12 volumes de coluna) propiciando **I9** (7,6 g). HPLC (R_t) = 10,03 min (método O)

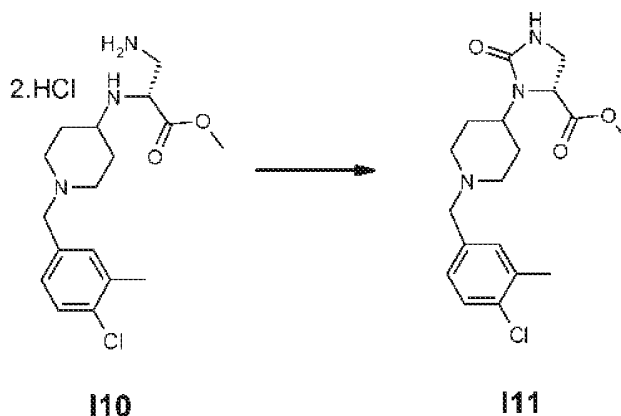
Etapas 2:



A uma solução agitada do intermediário **I9** (7,66 g em dioxano (50 ml), à temperatura ambiente, foi adicionado HCl (39,78 ml de uma solução a 4 N em 1,4-dioxano) gota a gota. MeOH (20 ml) foi então adicionado, e a mistura de reação agitada durante a noite. Os solventes e os voláteis foram removidos sob pressão reduzida, e o resíduo foi triturado

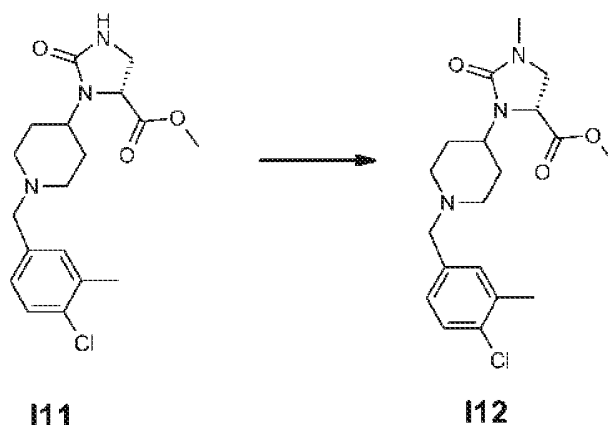
com dietil éter propiciando o produto **I10** (#,1 g). HPLC (R_t) = 1,89 min (método H)

Etapa 3:



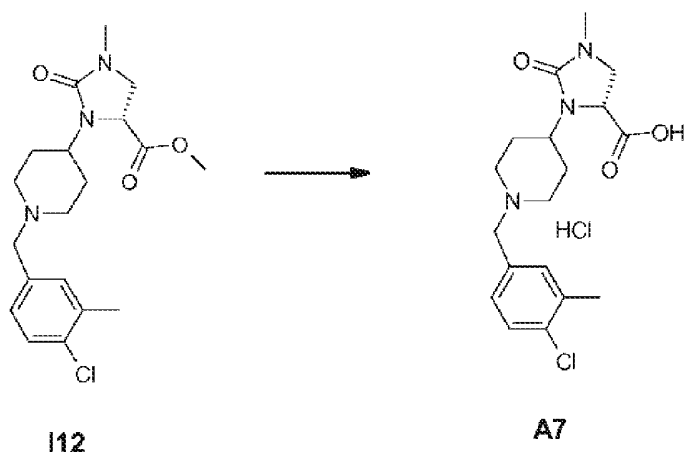
O intermediário **I10** (#,1 g) foi suspenso em THF (300 ml), então trietilamina (12,41 ml), e 1,1'-carbonyldiimidazol (5,99 g) foram adicionados sequencialmente e a reação submetida a refluxo sob uma atmosfera de azoto durante 100 min. A mistura de reação foi deixada que se arrefecesse, filtrada e o filtrado evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna flash (Biotage® SP1; cartucho de sílica gel #5M; eluição em gradiente: DCM/MeOH/NH₃ de 98/2/0,2 a 80/20/2 em 12 volumes de coluna), propiciando um sólido que foi triturado com dietil éter, para dar **I11** (1,85 g) HPLC (R_t) = 8,37 min (método O)

Etapa 4:



Uma solução agitada de potássio *t*-butóxido em THF (7,38 ml, 1 M) a -50 °C sob uma atmosfera de azoto foi adicionada gota a gota a uma solução do intermediário **I11** (1,80 g) em THF seco (45 ml). Após 1 h, uma solução de iodometano (0,40 ml) em THF seco (5ml) foi adicionada gota a gota à suspensão resultante, e a temperatura foi deixada que se elevasse até 0 °C ao longo de 1 h. Após este tempo, iodometano em excesso foi removido sob pressão reduzida à temperatura ambiente, a reação foi extinta com NH₄Cl saturado (aq) (10 ml), os sais foram retirados por filtração e o filtrado diluído com EtOAc (30 ml) e salmoura (15 ml), as camadas separadas, a camada orgânica lavada uma vez mais com salmoura (15 ml), seca em Na₂SO₄ e evaporada até a secura para propiciar um óleo incolor, que foi purificado por meio de cromatografia em coluna flash (Biotage® SP1; cartucho de sílica gel #5M; eluição em gradiente: DCM/MeOH de 98/2 a 80/20 em 15 volumes de coluna), propiciando o produto **I12** (0,00 mg). HPLC (R_t) = 8,92 min (método O)

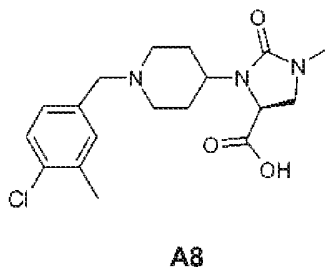
Etapas 5:



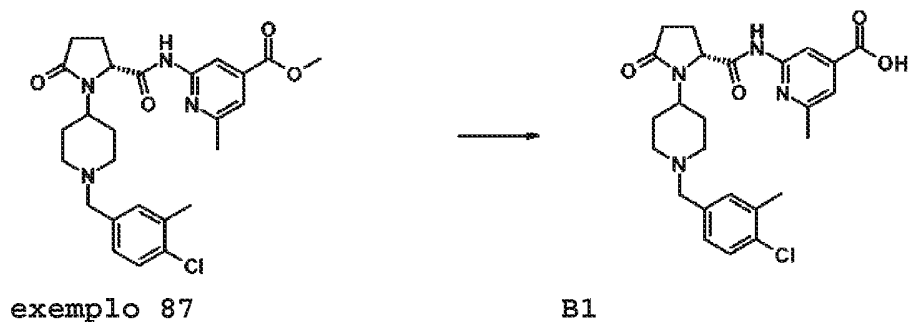
O intermediário **I12** (8,9 g) foi dissolvido em HCl a 4 N (36 ml) e submetido a refluxo durante 1 h. O solvente foi evaporado para propiciar um resíduo oleoso que foi absorvido em acetona e evaporado até a secura para propiciar um sólido branco, que foi triturado com diisopropil éter para propiciar o **bloco de construção A7** (8,79 g.).

HPLC (R_t) = 5,48 min (método O)

O **bloco de construção A8** foi sintetizado em analogia a **A7**:



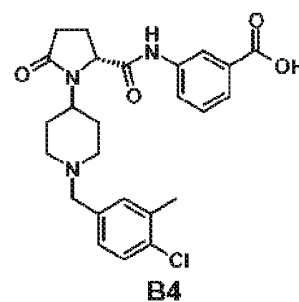
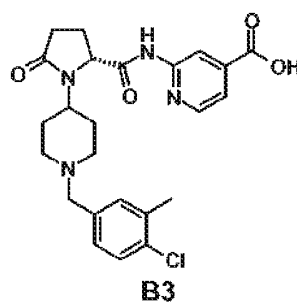
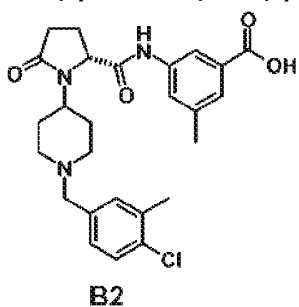
S.2.2. Síntese de blocos de construção com a fórmula B
Síntese de bloco de construção B1

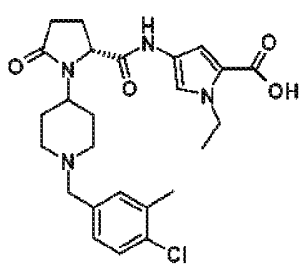


A uma solução agitada de exemplo 87 (350 mg) em dioxano (10 ml) a 25 °C foi adicionado LiOH (aq) (0,7 ml, 2,5 M) e água (2 ml). Após 3 h, a solução de HCl (aq) a 4 N foi adicionada para ajustar o pH até 1-2. A solução foi concentrada a vácuo, e água e acetonitrilo adicionados e a mistura liofilizada dando o **bloco de construção B1**. HPLC: 1,25 min (método D). Este foi usado sem purificação adicional na seguinte etapa.

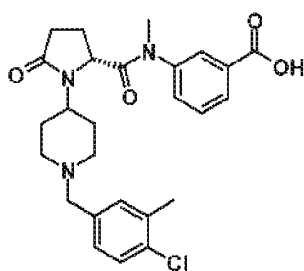
Síntese de blocos de construção B2 - B15

Os **blocos de construção B2-B15** foram sintetizados em analogia ao bloco de construção **B1** dos exemplos 88 - 92 (B2- B6), 110 (B7), 113 (B8), 111 (B9), 112 (B10), 109 (B11), 216 (B12), 215 (B13), 195 (B14), 194 (B15)

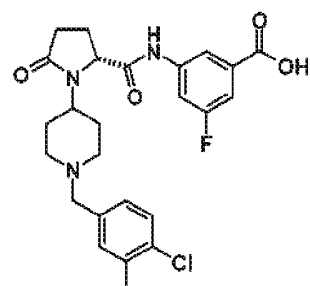




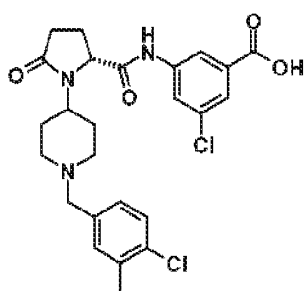
B5



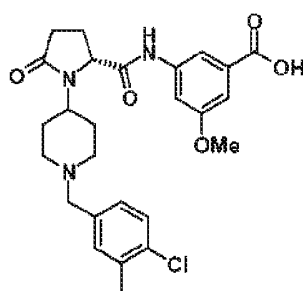
B6



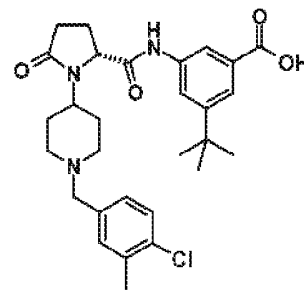
B7



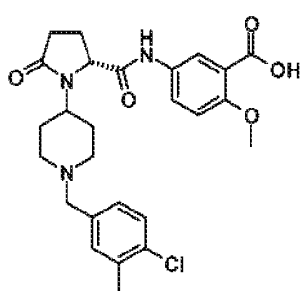
B8



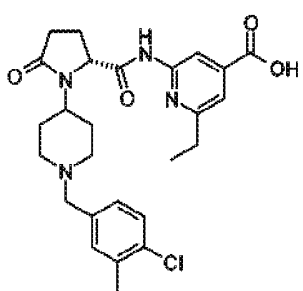
B9



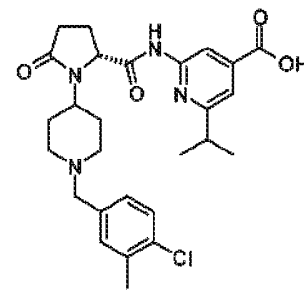
B10



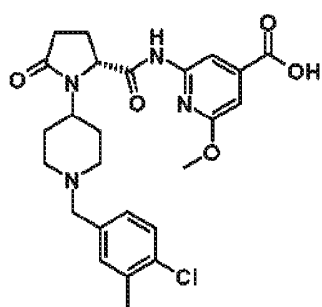
B11



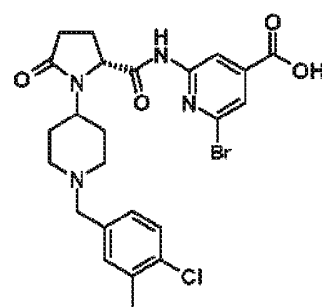
B12



B13

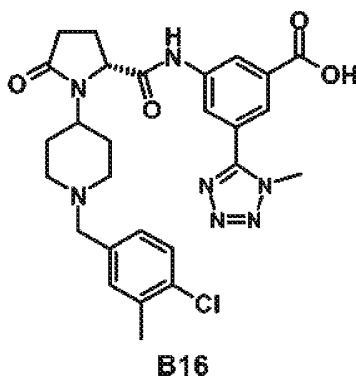


B14



B15

Síntese de bloco de construção B16

**Etapla 1:****3-Bromo-N-metil-5-nitro-benzamida**

A uma solução de ácido 3-bromo-5-nitro-benzoico (2,1 g) em DCM (50 ml) foi adicionado cloreto de oxalilo (1,5 ml). 1 gota de DMF foi adicionada e a reação agitada à temperatura ambiente durante 2 h. A reação foi concentrada a vácuo. Isto foi dissolvido em THF e adicionado gota a gota a uma solução pré-arrefecida a 2 M de metilamina em THF (22 ml) a 0 °C. Isto foi deixado a aquecer até a temperatura ambiente e agitado ainda durante a noite. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado concentrado a vácuo. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com água. A camada orgânica foi separada, seca e concentrada a vácuo para deixar o produto (2,1 g). Rt 1,37 min (método D).

Etapla 2:**5-(3-Bromo-5-nitro-fenil)-1-metil-1 H-tetrazol**

A uma solução de 3-bromo-N-metil-5-nitro-benzamida (0,8 g) em DCM (15 ml) a -15 °C foi adicionado anidrido trifílico (0,8 ml) e a reação agitada durante 30 min. Azida de sódio (220 mg) foi adicionada e a reação deixada a aquecer até a temperatura ambiente e agitada ainda durante a noite. NaHCO₃ (aq) foi adicionado para neutralizar a reação e a mistura extraída em EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca e concentrada a vácuo e o resíduo purificado por meio de cromatografia flash (9:1 a 2:8 de ciclohexano:EtOAc) para dar o composto do título (290 mg). R_f= 0,51 (3:2 de ciclohexano:EtOAc).

Etapa 3:**3-Bromo-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenilamina**

Uma solução de 5-(3-Bromo-5-nitro-fenil)-1-metil-1 H-tetrazol (2,1 g) em EtOAc (100 ml) foi hidrogenada num aparelho H-cube® a 20 °C, pressão ambiente com uma taxa de fluxo de 1 ml/min usando um cartucho de Raney-Ni. Após a conclusão da reação, a mistura foi concentrada a vácuo e triturada com MeOH. O sólido foi filtrado e triturado ainda e seco ao ar para dar o composto do título (290 mg). Rt 1,25 min (método D).

Etapa 4:**[3-Bromo-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida do ácido 1-[1-(4-cloro-3-metil-benzil)-piperidin-4-il]-5-oxo-pirrolidina-2-carboxílico**

A uma solução de ácido 1-[1-(4-cloro-3-metil-benzil)-piperidin-4-il]-5-oxo-pirrolidina-2-carboxílico como sal de DIPEA (2, # g) em DMF (100 ml) foi adicionado DIPEA (2,1 g), e HATU (4 g). 3-Bromo-5-(1-metil-1 H-tetrazol-5-il)-fenilamina (1,4 g) foi adicionada e a reação agitada durante a noite à ta. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado dividido em partições entre água e EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca e concentrada a vácuo e o resíduo purificado por meio de cromatografia flash (gradiente 100:0 a 95:5 de DCM:MeOH) para dar o composto do título (400 mg). $R_f = 0,19$ (95:5 DCM:MeOH).

Etapa 5:**Éster metílico do ácido 3-({1-[1-(4-cloro-3-metil-benzil)-piperidin-4-il]-5-oxo-pirrolidina-2-carbonil}-amino)-5-(1-metil-1 H-tetrazol-5-il)-benzoico**

A uma solução de ácido 1-[1-(4-cloro-3-metil-benzil)-piperidin-4-il]-5-oxo-pirrolidina-2-carboxílico [3-bromo-5-(1-metil-1 H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida (400 mg) em MeOH (20 ml) foram adicionados trietilamina (140 µl), DMF (5 ml), e cloreto de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferrocen]paládio(II) (50 mg) e a reação agitada durante 2 d

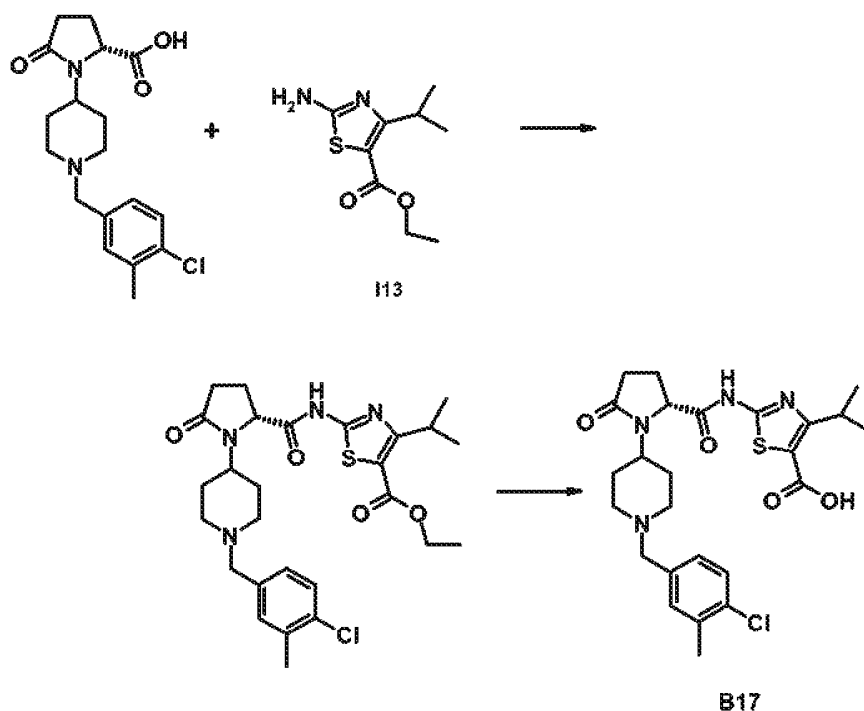
a 80 °C sob uma atmosfera de CO de 3 bar. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado concentrado a vácuo. O resíduo foi dividido em partições entre água e EtOAc e a camada orgânica foi então separada, seca e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia flash (gradiente 10:0 a 95:5 de DCM:MeOH) para dar o composto do título (400 mg). $R_f = 0,37$ (95:5 DCM:MeOH).

Etapas 6:

Ácido 3-({1-[1-(4-cloro-3-metil-benzil)-piperidin-4-il]-5-oxo-pirrolidina-2-carbonil}-amino)-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-benzoico

A uma solução de éster metílico do ácido 3-({1-[1-(4-cloro-3-metil-benzil)-piperidin-4-il]-5-oxo-pirrolidina-2-carbonil}-amino)-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-benzoico (270 mg) em MeOH (10 ml) à temperatura ambiente foi adicionado NaOH (aq) a 4 M (10 ml) e a reação agitada durante a noite. As camadas orgânica e aquosa foram separadas e a camada orgânica concentrada a vácuo. O resíduo foi triturado em tolueno e dietil éter sucessivamente deixando o composto do título (220 mg). $R_t = 0,9$ min (método E).

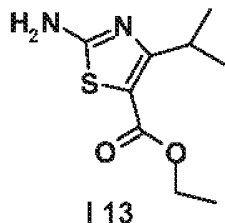
Síntese de bloco de construção B17

**Etapa 1:**

A uma solução agitada de ácido 1-[1-(4-cloro-3-metil-benzil)-piperidin-4-il]-5-oxo-pirrolidina-2-carboxílico (5,6 mg) em DMF (5 ml) à temperatura ambiente foi adicionado DIPEA (1,1 ml) seguido de HATU (1,1 g). Após 45 min, o intermediário I13 (0,34 g) foi adicionado e a reação agitada durante a noite à ta. A solução de salmoura saturada foi adicionada seguido de EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca e concentrada a vácuo e o resíduo purificado por meio de HPLC para dar o produto (557 mg). (R_t 1,56 min, método D)

Etapa 2:

A uma solução agitada do produto da etapa 1 (557 mg) em dioxano (5 ml) foi adicionado hidróxido de lítio (195 mg) dissolvido numa quantidade suficiente de água. Após agitação durante a noite, a reação foi acidificada com HCl (aq) (4 M), então concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por meio de HPLC para propiciar o bloco de construção B17 (155 mg). (R_t 1,34 min, método D).

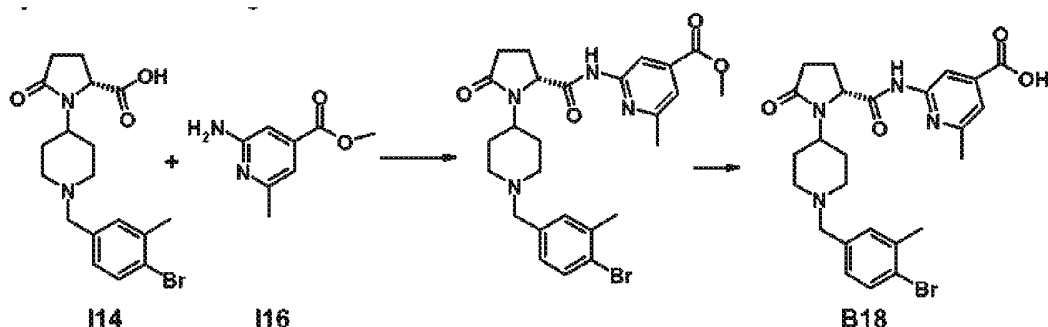
Síntese de I13 para o bloco de construção B17:**Etapa 1:****2-Bromo-4-metil-3-oxopentanoato de etilo**

A uma suspensão de acetato de sódio (1,9 g) em ácido acético glacial (15 ml) foi adicionado éster etílico do ácido 4-metil-3-oxo-pentanoico (2 g) e a mistura de reação arrefecida até 10 °C. Bromo (0,7 ml) foi então adicionado gota a gota. A solução resultante foi deixada a aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante 1 h. A reação foi completada (por meio de TLC) e foi concentrada a vácuo propiciando 3,8 g de produto de etilo bruto que foi usado diretamente na seguinte etapa de síntese.

Etapa 2:**2-Amino-4-isopropiltiazol-5-carboxilato de etilo (I13)**

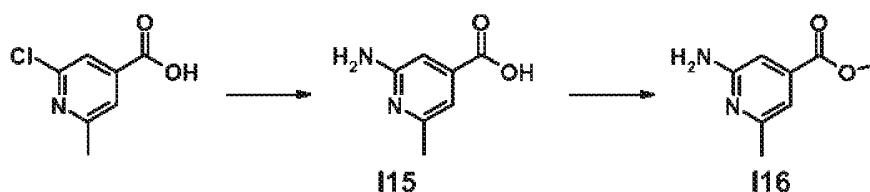
Uma solução de tioureia (1,1 g) em etanol (10 ml) foi levada a refluxo. 2-Bromo-4-metil-3-oxopentanoato de etilo (3,0 g) foi então adicionado e a mistura de reação submetida ainda a refluxo durante 1 h. A reação foi completada (por meio de TLC) e foi concentrada a vácuo. A cromatografia flash (100 % de DCM → 90:10 de DCM:MeOH) propiciou o produto (1,1 g).

Síntese de bloco de construção B18



O intermediário **I14** foi sintetizado de acordo com o procedimento D com saponificação subsequente.

Síntese do intermediário **I16**:



Etapa 1:

Ácido 2-cloro-4-metilnicotínico (9 g), de amônia aq (44 ml), de Cu(II)SO₄ (0,9 g) e de sulfureto de sódio (0,32 g) foram adicionados a um autoclave e aquecidos até 155 °C durante a noite. O produto bruto foi suspenso em água para produzir o produto **I15** (3,8 g). O filtrado foi concentrado e suspenso de novo em água para produzir uns adicionais 1,9 g de produto **I15**.

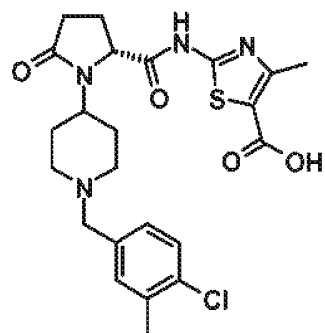
HPLC: R_t = 0,37 min (método D)

Etapa 2:

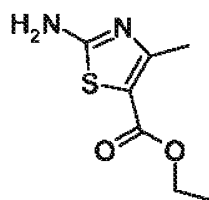
A 50 ml de MeOH foi adicionado gota a gota cloreto de acetila (3 ml) à ta. Após 15 min, o intermediário **I15** (2,3 g) foi adicionado e a mistura foi agitada durante a noite a 50 °C. Após concentrar a solução, o resíduo resultante foi suspenso em acetona e então filtrado e seco a 50 °C a vácuo, para produzir o produto **I16** (4,1 g).

HPLC: R_t = 0,91 min (método D)

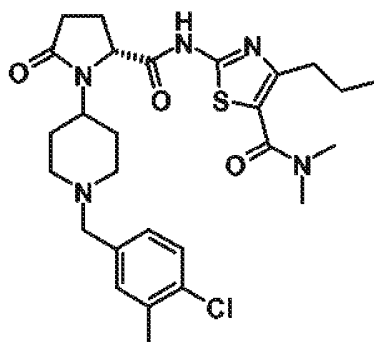
Síntese de bloco de construção B19

**B19**

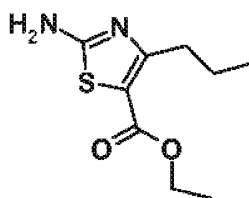
B19 foi sintetizado em analogia a **B17**. A síntese de **I13a** para o bloco de construção **B19** foi análoga a essa para **I13**.

**I13a**

Síntese de bloco de construção **B20**

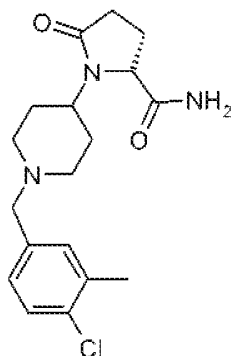
**B20**

B20 foi sintetizado em analogia a **B17**. A síntese de **I13b** para o bloco de construção **B20** foi análoga a essa para **I13**.

**I13b**

S.2.3. Síntese de blocos de construção com a fórmula C

Síntese de bloco de construção **C1**

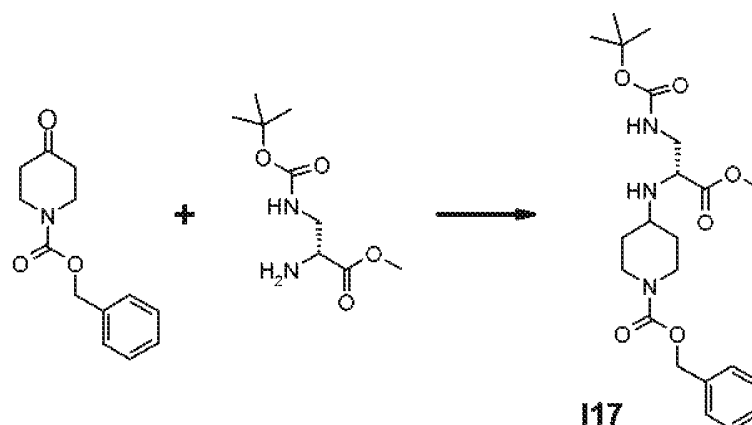


O **bloco de construção A1**, como o seu sal de N,N-diisopropiletilamina (5,6 mg), foi suspenso em DMF seco (7 ml) sob atmosfera inerte e TBTU (83 mg) foi adicionado, seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,53 ml). Após agitação durante 1 h à temperatura ambiente, hexametildisilazano (0,44 ml) foi adicionado e a mistura foi agitada durante # h. Porções adicionais de TBTU (334 mg) e hexametildisilazano (0,22 ml) foram adicionadas e a reação foi agitada durante mais 18 h. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo dividido em partições entre solução aquosa saturada de NaHCO₃ e EtOAc. As camadas foram separadas e a fase aquosa extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sob Na₂SO₄, filtrados e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O extrato bruto foi purificado por meio de cromatografia flash (cartucho de sílica gel de 20 g Isolute®; eluente: DCM/MeOH/NH₄OH 95/5/0,5) propiciando o composto do título. (295 mg). UPLC (R_t) = 1,24 min (método M)

S.2.4. Síntese de blocos de construção com a fórmula D

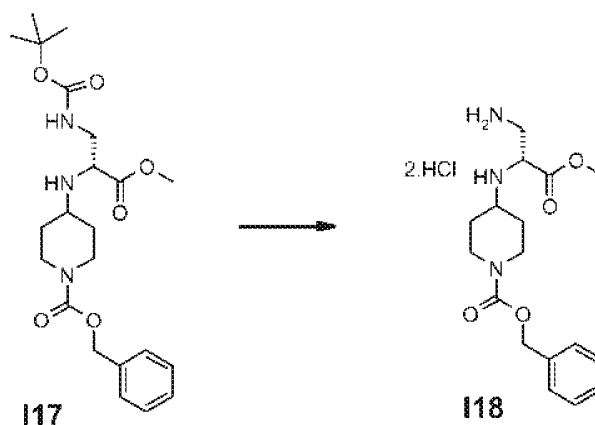
Síntese de bloco de construção D1

Etapa 1:



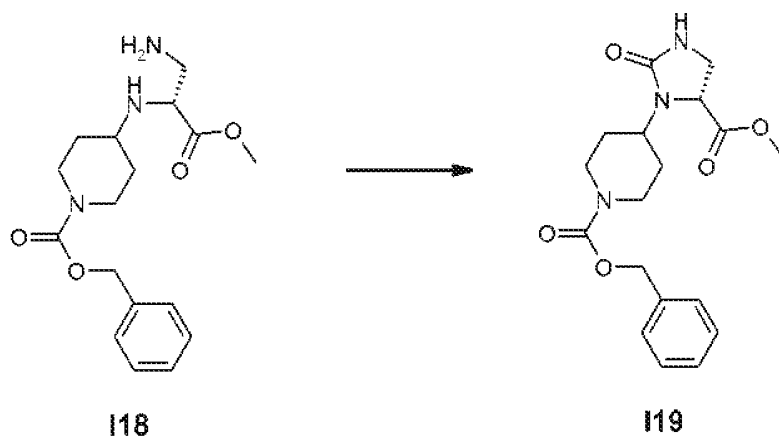
O intermediário **I17** foi preparado partindo de cloridrato de éster metílico do ácido (R)-2-amino-3-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (18,88 g) e éster fenílico do ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico (12,87 g), seguindo os procedimentos descritos para a síntese de I9. Produto obtido 19,58 g (conteúdo 78 %). HPLC (R_t) = 3,28 min (método Q)

Etapas 2:



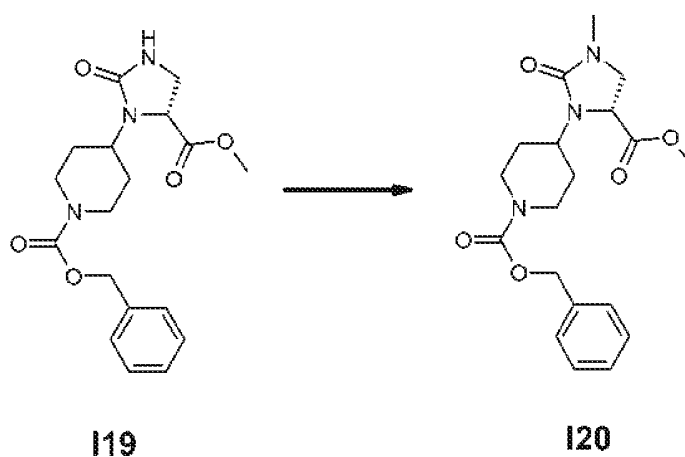
O intermediário **I18** foi preparado partindo de **I17** (19,5 g, conteúdo 78 %) e seguindo os procedimentos descritos para a síntese de **I10**. Produto obtido 12,58 g (conteúdo 75 %). HPLC (R_t) = 1,98 min (método H)

Etapas 3:



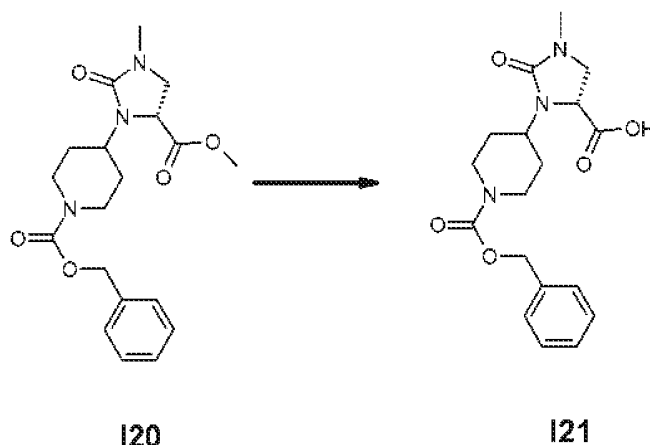
O intermediário **I19** foi preparado partindo de **I18** 12,5ô g (conteúdo 75 °) e seguindo os procedimentos descritos para a síntese de **I11**. Produto obtido = 2,9ô g. HPLC (R_t) = 2,79 min (método H)

Etapas 4:



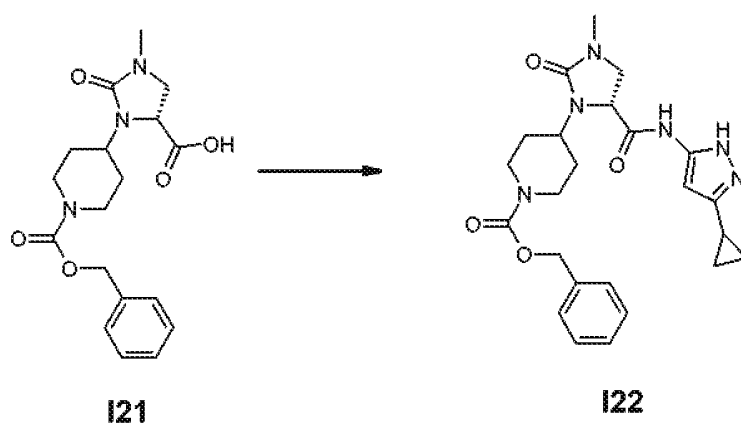
O intermediário **I20** foi preparado partindo de **I19** (2,7ô g) e seguindo os procedimentos descritos para a síntese de **I12**. Produto obtido = 2,45 g (conteúdo 85 °) usado na seguinte etapa sem qualquer purificação adicional. HPLC (R_t) = 3,ôô min (método H)

Etapas 5:



A uma solução arrefecida com gelo do intermediário **I20** (2,46 g, conteúdo 85 %) em THF (8 ml) e água (16 ml) foi adicionado monohidrato de hidróxido de lítio (0,8 g, 13,36 mmol). A temperatura foi deixada que se elevasse até 25 °C e a solução resultante agitada até o desaparecimento completo do material de partida (3 h). O solvente orgânico foi evaporado sob pressão reduzida, o resíduo aquoso diluído com água (16 ml), acidificado até o pH 2,5 com HCl a 4 N. EtOAc (56 ml) foi adicionado, as fases separadas, a camada orgânica lavada com salmoura (26 ml), seca em Na₂SO₄ e evaporada até a secura. O resíduo foi triturado com uma mistura 1/1 de n-hexano/Et₂O, o sólido seco a 46 °C sob vácuo para propiciar **I21** (1,96 g). HPLC (R_t) = 2,5 min (método H)

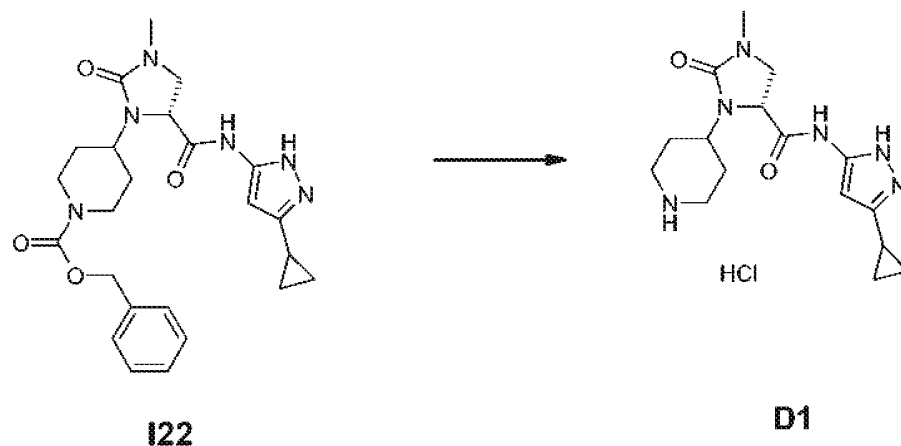
Etapas 6:



O intermediário **I21** (1,86 g) foi dissolvido em DMF

seco (15 ml), e a solução resultante agitada numa atmosfera de azoto. HATU (2,4# g) e DIPEA (3,22 ml) foram adicionados sequencialmente e tudo agitado à temperatura ambiente durante 30 min. 3-ciclopropil-1-metil-1 H-pirazol-5-amina (1,02 g) foi então adicionada numa porção e a mistura de reação aquecida a 40 °C durante a noite. Extra HATU (2,27 g) e 3-ciclopropil-1- metil-1 H-pirazol-5-amina (0,8 g) foram então adicionados, e o aquecimento mantido durante 8 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, o resíduo resultante diluído com água (40 ml) e EtOAc (50 ml). As camadas foram separadas e a fase orgânica lavada com HCl a 1 M (3 x 20 ml), Na₂CO₃ aq. a 10 % (2 x 20 ml), água (1 x 20 ml) e salmoura (1 x 25 ml), seca em Na₂SO₄ e evaporada até a secura, propiciando um sólido. O resíduo foi triturado com diisopropil éter, propiciando o produto I22 (1,70 g). HPLC (R_t) = 2,85 min (método H)

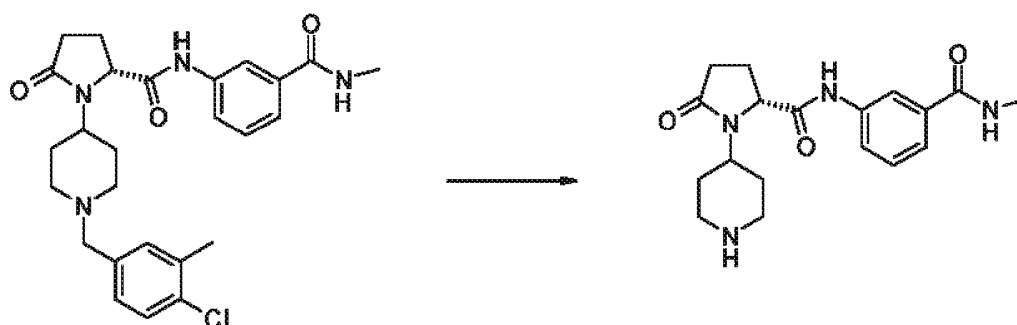
Etapa 7:



Uma suspensão de Pd a 10 %/C (211 mg) em etanol aq. a 80 % (5 ml) foi adicionada a uma solução agitada do intermediário I22 (1,7 g, conteúdo 90 %) em EtOH (30 ml). O conjunto foi então agitado sob uma pressão positiva de hidrogénio. Após 4 h extra catalisador (100 mg) foi adicionado e as condições mantidas durante a noite. A mistura de reação foi então filtrada em Celite®, o bolo cuidadosamente lavado com EtOH (3 x 10 ml) e o filtrado

evaporado até a secura sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido numa mistura 8/2 de EtOAc/MeOH (30 ml) e tratado com HCl (# ml de uma solução a 4 N em 1,4 dioxano) para formar o correspondente sal cloridrato. O solvente foi evaporado até a secura e o resíduo triturado com MTBE, o sólido filtrado e seco a 40 °C sob vácuo para propiciar o **bloco de construção D1** (1,20 g). HPLC (R_t) = 1,80 min (método H)

Síntese de bloco de construção D2

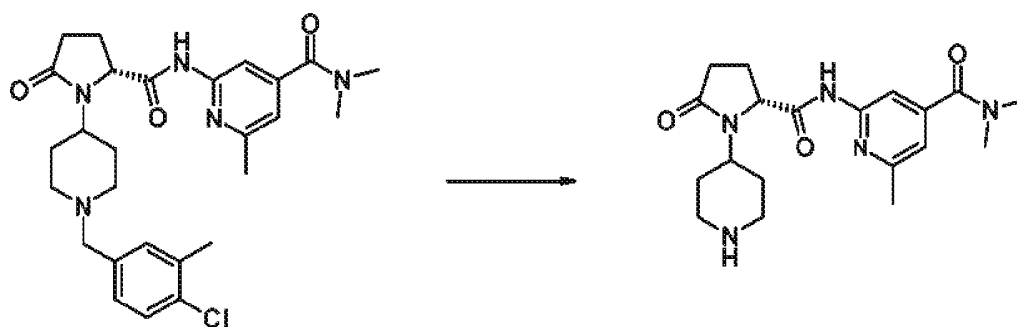


exemplo 35

D2

O exemplo 35 (1,0 g) foi dissolvido em MeOH (20 ml), e Pd/C foi adicionado e a mistura foi hidrogenada a 50 °C e 50 psi durante 12 h. Após este período, mais Pd/C foi adicionado e a mistura foi hidrogenada de novo a 50 °C e 50 psi durante 7 h. A solução foi então filtrada e concentrada a vácuo para dar 0,2 g de **bloco de construção D2** que foi usado sem purificação adicional. HPLC: 0,98 min (método D)

Síntese de bloco de construção D3



exemplo 135

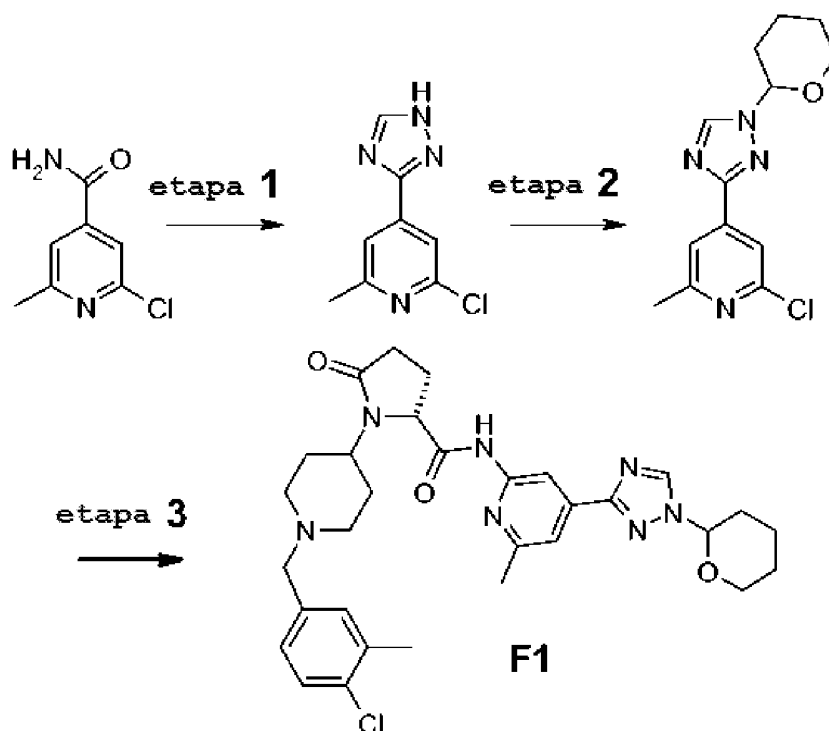
D3

O bloco de construção D3 foi preparado em analogia ao bloco de construção D2 partindo do exemplo 135. **S.2.5 Síntese do intermediário I12.2 (Bloco de construção para o procedimento E)**

Veja-se a síntese de bloco de construção A6, etapa 4.

S.2.6. Síntese de blocos de construção com a fórmula F

Síntese do bloco de construção F1



Etapa 1:

2-Cloro-4-metil-isonicotinamida (1,23 g) e N,N-dimetilformamida dimetil acetal (1,05 ml) foram dissolvidos em DMF seco (4 ml) sob atmosfera inerte e a solução resultante foi aquecida até 90 °C e agitada durante 1 h. A mistura de reação foi arrefecida até a temperatura ambiente e uma solução de acetato de hidrazina (3,32 g) em ácido acético (8 ml) foi adicionada gota a gota. A mistura foi aquecida até 90 °C e agitada durante 1 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo dividido em

partições entre solução aquosa saturada de NaHCO_3 e EtOAc. A fase orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca sob Na_2SO_4 , filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por meio de cromatografia em coluna flash (10 g Isolute® cartucho de sílica gel; eluição em gradiente: hexano/EtOAc de 1/1 a 3/7) propiciando 2-Cloro-#-metil-4-(1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina (0,92 g). CG (R_t) = 13,21 min (método = 3A)

Etapa 2:

2-Cloro-#-metil-4-(1 H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina (120 mg) e 3,4-dihidro-2H-pirano (84 ml) foram suspensos em DCM seco (3,5 ml) sob atmosfera inerte e p-toluenossulfonato de piridínio (15,5 mg) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 18 h. A solução foi diluída com DCM, lavada com água e salmoura, seca sob Na_2SO_4 , filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por meio de cromatografia em coluna flash (10 g Isolute® cartucho de sílica gel; eluente: hexano/EtOAc 3/7) propiciando o produto (155 mg). UPLC (R_t) = 1,51 min (método M)

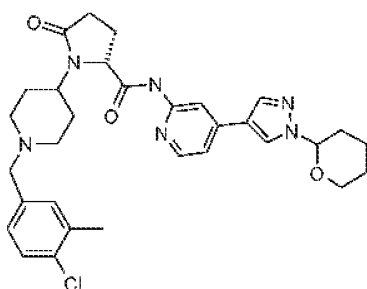
Etapa 3:

2-Cloro-#-metil-4-[1-(tetrahydro-piran-2-il)-1 H-[1,2,4]triazol-3-il]-piridina (33,0 mg, 0,12 mmol) e o bloco de construção Cl foram dissolvidos em dioxano seco (1,2 ml) sob atmosfera inerte e acetato de paládio(II) (2,12 mg), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (10,9 mg) e carbonato de cério (81,0 mg) foram adicionados subsequentemente. A mistura foi aquecida até 100 °C e agitada durante 18 h. Após arrefecimento até a temperatura ambiente a mistura de reação foi diluída com DCM, lavada com água e salmoura, seca sob Na_2SO_4 , filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por meio de cromatografia em coluna flash (cartucho de sílica gel de 10 g Isolute®; eluição em

gradiente: DCM/MeOH de 97/3 a 95/5) propiciando o **bloco de construção F1** (76 mg). UPLC (R_t) = 1,75 min (método M)

Sínteses dos blocos de construção F2 e F3

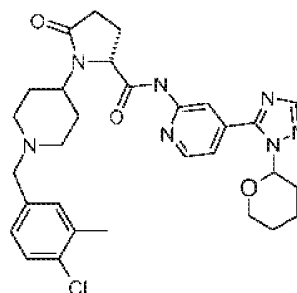
Os **blocos de construção F2 e F3** foram preparados em analogia ao **bloco de construção F1**



F2

UPLC (R_t) = 1,69 min

método M



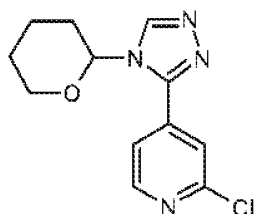
F3

UPLC (R_t) = 3,10 min

método M

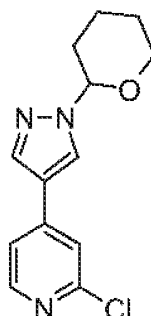
As cloropiridinas foram preparadas como se segue:

2-Cloro-4-[4-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piridina



2-Cloro-4-[4-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piridina foi preparado em analogia a 2-Cloro-#-metil-4-[1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piridina. UPLC (R_t) = 1,8 min (método M)

2-Cloro-4-[1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]-piridina

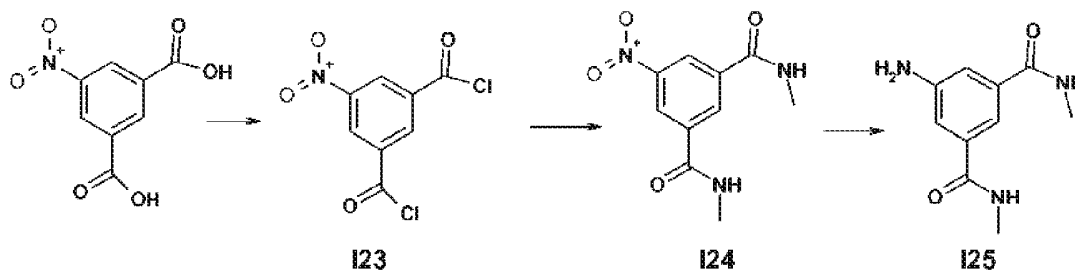


4-Bromo-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-pirazol ($\hat{o}$. 73 g) e ácido 2-cloropiridina-4-borónico ($\hat{o}$,2 $\hat{o}$ g) foram dissolvidos em DMF seco (2 ml) sob atmosfera inerte e 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodiclouro paládio(II) (1 $\hat{o}$ 2 mg) foi adicionado seguido de carbonato de césio ($\hat{o}$,84 g). A mistura foi aquecida até 8 $\hat{o}$ °C e agitada durante 2 h. Após arrefecimento até a temperatura ambiente a mistura de reação foi diluída com DCM e os sais inorgânicos retirados por filtração. O filtrado foi lavado com água e salmoura, seco sob Na₂SO₄, filtrado e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por meio de cromatografia flash (cartucho de sílica gel de 2 $\hat{o}$ g Isolute®; eluição em gradiente: hexano/EtOAc de 1 $\hat{o}$ / $\hat{o}$ a 8,5/1,5) propiciando o composto do título (144 mg). UPLC (R_t) = 1,39 min (método M)

S.3 Síntese de parceiros de reação para os procedimentos A - F

S.3.1. Síntese de aminas primária ou secundária para os procedimentos A e B

Síntese de (I25) para o exemplo 7



Etapas 1:

A uma mistura agitada de ácido 5-nitroisoftálico (20,0 g) em DCM foi adicionado cloreto de oxalilo (3# ml, 2 M em DCM), seguido de DMF (0,5 ml). A mistura foi agitada durante 2 h à temperatura ambiente, antes dos voláteis terem sido removidos a vácuo. O resíduo foi suspenso em seco tolueno e concentrado de novo para produzir **I23** bruto (10 g), que foi usado sem purificação adicional na seguinte etapa.

Etapa 2:

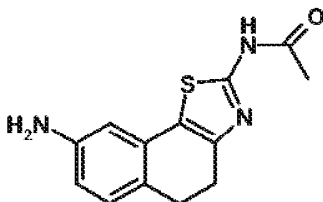
I23 (10 g) foi dissolvido em THF (20 ml) e adicionado gota a gota a uma solução de metilamina (40 ml, 2 M em THF) em THF (80 ml) sob agitação a -20 °C. Após 20 min, a mistura foi filtrada, e o filtrado concentrado a vácuo. O resíduo foi triturado com dietiléter para formar um sólido que foi retirado por filtração e seco para produzir intermediário **I24** (3,53 g)

Etapa 3:

Uma solução do intermediário **I24** (0,52 g) em MeOH (30 ml) foi tratada com hidrogênio (50 psi) na presença de Raney-Níquel (90 mg) à temperatura ambiente durante 14 h. A mistura foi então filtrada e concentrada a vácuo para propiciar **I25**. O composto foi usado sem purificação adicional na seguinte etapa.

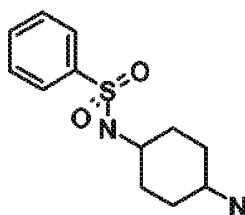
HPLC (R_t) = 0,33 min (método D)

Síntese de N-(8-amino-4,5-dihidronafto[2,1-d]tiazol-2-il)acetamida para o exemplo 10



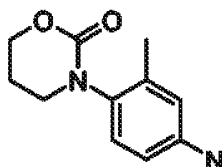
Este intermediário foi sintetizado de acordo com o documento WO2006/04279.

Síntese de N-(4-Amino-ciclohexil)-benzenossulfonamida para o exemplo 29



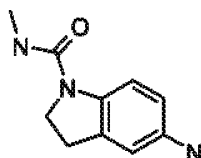
Este intermediário foi sintetizado de modo análogo ao documento WO2019#295.

Síntese de 3-(4-Amino-2-metil-fenil)-[1,3]oxazinan-2-ona para o exemplo 30



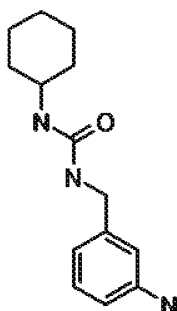
Este intermediário foi sintetizado de modo análogo ao documento WO2011#29.

Síntese de metilamida do ácido 5-amino-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico para o exemplo 37



Este intermediário foi sintetizado de modo análogo ao documento WO2013#8.

Síntese de 1-(3-Amino-benzil)-3-ciclohexil-ureia para o exemplo 39



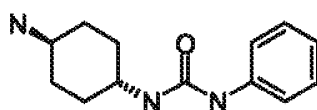
Etapa 1: 1-Ciclohexil-3-(3-nitro-benzil)-ureia

3-Nitro-benzil-amina (5 g) foi suspensa em THF (130 ml) e isocianato de ciclohexilo (7 ml) foi adicionado gota a gota a 25 °C. Após agitação durante 2 h o precipitado resultante foi retirado por filtração, lavado com dietil éter e tratado com NH₄OH aquoso a 5 %. Após filtrar e secar o composto do título foi isolado (4,5 g, FP 1#8-1#9 °C)

Etapa 2: 1-(3-Amino-benzil)-3-ciclohexil-ureia

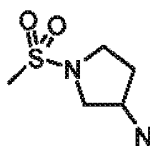
1-Ciclohexil-3-(3-nitro-benzil)-ureia (4 g) foi suspensa em etanol (70 ml) e níquel de Raney (2 g) foi adicionado. Sob agitação solução de hidrazina aquosa (2,5 ml, 80 %) foi adicionada. DMF foi adicionado (50 ml) e a mistura de reação foi agitada durante 2 h adicionais e filtrada. A solução foi evaporada i.v. propiciando o composto do título (3 g, R_f = 0,43 DCM/etanol 19:1).

Síntese de trans-1-(4-Amino-ciclohexil)-3-fenil-ureia para o exemplo 44



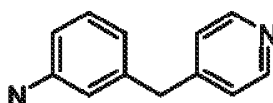
Este intermediário foi sintetizado de modo análogo ao documento WO2005095339.

Síntese de 1-Metanossulfonil-pirrolidin-3-ilamina para o exemplo 53



Este intermediário foi sintetizado de modo análogo ao documento WO200511825#.

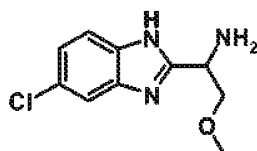
Síntese de 3-Piridin-4-ilmetil-fenilamina para o exemplo 66



Este intermediário foi sintetizado de modo análogo ao

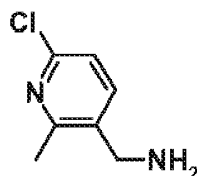
documento WO20040954#.

Síntese de 1-(5-Cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2-metoxi-etilamina para o exemplo 67



Este intermediário foi sintetizado de modo análogo ao documento WO200405784.

Síntese de C-(6-Cloro-2-metil-piridin-3-il)-metilamina para o exemplo 70



Etapa 1:

2-Metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carbonitrilo

Uma solução de (E)-3-amino-but-2-enonitrilo (100 g) e éster metílico do ácido propinoico em DMF (200 ml) foi agitado a 25 °C durante 2h e submetido a refluxo durante 1 h adicional. Dowtherm (100 ml) foi adicionado e a temperatura foi elevada até 230 °C. DMF e MeOH foram retirados por destilação. A mistura de reação foi arrefecida, EtOAc (200 ml) foi adicionado e os cristais resultantes foram retirados por filtração e lavados com EtOAc e éter propiciando o composto do título (44,8 g, FP>250 °C).

Etapa 2:

6-Cloro-2-metil-nicotinonitrilo

Uma mistura de 2-Metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carbonitrilo (44 g) e POCl₃ (250 ml) foi submetido a refluxo durante 3 h. A mistura de reação foi seca a vácuo e gelo seguido de amônia aquosa conc. (300 ml) foi adicionado. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. A

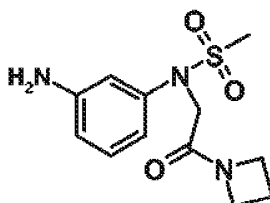
camada orgânica foi separada, seca e concentrada a vácuo propiciando o composto do título (23,5 g, BP (18 mbar) 119-120 °C).

Etapas 3:

C-(6-Cloro-2-metil-piridin-3-il)-metilamina

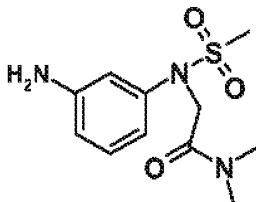
A uma solução de 6-Cloro-2-metil-nicotinonitrilo (# g) em THF (120 ml) a 25 °C foi adicionado NaBH₄ (3 g) seguido da adição gota a gota de eterato de BF₃ (# ml). A mistura de reação foi agitada durante 3 h. MeOH (100 ml) e HCl a 2 N (100 ml) foram adicionados e submetidos a refluxo durante 1 h. O solvente orgânico foi removido a vácuo e NaOH conc. (40 ml) foi adicionado seguido de extração com dietil éter. A camada orgânica foi separada, seca e concentrada a vácuo seguido de filtração em sílica gel (EtOAc / MeOH 80:20). O composto do título foi cristalizado a partir de MeOH/HCl (5,5 g)

Síntese de N-(3-aminofenil)-N-(2-(azetidín-1-il)-2-oxoetil)metanossulfonamida para o exemplo 75



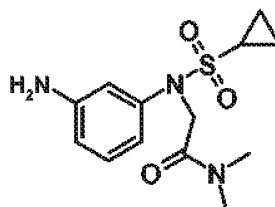
Este intermediário foi sintetizado de modo análogo de acordo com o documento WO2006/114371.

Síntese de N-(3-aminofenil)-metilsulfonamido)-N,N-dimetilacetamida para o exemplo 76



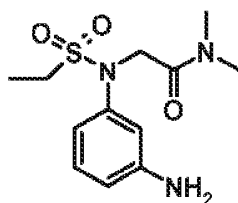
Este intermediário foi sintetizado de modo análogo ao documento WO2006/114371.

Síntese de N-(3-aminofenil)-ciclopropanossulfonamido)-N,N-dimetilacetamida para o exemplo 78



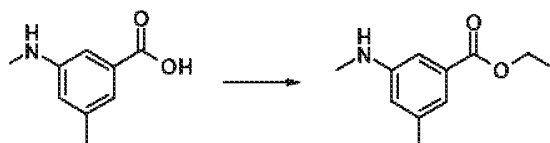
Este intermediário foi sintetizado de modo análogo de acordo com o documento WO2011/14371.

Síntese de 2-[(3-Amino-fenil)-etanossulfonil-amino]-N,N-dimetil-acetamida para o exemplo 79



Este intermediário foi sintetizado de modo análogo ao documento WO2011/14371.

Síntese de 5-amino-3-metilbenzoato de etilo para o exemplo 88



2 g de ácido foram dissolvidos em 22 ml de HCl etanólico e agitados a 60 °C durante 2 dias. A mistura foi então concentrada e usada sem purificação adicional.

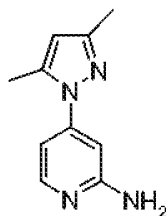
Síntese de 3-metilaminobenzoato de etilo para o exemplo 92



2 g de ácido foram dissolvidos em 22 ml de HCl etanólico e agitados a 60 °C durante 2 dias. A mistura foi

então concentrada e usada sem purificação adicional.

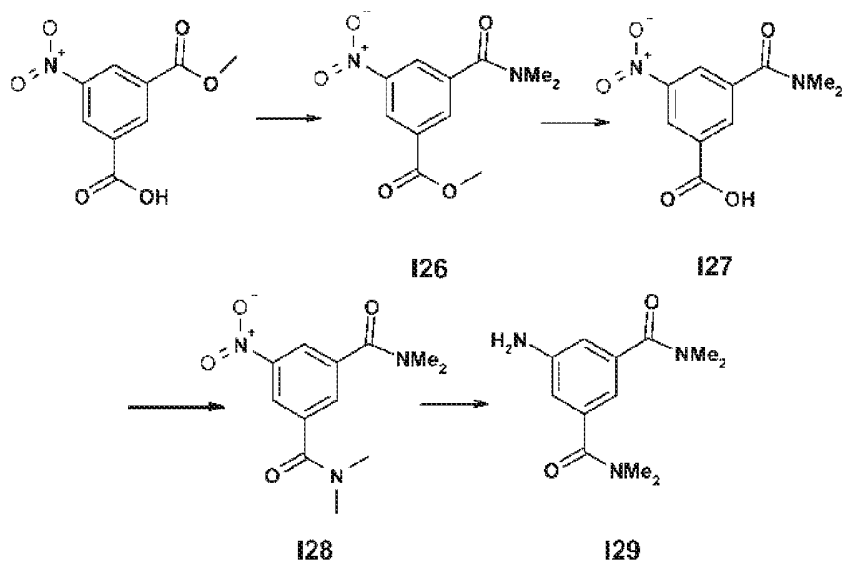
Síntese de 4-(3,5-Dimetil-pirazol-1-il)-piridin-2-ilamina para o exemplo 102



Um recipiente de reação de micro-ondas de 10 ml foi carregado com 4-Cloro-piridinamina (0,5 g) e 3,5-dimetilpirazol (1,12 g); ácido clorídrico (37 %, 0,5 ml) e dioxano foram então adicionados. A mistura de reação foi irradiada num Forno de micro-ondas com os seguintes parâmetros: potência: 150 W; temperatura: 120 °C; tempo: 180 min.

A mistura de reação foi arrefecida à temperatura ambiente e tratada com dietil éter (2 ml) e etanol (1 ml) e sonicada durante 30 min. No final do tratamento a mistura foi arrefecida durante 14 h a 4 °C. Um sólido foi retirado por filtração e lavado com dietil éter e n-hexano para fornecer o produto como o sal cloridrato (450 mg).

Síntese de 5-amino-tetrametilisofalamida (I29) para o exemplo 105

**Etapa 1:**

A uma solução agitada de 5-nitroisofthalato de mono metilo (1,0 g,) e DIPEA (1,43 ml) em DCM (30 ml) e DMF (3 ml) foi adicionado HATU (1,9 g) à ta. Após 10 min, dimetilamina (4,4 ml, solução a 2 M em THF) foi adicionada e a agitação foi continuada durante 12 h. Água e bicarbonato de sódio foram adicionados à mistura de reação e extraídos com DCM. A camada orgânica foi separada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado ainda por meio de MPLC em fase normal (ciclohexano: EtOAc = 80:20 a 30:70) para propiciar o intermediário **I26** (0,91 g) HPLC (R_t) = 1,29 min (método D)

Etapa 2:

Uma mistura de **I26** (2,5 g), MeOH (20 ml) e LiOH (aq) (8 % em peso, 5,9 ml) foi agitada a 50 °C durante 1 h. Os voláteis foram então removidos a vácuo e o resíduo foi acidificado por tratamento com HCl a 2 M (aq). A mistura foi liofilizada, o sólido restante suspenso em água e aquecido até 50 °C. A suspensão resultante foi filtrada, o sólido foi lavado com água e petroléter e seco a vácuo a 50 °C para produzir **I27** (1,5 g) que foi usado sem purificação adicional. HPLC (R_t) = 0,27 min (método E)

Etapa 3:

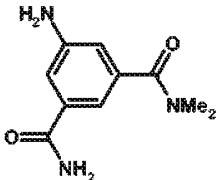
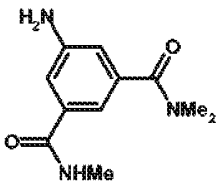
HATU (767 mg) foi adicionado em duas porções a uma mistura de **I27** (466 mg), DCM (5 ml), DMF (2 ml), diisopropilamina (6,8 ml), e HOBt (227 mg) sob agitação à ta. Dimetilamina (2,1 ml, 2 M em THF) foi adicionada e a agitação continuada durante 48 h. Água e bicarbonato de sódio foram então adicionados e a mistura resultante foi extraída com DCM. A camada orgânica foi separada, seca (Na_2SO_4) e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado ainda por meio de HPLC de fase reversa as frações contendo produto foram combinadas os voláteis removidos a vácuo e a mistura aquosa restante extraída com DCM. A camada orgânica foi concentrada para propiciar **128** (71 mg).

Etapla 4:

Uma solução do intermediário **I28** (71 mg) em MeOH (16 ml) foi tratada com hidrogénio na presença de Raney- Níquel (16 mg) à ta. A mistura foi então filtrada e concentrada a vácuo para propiciar o composto do título **I29** (46 mg). O composto foi usado sem purificação adicional na seguinte etapa.

HPLC (R_t) = 6,76 min (método D)

Os parceiros de reação para os exemplos **107** e **106** foram sintetizados de modo análogo como para o exemplo **105**.

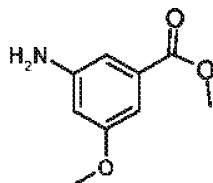
Intermediário para a síntese do exemplo	Estrutura	método de HPLC	R_t [min]
167		D	1,2#
16#		D	1,2#

Síntese de 3-amino-5-(dimetilcarbamoil)benzoato de metilo para o exemplo 108

Uma solução do intermediário **I26** (0,91 g) em MeOH (40 ml) foi tratada com hidrogênio na presença de Raney- Níquel (90 mg) à ta. A mistura foi então filtrada e concentrada a vácuo para propiciar o composto do título (810 mg). O composto foi usado sem purificação adicional na seguinte etapa.

HPLC (R_t) = 0,98 min (método D)

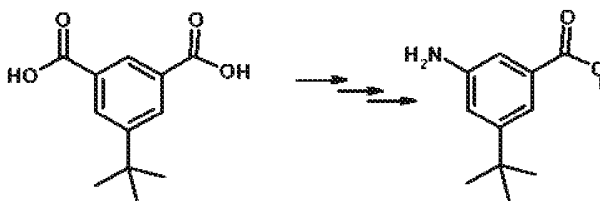
Síntese de 3-amino-5-metoxi benzoato de metilo para a síntese do exemplo 111



A uma suspensão agitada de ácido 3-amino-5-metoxi benzoico (500 mg) numa mistura de DCM (4,0 ml) e MeOH (2,0 ml) a 0 °C foi adicionada uma solução de trimetilsilildiazometano em hexano (3,39 ml, 2 M) gota a gota. Após 15 min, a reação foi concentrada a vácuo. O produto bruto restante foi purificado por meio de HPLC de fase reversa para produzir o sal trifluoroacetato do composto do título (280 mg).

HPLC (R_t) = 1,02 min (método D)

Síntese de 3-amino-5-cloro benzoato de etilo para a síntese do exemplo 112



Etapa 1:

Ácido 5-terc-butilisoftálico (1,3 g) foi dissolvido em MeOH (20 ml). A solução resultante foi arrefecida até 0 °C

e cloreto de tionilo (0,45 ml) foi adicionado gota a gota sob agitação. Após a adição completa, a mistura foi deixada a aquecer até a temperatura ambiente e foi agitada durante 7 h adicionais. A mistura foi então deitada numa solução arrefecida com gelo de bicarbonato de sódio e extraída repetidamente com EtOAc. A fase aquosa foi acidificada com HCl e extraída de novo com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e concentradas a vácuo. O resíduo foi submetido a tratamento final por meio de cromatografia em coluna flash em sílica gel (DCM:MeOH = 20:1) para produzir 5-terc-butylisofthalato de metilo (1,3 g).

Etapa 2:

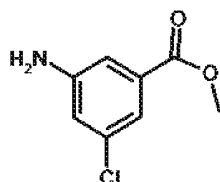
Sob uma atmosfera de argon, 5-terc-butylisofthalato (0,5 g) foi dissolvido em terc-butanol (20 ml). À solução resultante, trietilamina (0,35 ml) e fosforeazidato de difenilo (0,5# ml) foram adicionados subsequentemente. A mistura foi então aquecida até o refluxo durante 12 h, arrefecida até a temperatura ambiente e concentrada a vácuo. O resíduo foi absorvido em EtOAc, e subsequentemente lavado com ácido cítrico aquoso diluído, solução de bicarbonato de sódio saturado e salmoura. A camada orgânica foi concentrada a vácuo e o resíduo foi submetido a tratamento final por meio de cromatografia flash (petrol éter:EtOAc = 3:1) para produzir 3-(terc-butoxicarbonilamino)-5-terc-butylbenzoato de metilo (0, #1 g).

Etapa 3:

3-(terc-Butoxicarbonilamino)-5-terc-butylbenzoato de metilo (0,42 g) foi dissolvido em DCM (5 ml). À solução resultante, TFA (1 ml) foi adicionado, a mistura foi agitada durante 30 min à temperatura ambiente e então concentrada a vácuo. O resíduo foi dissolvido em DCM e extraído com solução de bicarbonato de sódio aquoso. A camada orgânica foi separada, seca em sulfato de sódio e

concentrada a vácuo para produzir 3-amino-5-terc-butilbenzoato de etilo (8,28 g), que foi usado para a síntese do exemplo 112 sem purificação adicional.

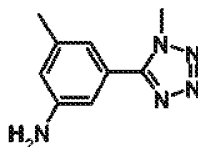
Síntese de 3-amino-5-cloro benzoato de metilo para a síntese do exemplo 113



Uma solução de 3-cloro-5-nitrobenzoato de metilo (388 mg) em THF (58 ml) foi tratada com hidrogénio (3 bar) na presença de Raney-Níquel (18 mg) à ta. A mistura foi então filtrada e concentrada a vácuo para propiciar o composto do título (284 mg). O composto foi usado sem purificação adicional na seguinte etapa.

HPLC (R_t) = 1,3# min (método D)

Síntese de 3-Metil-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenilamina para o exemplo 114



Etapa 1:

Éster etílico do ácido 3-clorocarbonil-5-nitro-benzoico

A uma solução de éster monoetílico do ácido 5-nitroisoftálico (88 g) em DCM (788 ml) a 25 °C foi adicionada solução de cloreto de oxalilo a 2 M em DCM (83 ml), e DMF (5 ml). A reação foi agitada durante 2 h e então concentrada a vácuo. O resíduo foi triturado com tolueno e de novo concentrado a vácuo deixando o composto do título (88 g). R_t = 1,48 min para o éster metílico derivatizado (método D).

Etapa 2:

Éster etílico do ácido N-metil-5-nitro-isoftalâmico

A uma solução de metilamina a 2 M em THF (25# ml) a -20 °C foi adicionado uma solução pré-arrefecida de éster etílico do ácido 3-clorocarbonil- 5-nitro-benzoico (#0 g) em THF (500 ml) gota a gota. Isto foi agitado durante 20 min e então filtrado. O filtrado foi concentrado a vácuo e o sólido recristalizado a partir de dietil éter para dar o composto do título (22,5 g) como um sólido. Uma solução de cloreto de oxalilo em DCM (#3 ml, 2 M), foi adicionada com DMF (5 ml). A reação foi agitada durante 2 h e então concentrada a vácuo. O resíduo foi triturado com tolueno e de novo concentrado a vácuo deixando o composto do título (#0 g). $R_t = 1,53$ min (método D).

Etapa 3:

Éster etílico do ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-5-nitro-benzoico

A uma solução a 2 M de éster etílico do ácido N-metil-5-nitro-isoftalâmico (10 g) em dicloroetano (200 ml) a -20 °C foi adicionado anidrido trifílico pré-arrefecido (10 ml) gota a gota. Isto foi agitado durante 30 min e então azida de sódio (4,# g) foi adicionada. Isto foi deixado a aquecer até a temperatura ambiente e agitado durante a noite. A reação foi neutralizada com solução (aq) de NaHCO_3 a 5 % e as camadas orgânica e aquosa foram separadas e a camada orgânica seca e concentrada a vácuo. A cromatografia flash (100:0 a 50:50 gradiente de ciclohexano:EtOAc) propiciou o composto do título (#,5 g). $R_t = 1,52$ min (método D).

Etapa 4:

Éster etílico do ácido 3-amino-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-benzoico

Uma solução de éster etílico do ácido 3-(1 -Metil-1 H-tetrazol-5-il)-5-nitro-benzoico (#,5 g) em EtOAc:etanol (1:1,320 ml) foi hidrogenada a 20 °C e 50 psi com Pd a 10 %/C (750 mg). Após a conclusão da reação, a mistura foi filtrada e o filtrado concentrado a vácuo para dar o composto do título (4,2 g). $R_t = 1,21$ min (método D).

Etapa 5:**[3-Amino-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenil]-metanol**

A uma solução de éster etílico do ácido 3-Amino-5-(1-metil-1 H-tetrazol-5-il)-benzoico (250 mg) em THF (5 ml) a 0 °C foi adicionada solução pré-arrefecida a 1 M de LiAlH₄ em THF (2 ml) gota a gota. Isto foi agitado durante 3 h. A mistura de reação foi deitada em gelo-água e extraída em EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca e concentrada a vácuo. A cromatografia flash (100:0 a 95:5 gradiente DCM:MeOH) propiciou o composto do título (70 mg).

$R_f = 0,19$ (DCM:MeOH 95:5).

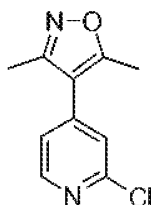
Etapa 6:**3-Metil-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenilamina**

Uma solução de [3-Amino-5-(1-metil-1 H-tetrazol-5-il)-fenil]-metanol (450 mg) em MeOH (20 ml) com umas poucas gotas de HCl conc. (aq) foi hidrogenada num aparelho H-cube a 30 °C, e 10 bar com uma taxa de fluxo de 1 ml/min usando um cartucho de Pd/C. Após a conclusão da reação, a mistura foi concentrada a vácuo e o resíduo basificado com um K₂CO₃ diluído (aq). Isto foi extraído com EtOAc e a camada orgânica foi separada, seca e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia flash (98:2 de DCM:MeOH) para dar o composto do título (320 mg).

$R_f = 0,4\#$ (95:5 de DCM:MeOH)

S3.2 Síntese de cloretos ou brometos aromáticos para o procedimento C

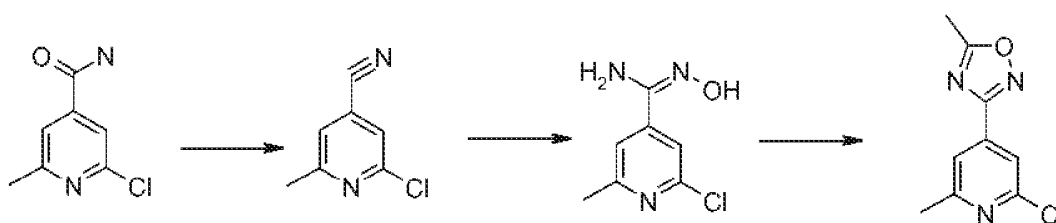
Síntese de 2-Cloro-4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-piridina para o exemplo 187



O composto do título foi preparado a partir de 4-

bromo-3,5-dimetilisoxazol geralmente de acordo com o procedimento de síntese descrito para 2-Cloro-4-[1-(tetrahydro-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]-piridina. UPLC (R_t) = 0,81 min (método N)

Síntese de 2-Cloro-6-metil-4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piridina para o exemplo 188



A uma suspensão de 2-cloro-6-metil-isonicotinamida (0,50 g, 2,93 mmol) em DCM seco (10 ml), piridina seca (0,20 ml) foi adicionada e a mistura foi arrefecida até 0 °C sob atmosfera inerte. Anidrido trifluoroacético (0,45 ml) foi adicionado gota a gota sob agitação, o banho de arrefecimento foi removido e a mistura de reação foi agitada durante 4 h. Após este período outras porções de piridina (0,074 ml) e anidrido trifluoroacético (0,12 ml) foram adicionados e a mistura agitada à temperatura ambiente durante mais 3 h.

A reação foi extinta com solução aquosa de NaHCO_3 , as fases foram separadas e a camada aquosa extraída com DCM. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sob Na_2SO_4 , filtrados e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto bruto foi obtido (0,378 g) e usado na seguinte etapa sem purificação adicional. UPLC (R_t) = 1,05 min (método M)

2-Cloro-6-metil-isonicotinonitrilo (378 mg) foi dissolvido em etanol (4 ml) e cloridrato de hidroxilamina (379 mg) foi adicionado seguido de uma solução de carbonato de sódio (577 mg) em água (8 ml). A mistura de reação é aquecida até 75 °C e agitada durante 18 h. Etanol foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo aquoso extraído

com EtOAc. Os extratos combinados foram lavados com água e salmoura, secos sob Na_2SO_4 , filtrados e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto bruto foi obtido (401 mg) e usado na seguinte etapa sem purificação adicional. UPLC (R_t) = 0,7 min (método M)

2-Cloro-N-hidroximetilisonicotinamida (120 mg) foi suspensa em trimetilortoacetato (3 ml) sob atmosfera inerte e ácido acético (0,3 ml) foi adicionado. A mistura foi aquecida até 100 °C e agitada durante 2 h. Após arrefecimento até a temperatura ambiente o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo dividido em partições entre EtOAc e solução aquosa de NaHCO_3 . A camada orgânica foi separada, lavada com água e salmoura, seca sob Na_2SO_4 , filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por meio de cromatografia em coluna flash (10 g Isolute® cartucho de sílica gel; eluição em gradiente: hexano/EtOAc de 10/0 a 9/1) propiciando o composto do título (107 mg). HPLC (R_t) = 3,17 min (método L).

Síntese de 2,6 dibromo-isonicotinato de metilo para a síntese do exemplo 194

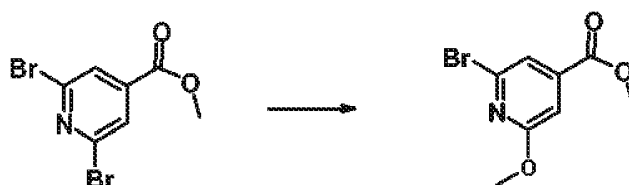


Num balão de fundo redondo de três tubuladuras equipado com um agitador mecânico e saída de gás ácido cirtrazínico sólido (15 g) e oxibrometo de fósforo (45 g) foram minuciosamente misturados e aquecidos até 140 °C durante 12 a 14 h. A mistura resultante foi arrefecida até 0 °C antes de MeOH (100 ml) ter sido adicionado cuidadosamente sob agitação vigorosa. A mistura resultante foi então deitada em uma solução de carbonato de sódio aquoso arrefecida (0 °C) (1 M, 500 ml), antes de

Clorofórmio (500 ml) ter sido adicionado. A mistura bifásica foi filtrada através de um filtro de papel, antes da camada orgânica ter sido separada. Após filtrar através de carvão, a solução foi concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por meio de MPLC (DCM:MeOH = 10:3 a 10:1) para produzir 2,6-dibromo-isonicotinato de metilo (13,7 g).

HPLC (R_t) = 1,2 (método D)

Síntese de 2-bromo-6-metoxiisonicotinato de metilo para o exemplo 195

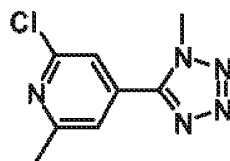


Uma solução de metóxido de sódio (375 mg) e 2,6-dibromo-isonicotinato de metilo (1,0 g) em MeOH (20 ml) foi aquecida num forno de micro-ondas a 130 °C durante 30 min. Em seguida, metóxido de sódio adicional (281 mg) foi adicionado e o aquecimento continuado durante 15 min adicionais a 130 °C. Ácido sulfúrico concentrado (1,8 ml) foi então adicionado à mistura de reação e a suspensão resultante foi aquecida durante 4 h a 80-85 °C.

Após arrefecimento até a temperatura ambiente, a mistura foi deitada numa solução aquosa arrefecida com gelo de carbonato de sódio (100 ml) e extraída com DCM (100 ml). A camada orgânica foi separada, seca em Na_2SO_4 e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por meio de MPLC (DCM:MeOH = 10:3 a 10:5) para produzir 710 mg de uma mistura 7:3 do produto desejado (497 mg) e o correspondente ácido cirtrazínico de trimetilo (213 mg). A mistura foi usada para as transformações subsequentes sem purificação adicional.

HPLC (R_t) = 1,2 min (método D)

Síntese de 2-Cloro-6-metil-4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-piridina para o exemplo 191

**Etapla 1:****2-Cloro-6,N,N-trimetil-isonicotinamida**

A uma solução de Ácido 2-cloro-6-metil-isonicotínico (1 g) em DMF (20 ml) a 25 °C foi adicionado DIPEA (2,9 ml) e TBTU (1,8 ml). Após 5 min, dimetilamina (0,75 g) foi adicionada gota a gota. Isto foi agitado durante a noite. A reação foi adicionada à água e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca e concentrada a vácuo. A cromatografia flash (gradiente 9:1 a 2:8 de ciclohexano:EtOAc) propiciou o composto do título (32 mg). $R_f = 0,5$ (1:1 de ciclohexano:EtOAc)

Etapla 2:**2-Cloro-6-metil-4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-piridina**

A uma solução de 2-Cloro-6,N,N-trimetil-isonicotinamida (2,3 g) em acetonitrilo (30 ml) a -15 °C foi adicionado DCM (20 ml) anidrido triflico pré-arrefecido (3 ml) gota a gota. Isto foi agitado durante 10 min a -10 °C e então azida de sódio (4,5 g) foi adicionada. Isto foi deixado a aquecer até a temperatura ambiente e após 2 h, a reação foi neutralizada com uma solução (aq) fria de NaHCO_3 a 5 % e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca e concentrada a vácuo. A cromatografia flash (gradiente 10:0 a 40:60 de ciclohexano:EtOAc) propiciou o composto do título (25 mg). $R_t = 1,21$ min (método D).

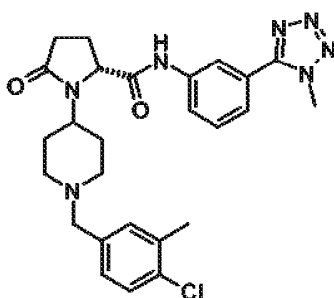
S.4. Síntese dos exemplos de acordo com o procedimento A a G**S.4.1. Síntese dos exemplos de acordo com o procedimento A (exemplos 1 - 131)**

Método de formação da amida A:



A uma solução agitada do bloco de construção **A** (1 eq) em DMF, NMP, DCM ou clorofórmio à temperatura ambiente é adicionado DIPEA ou TEA (2-8 eq), HATU ou TBTU (1-4 eq) e HOBt (0,2 eq). Após 20-45 min, o parceiro de reação de amina (1,2-2 eq) é adicionado e a mistura agitada durante uns 40-120 min adicionais. Água e TFA são então adicionadas e a mistura é separada via HPLC de fase reversa para proporcionar as amidas desejadas. A mistura de reação pode ser filtrada em ALOX básico ou extraída com DCM após adição de solução de NaHCO₃ aquoso seguido de concentração das frações orgânicas a vácuo antes da purificação por HPLC.

Síntese do exemplo 1:



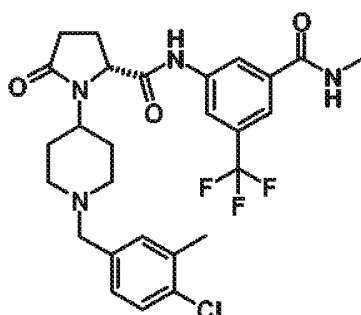
O bloco de construção **A1** (80 mg) foi dissolvido em NMP (0,5 ml) e DIPEA (0,15 ml). HATU (120 mg) foi adicionado e a solução foi agitada durante 45 min à ta. 3-(1-metil-1 H-tetrazol-5-il)anilina (34 mg) foi adicionada e a mistura foi agitada durante mais 1 h adicional. Um pouco de água e TFA foram adicionados e a mistura foi separada via HPLC de fase reversa. As frações desejadas foram colhidas, combinadas e liofilizadas para produzir o exemplo 1 (18 mg) como o sal TFA. HPLC: 1,3 min (método D)

Método de formação de amida B:

A uma solução agitada do bloco de construção **A** (1 eq)

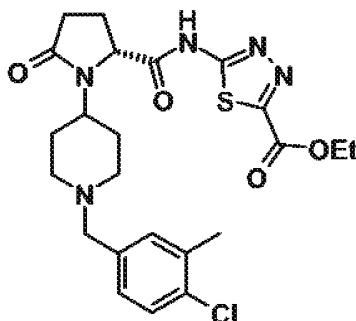
em DCM à temperatura ambiente é adicionado cloreto de oxalilo (2-5 eq, puro ou solução a 2 M em DCM) e a mistura agitada durante 0,5-2 h e então concentrada a vácuo. Piridina, DMAP (0-0,1 eq) e o parceiro de reação de amina (2-3 eq) é adicionado e a mistura agitada durante 1-2 h, então concentrada, dissolvida em ACN, água e TFA e separada via HPLC de fase reversa para dar as amidas desejadas.

Síntese do exemplo 2:



O bloco de construção **A1** (80 mg) foi dissolvido em DCM (2 ml), e uma solução de cloreto de oxalilo em DCM (0,2 ml, 2 M) foi adicionado e a mistura foi agitada a 25 °C durante 2 h e então concentrada a vácuo. Piridina (1 ml) e cloridrato de 3-amino- N-metil-5-(trifluorometil)benzamida (88 mg) é adicionado e a mistura foi agitada ainda durante 2 h, então concentrada, dissolvida em acetonitrilo, água e TFA e separada via HPLC de fase reversa para dar do exemplo 2 (45 mg) como o sal TFA. HPLC: 1,37 min (método D)

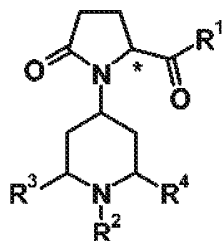
Síntese do exemplo 3:

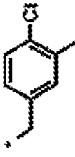
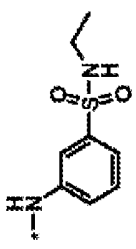
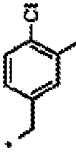
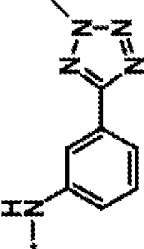
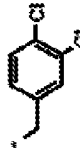
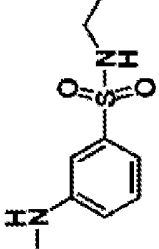
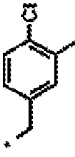
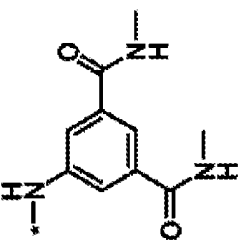
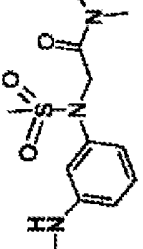


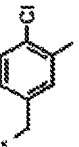
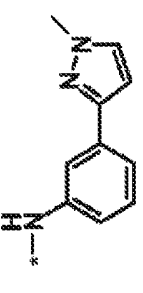
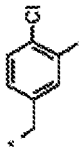
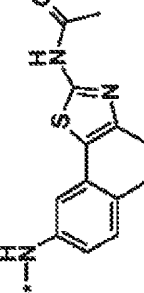
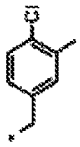
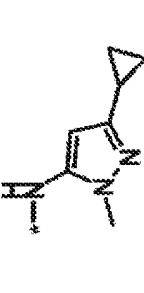
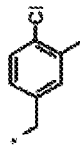
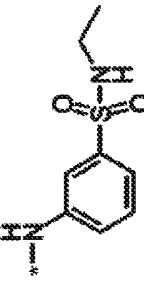
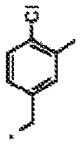
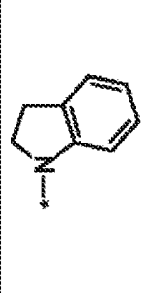
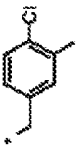
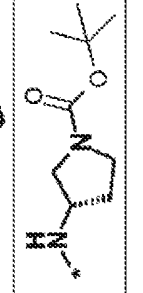
O bloco de construção **A1** (80 mg) foi dissolvido em DCM

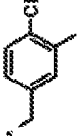
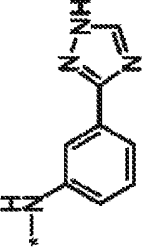
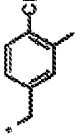
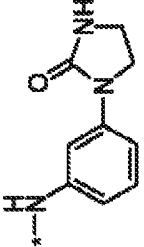
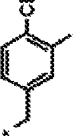
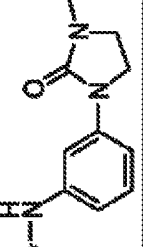
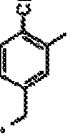
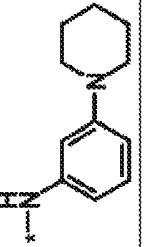
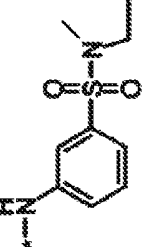
(2 ml), cloreto de oxalilo (0,07 ml) foi adicionado e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 0,75 h e então concentrada a vácuo. Piridina (1 ml), 4-dimetilaminopiridina (2 mg) e éster etílico do ácido 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-carboxílico (0 mg) foram adicionados e a mistura foi agitada ainda durante 1 h, então concentrada, dissolvida em acetonitrilo e separada via HPLC de fase reversa para dar o exemplo 3 (17 mg). HPLC: 1,34 min (método D)

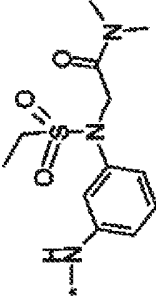
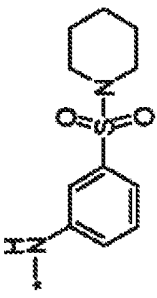
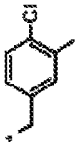
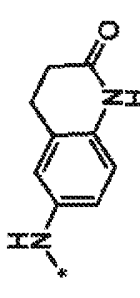
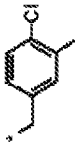
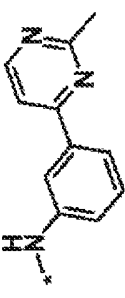
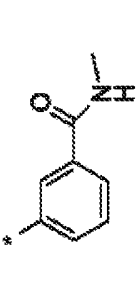
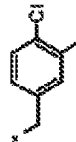
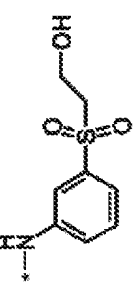
Os seguintes exemplos 4 - 115 foram sintetizados em analogia ao exemplo 1 - 3 a partir dos blocos de construção A1 a A4.

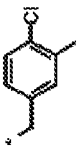
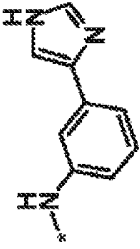
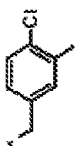
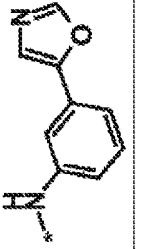
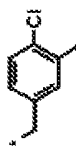
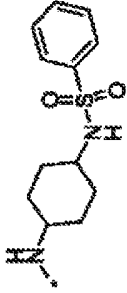
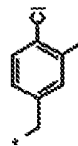
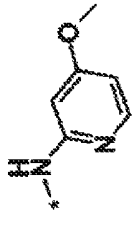
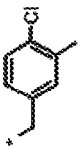
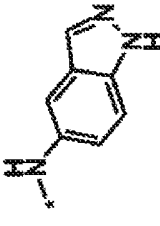
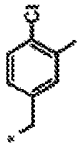
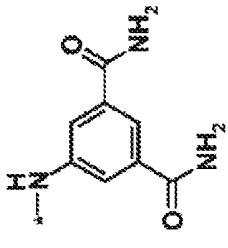


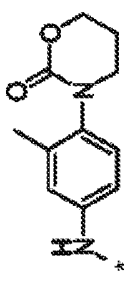
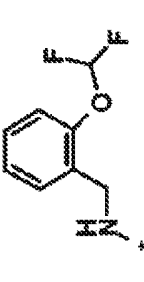
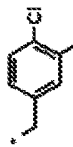
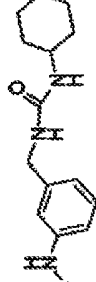
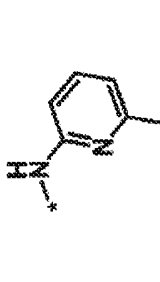
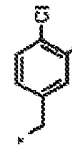
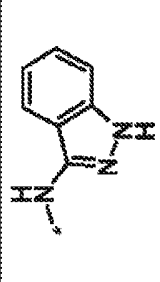
#	R ²	R ¹	R ³ , R ⁴	*	R _t [min] (método)	Método de formação de amida	Bloco de construção
4			H, H	R	1,26 (D)	A	A1
5			H, H	R	1,36 (D)	A	A1
6			H, H	R	1,35 (D)	A	A3
7			H, H	R	1,21 (D)	A	A1
8			H, H	R	1,29 (D)	A	A1

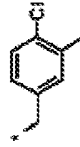
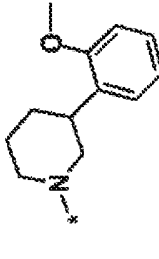
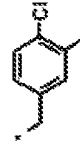
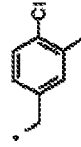
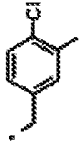
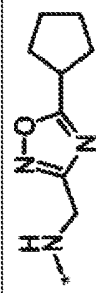
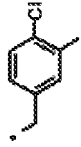
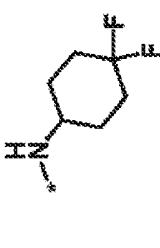
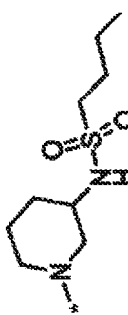
9			H, H	R	1, 35 (D)	A	A1
10			H, H	R	1, 34 (D)	A	A1
11			H, H	R	1, 30 (D)	A	A1
12			H, H	S	1, 20 (C)	A	A1
13			H, H	R	1, 39 (D)	A	A1
14			H, H	R	1, 36 (D)	A	A1

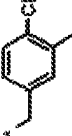
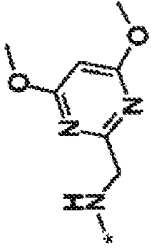
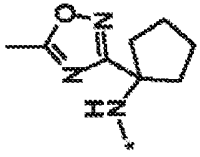
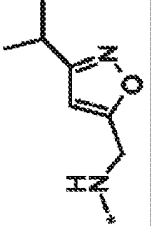
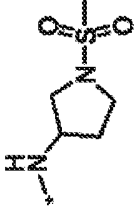
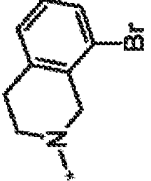
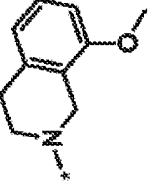
15			H, H	R	1, 39 (D)	A	A1
16			H, H	R	1, 26 (D)	B	A1
17			H, H	R	1, 55 (B)	A	A1
18			H, H	R	1, 61 (B)	A	A1
19			H ₂ H	R	1, 46 (B)	A	A1
20			H, H	R	1, 74 (B)	A	A1

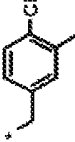
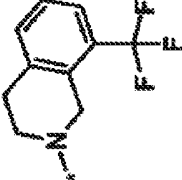
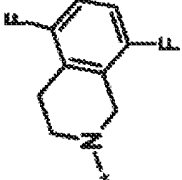
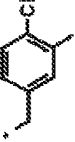
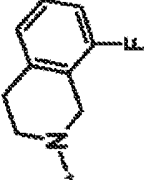
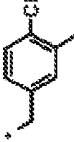
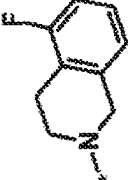
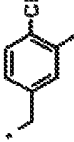
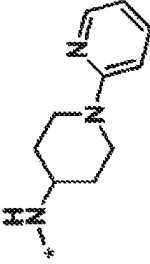
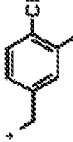
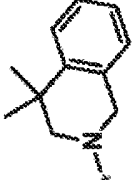
21			H, H	R	1, 61 (B)	A	A1
22			H, H	R	1, 80 (B)	A	A1
23			H, H	S	1, 51 (B)	A	A1
24			H, H	R	1, 53 (B)	A	A1
25			H, H	R	1, 25	A	A3
26			H, H	R	1, 59 (B)	A	A1

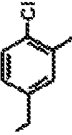
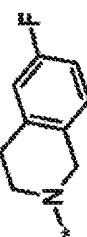
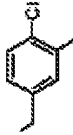
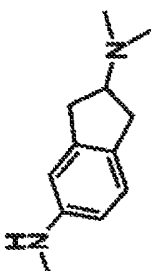
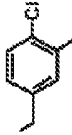
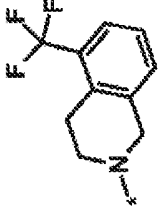
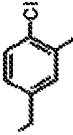
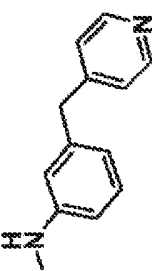
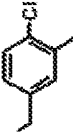
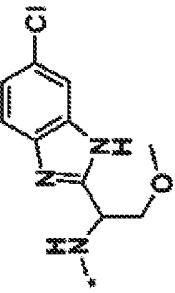
27			H, H	R	1, 42 (B)	A	A1
28			H, H	R	1, 62 (B)	A	A1
29			H, H	R	1, 58 (B)	A	A1
30			H, H	R	1, 36 (B)	A	A1
31			H, H	R	1, 50 (B)	A	A1
32			H, H	R	1, 43 (B)	A	A1

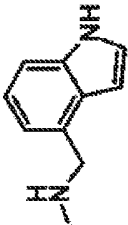
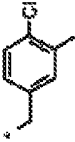
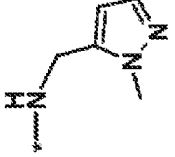
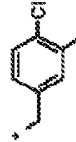
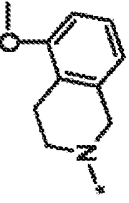
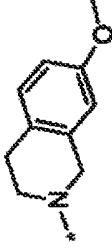
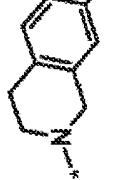
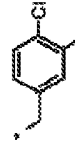
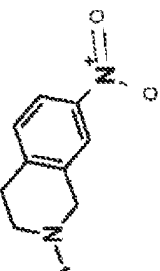
33			H, H	R	1, 54 (B)	A	A1
38			H, H	S	1, 71 (B)	A	A1
39			H, H	R	1, 72 (B)	A	A1
40			H, H	S	1, 49 (B)	A	A2
41			H, H	R	1, 43 (B)	A	A1
42			H, H	S	1, 64 (B)	A	A1

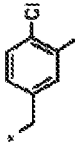
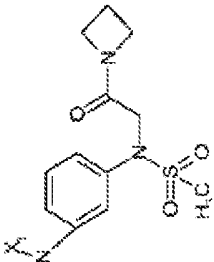
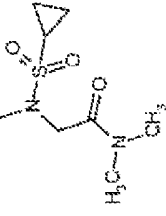
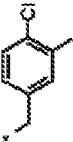
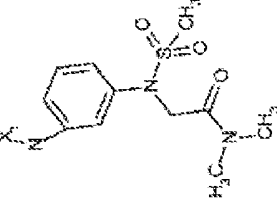
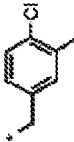
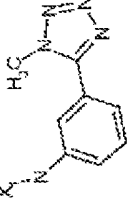
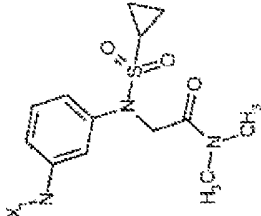
43			H, H	R	1,72 (B)	A	A1
44			H, H	R	1,59 (B)	A	A1
45			H, H	S	1,50 (B)	A	A2
46			H, H	S	1,63 (B)	A	A2
47			H, H	S	1,68 (B)	A	A2
48			H, H	S	1,66 (B)	A	A2
49			H, H	S	1,68 (B)	A	A2

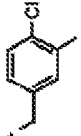
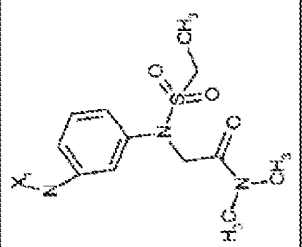
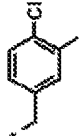
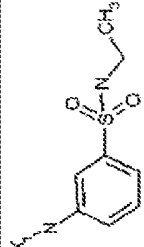
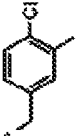
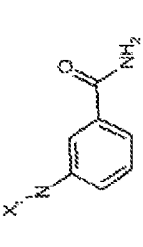
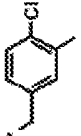
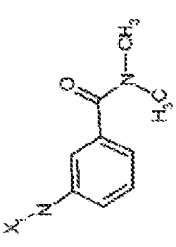
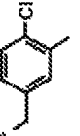
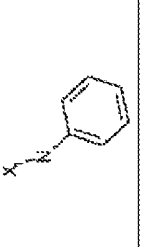
50			H, H	S	1, 59 (B)	A	A2
51			H, H	S	1, 63 (B)	A	A2
52			H, H	S	1, 65 (B)	A	A2
53			H, H	S	1, 51 (B)	A	A2
54			H, H	R	1, 75 (B)	A	A2
55			H, H	S	1, 74 (B)	A	A2

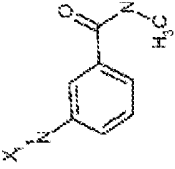
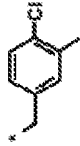
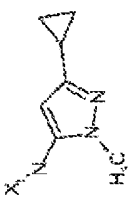
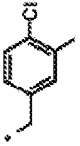
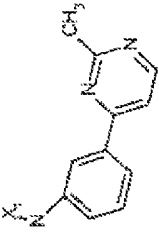
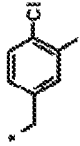
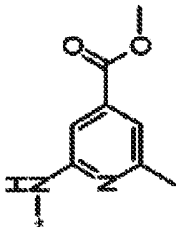
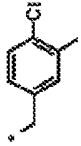
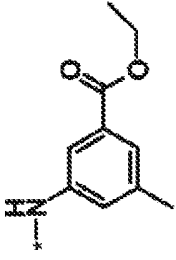
56			H, H	S	1,78 (B)	A	A2
57			H, H	S	1,74 (B)	A	A2
58			H, H	S	1,72 (B)	A	A2
59			H, H	R	1,72 (B)	A	A2
60			H, H	S	1,39 (B)	A	A2
61			H, H	S	1,78 (B)	A	A2

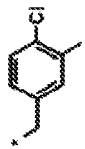
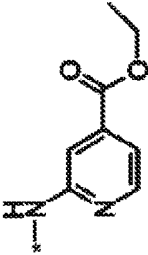
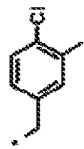
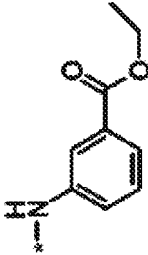
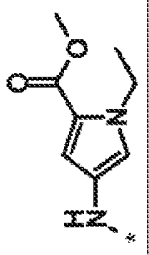
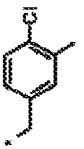
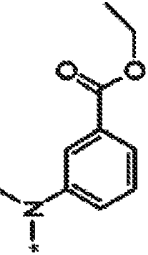
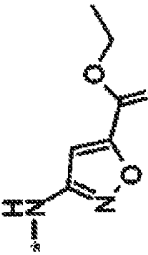
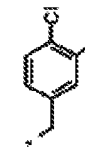
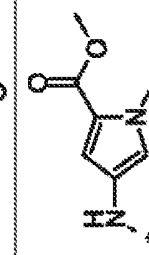
62			H, H	S	1, 72 (B)	A	A2
63			H, H	R	1, 64 (B)	A	A2
64			H, H	R	1, 40 (B)	A	A2
65			H, H	R	1, 40 (B)	A	A2
66			H, H	S	1, 42 (B)	A	A2
67			H, H	S	1, 56; 1, 64 (B)	A	A2

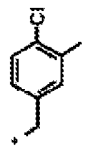
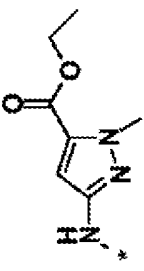
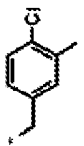
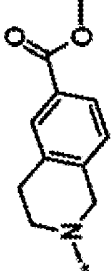
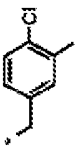
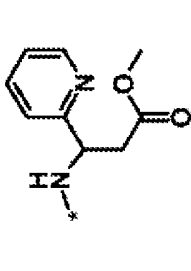
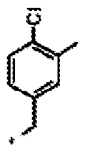
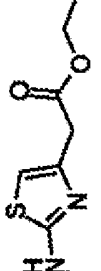
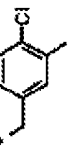
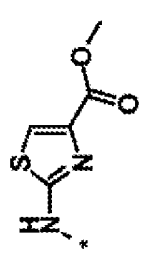
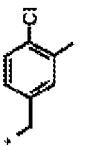
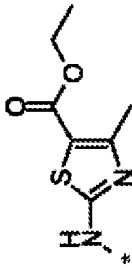
68			H, H	R	1, 61 (B)	A	A2
69			H, H	S	1, 44 (B)	A	A2
70			H, H	S	1, 62 (B)	A	A2
71			H, H	S	1, 72 (B)	A	A2
72			H, H	S	1, 68 (B)	A	A2
73			H, H	S	1, 70 (B)	A	A2
74			H, H	R	1, 68 (B)	A	A2

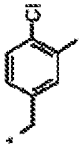
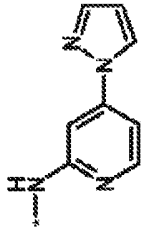
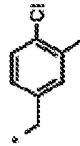
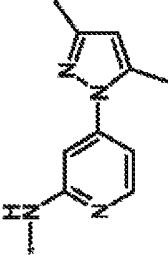
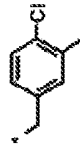
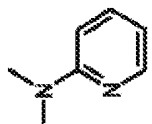
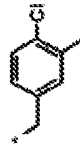
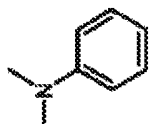
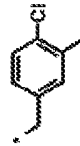
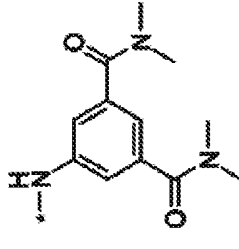
75				R	1, 31 (E)	A	A4
76				R	1, 31 (E)	A	A4
77				R	1, 31 (E)	A	A4
78				R	1, 33 (E)	A	A4

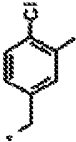
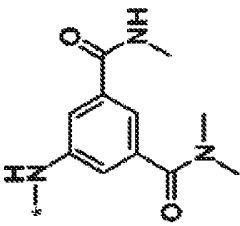
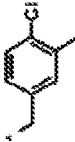
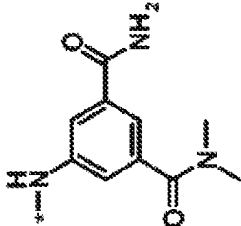
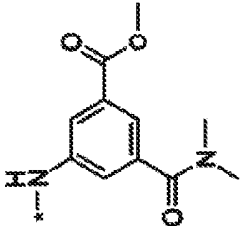
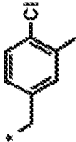
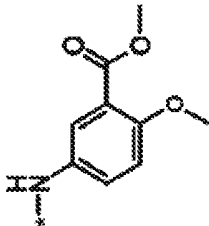
79				R	1, 34 (E)	A	A4
80				R	1, 38 (E)	A	A4
81				R	1, 22 (E)	A	A4
82				R	1, 24; 1, 29 (E)	A	A4
83				R	1, 45 (E)	A	A4

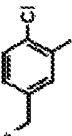
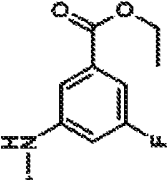
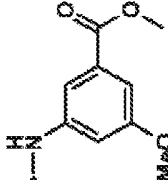
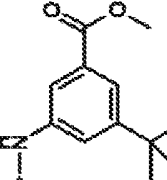
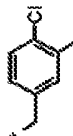
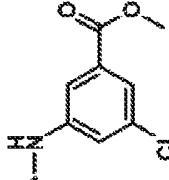
84				R	1, 23 (E)	A	A4
85				R	1, 33 (E)	A	A4
86				R	1, 37 (E)	A	A4
87			H, H	R	1, 35 (D)	B	A1
88			H, H	R	1, 48 (D)	A	A1

89			H, H	R	1, 37 (D)	B	A1
90			H, H	R	1, 40 (D)	A	A1
91			H, H	R	1, 67 (B)	A	A1
92			H, H	R	1, 39 (D)	A	A1
93			H, H	R	1, 26 (D)	B	A1
94			H, H	R	1, 87 (A)	A	A1

95			H, H	R	1, 91 (A)	A	A1
96			H, H	R	1, 66 (B)	A	A2
97			H, H	S	1, 37 (B)	A	A2
98			H, H	R	1, 36 (D)	B	A2
99			H, H	R	1, 31 (D)	B	A1
100			H, H	R	2, 07 (A)	A	A1

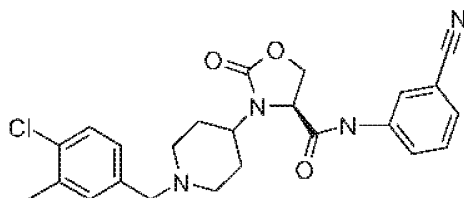
101			H, H	R	9, 22 (O)	A	A1
102			H, H	R	9, 75 (O)	A	A1
103			H, H	R	1, 26 (D)	B	A1
104			H, H	R	1, 35 (D)	A	A1
105			H, H	R	1, 23 (D)	B	A1

106			H, H	R	1, 23 (D)	A	A1
107			H, H	R	1, 20 (D)	A	A1
108			H, H	R	1, 21 (D)	B	A1
109			H, H	R	1, 33 (D)	A	A1

110			H, H	R	1,47 (D)	B	A1
111			H, H	R	1,40 (D)	A	A1
112			H, H	R	1,53 (D)	A	A1
113			H, H	R	1,48 (D)	A	A1

Síntese dos exemplos a partir dos blocos de construção A5 - A8

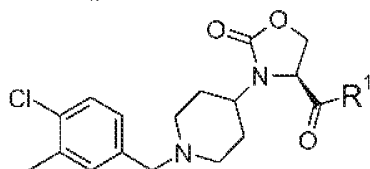
Exemplo 116



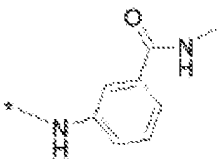
A uma solução agitada arrefecida com gelo do bloco de construção **A5** (0,11 g), 3-amino-benzonitrilo (0,08 g), DIPEA (0,2# ml) e DMAP (0,01 g) em DMF seco (1 ml), foi adicionado hexafluorofosfato de tetrametil fluoroformamidínio (0,1 mg). Após 5 min o banho de arrefecimento foi removido e a mistura de reação agitada à temperatura ambiente até o desaparecimento completo do material de partida de ácido.

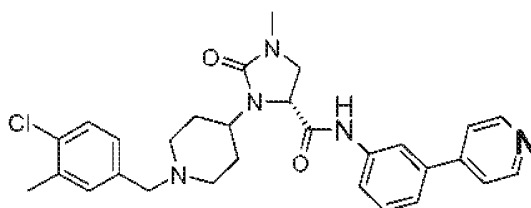
O solvente e os voláteis foram removidos sob pressão reduzida, o resíduo oleoso espesso foi purificado por meio de LC-MS preparativa, propiciando o exemplo 11# (como sal TFA) (0,02 mg). HPLC (R_t) = 8,38 min (método O)

Os seguintes exemplos são sintetizados em analogia à preparação do exemplo 11#:



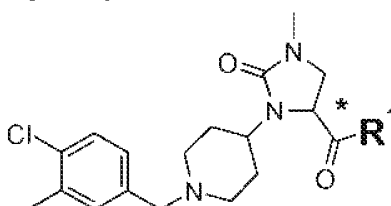
Exemplo	R ¹	R _t [min] (método)	Bloco de construção
117		8,27 (P)	A5
118		#,90 (P)	A5

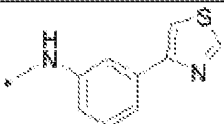
119		8,38 (O)	A5
-----	---	----------	----

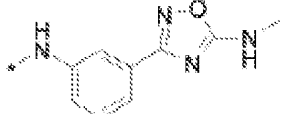
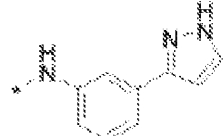
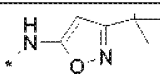
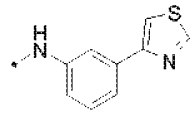
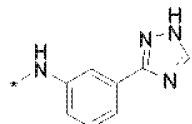
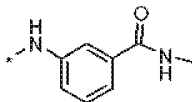
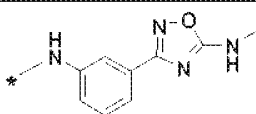
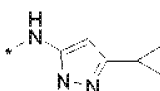
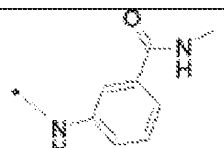
Exemplo 120

O bloco de construção **A7** (ô,ô7 g) foi dissolvido em DMF seco (2 ml); HATU (ô,ô9 g) e DIPEA (ô,15 ml) foram adicionados em sequência e tudo agitado à temperatura ambiente durante 15 min. Em seguida, 3-piridin-4-il-fenilamina foi adicionada (ô,ô4 g) e a solução amarela resultante agitada a 4ô °C até o desaparecimento completo do material de partida de ácido. O solvente e os voláteis foram removidos sob pressão reduzida; o resíduo oleoso foi purificado por meio de LC-MS preparativa, propiciando o composto do título (como sal TFA) (#2 mg). HPLC (R_t) = 1ô,ô2 min, Método = F

Os seguintes exemplos são sintetizados em analogia à preparação do exemplo 120

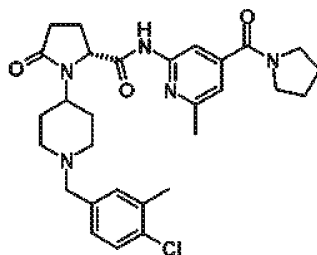


☒	R^1	*	R_t [min] (método)	Bloco de construção
121		R	7,33 (P)	A7

122		R	#, 96 (P)	A7
123		R	7, 68 (P)	A7
124		S	3, 65 (G)	A8
125		S	2, 88 (G)	A8
126		S	2, 43 (G)	A8
127		S	8, 27 (F)	A8
128		S	2, 72 (G)	A8
129		S	2, 49 (G)	A8
130		R	2, #7 (G)	A6
131		R	2, 49 (G)	A6

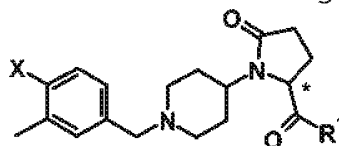
S.4.2. Síntese dos exemplos de acordo com o procedimento B (exemplos 132 - 191)

Síntese do exemplo 132



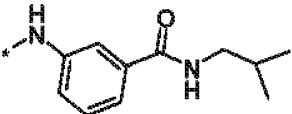
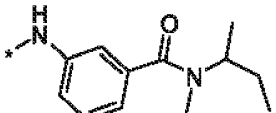
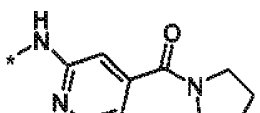
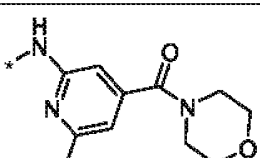
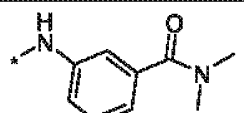
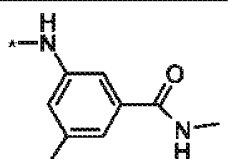
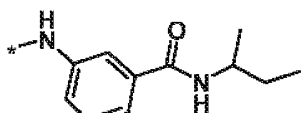
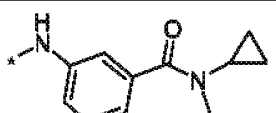
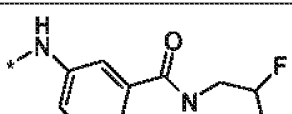
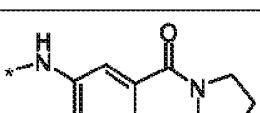
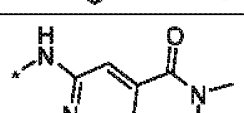
A uma solução agitada do bloco de construção **B1** (126 mg) em DMF (2 ml) à temperatura ambiente, foi adicionado DIPEA (0,2 ml), HATU (175 mg). Após 20 min, pirrolidina (49 mg) foi adicionada e a mistura agitada durante mais 1,5 h adicionais. Um poucas gotas de água e TFA foram adicionados e a mistura foi separada via HPLC de fase reversa. As frações desejadas foram colhidas, combinadas e liofilizadas para produzir o exemplo **132** (36 mg) como o sal TFA. HPLC: $R_t = 1,29$ min (método D)

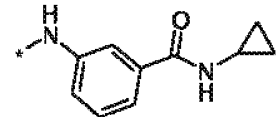
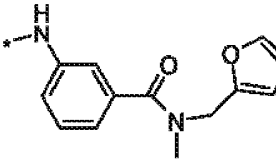
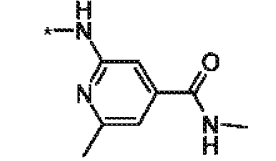
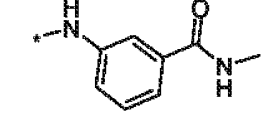
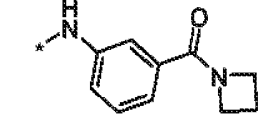
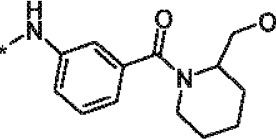
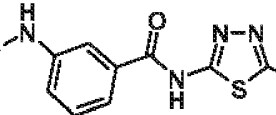
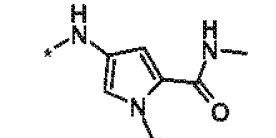
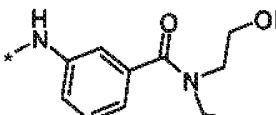
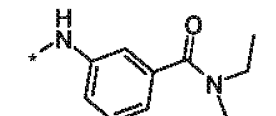
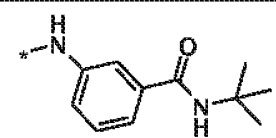
Os seguintes exemplos foram sintetizados a partir do bloco de construção **B1** a **B18** em analogia ao exemplo 132.

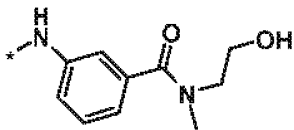
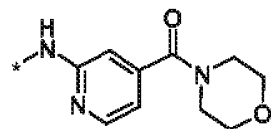
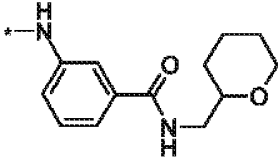
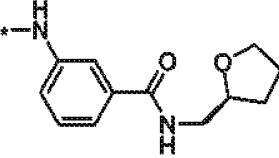
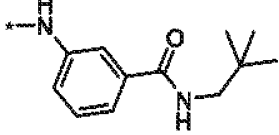
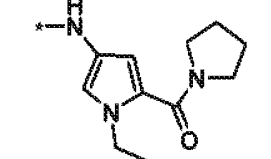
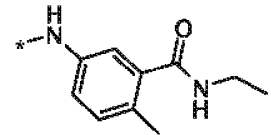
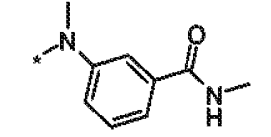
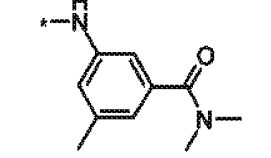
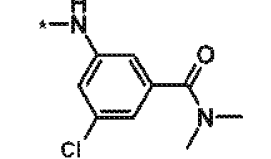


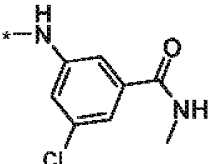
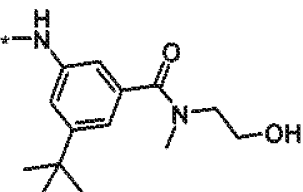
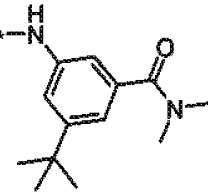
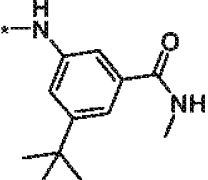
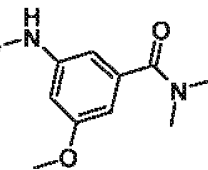
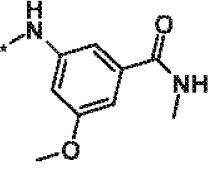
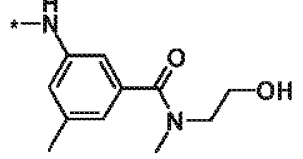
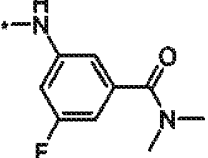
n

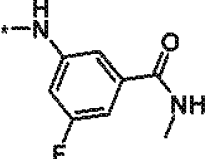
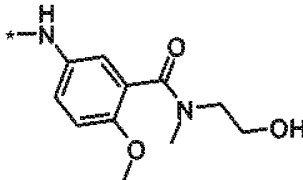
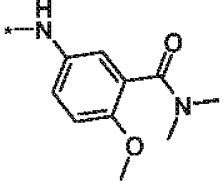
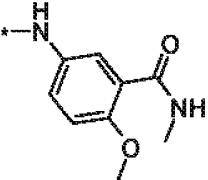
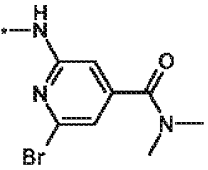
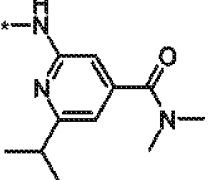
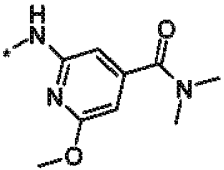
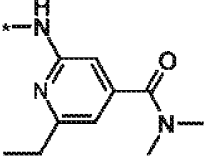
#	R^1	X	*	R_t [min] (método)	Bloco de construção
133		Cl	R	1,34 (D)	B4
134		Cl	R	1,34 (D)	B4
135		Cl	R	1,2# (D)	B1
136		Cl	R	1,35 (D)	B4

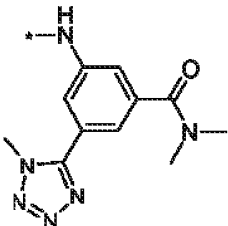
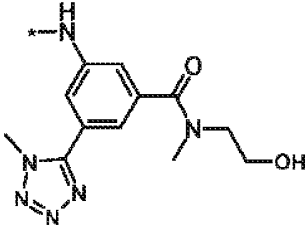
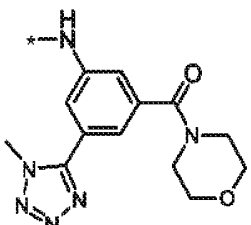
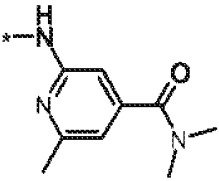
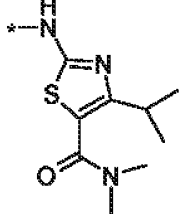
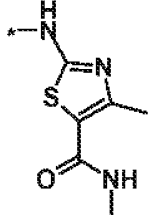
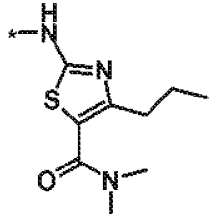
137		C1	R	1, 34 (D)	B4
138		C1	R	1, 37 (D)	B4
139		C1	R	1, 32 (D)	B3
140		C1	R	1, 2# (D)	B1
141		C1	R	1, 28 (D)	B4
142		C1	R	1, 29 (D)	B2
143		C1	R	1, 3# (D)	B4
144		C1	R	1, 32 (D)	B4
145		C1	R	1, 32 (D)	B4
146		C1	R	1, 31 (D)	B4
147		C1	R	1, 24 (D)	B3

148		C1	R	1,29 (D)	B4
149		C1	R	1,38 (D)	B4
150		C1	R	1,2# (D)	B1
151		C1	R	1,25 (D)	B4
152		C1	R	1,36 (D)	B4
153		C1	R	1,29 (D)	B4
154		C1	R	1,34 (D)	B4
155		C1	R	1,53 (B)	B5
156		C1	R	1,25 (D)	B4
157		C1	R	1,35 (D)	B4
158		C1	R	1,39 (D)	B4

159		Cl	R	1, 22 (D)	B4
160		Cl	R	1, 24 (D)	B3
161		Cl	R	1, 29 (D)	B4
162		Cl	R	1, 28 (D)	B4
163		Cl	R	1, 41 (D)	B4
164		Cl	R	1, 53 (B)	B5
165		Cl	R	1, 59 (B)	B1
166		Cl	R	1, 2# (D)	B6
167		Cl	R	1, 22 (E)	B2
168		Cl	R	1, 2# (E)	B8

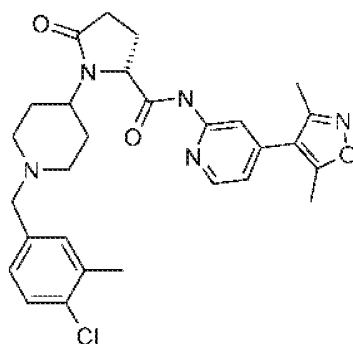
169		Cl	R	1, 24 (E)	B8
170		Cl	R	1, 25 (E)	B10
171		Cl	R	1, 35 (E)	B10
172		Cl	R	1, 36 (E)	B10
173		Cl	R	1, 22 (E)	B9
174		Cl	R	1, 19 (E)	B9
175		Cl	R	1, 14 (E)	B2
176		Cl	R	1, 24 (E)	B7

177		Cl	R	1,26 (E)	B7
178		Cl	R	1,12 (E)	B11
179		Cl	R	1,18 (E)	B11
180		Cl	R	1,18 (E)	B11
181		Cl	R	1,34 (D)	B15
182		Cl	R	1,3# (D)	B13
183		Cl	R	1,29 (D)	B14
184		Cl	R	1,31 (D)	B12

185		Cl	R	1,17 (E)	B16
186		Cl	R	1,24 (D)	B16
187		Cl	R	1,2# (D)	B16
188		Br	R	1,28 (D)	B18
189		Cl	R	1,34 (D)	B17
190		Cl	R	1,5ô (B)	B19
191		Cl	R	1,34 (D)	B20

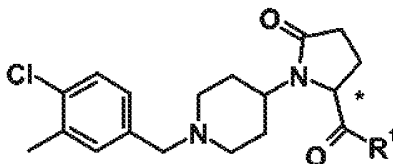
S.4.3. Síntese dos exemplos de acordo com o procedimento C (exemplos 192 - 196)

Exemplo 192

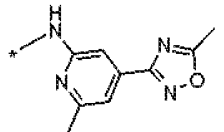
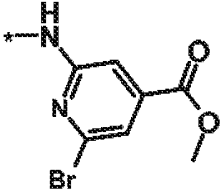
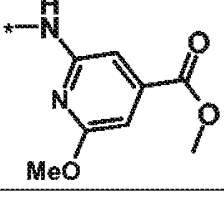
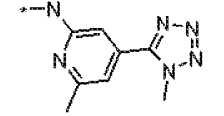


2-Cloro-4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-piridina (25 mg) e o bloco de construção Cl (25 mg) foram dissolvidos em dioxano seco (1,2 ml) sob atmosfera inerte e acetato de paládio(II) (2 mg), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (11 mg) e carbonato de césio (81 mg) foram adicionados subsequentemente. A mistura foi aquecida até 100 °C e agitada durante 18 h. Após arrefecimento até a temperatura ambiente a mistura de reação foi diluída com DCM, lavada com água e salmoura, seca sob Na₂SO₄, filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por meio de cromatografia em coluna flash (cartucho de sílica gel de 10 g Isolute®; eluição em gradiente: DCM/MeOH de 97/3 a 95/5) propiciando o composto do título (49 mg). HPLC (R_t) = 9,47 min (método O)

Os seguintes exemplos são sintetizados em analogia à preparação do exemplo 192

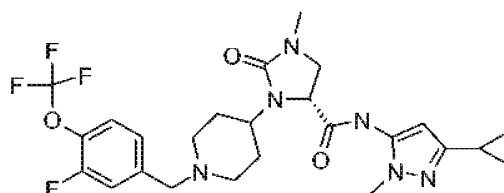


#	R ¹	*	R _t [min] (método)	Bloco de construção
---	----------------	---	----------------------------------	---------------------

193		R	3,37 (L)	C1
194		R	1,45 (D)	C1
195		R	1,4# (D)	C1
196		R	1,23 (E)	C1

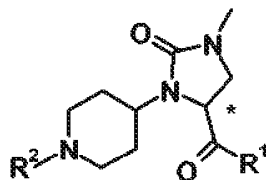
S.4.4. Síntese dos exemplos de acordo com o procedimento D (exemplos 197 - 208)

Exemplo 197



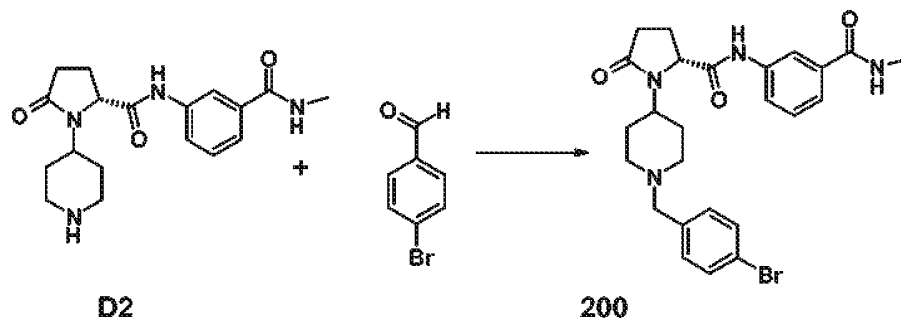
O bloco de construção **D1** (0,08 g) e 3-fluoro-4-trifluorometoxi benzaldeído (0,05 g) foram dissolvidos em MeOH a 25 ° em DCM (4 ml) e a solução resultante agitada à temperatura ambiente durante 30 min. Cianoborohidreto de sódio (0,02 g) foi então adicionado numa porção e o conjunto deixado a reagir durante a noite. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, K₂CO₃ aq. a 10 ° (3 ml) e DCM (5 ml) foram adicionados, as camadas separadas, a fase orgânica seca em Na₂SO₄ e evaporada até a secura. O material bruto resultante foi então purificado por meio de LC-MS preparativa para propiciar o composto alvo como um sal TFA (0,03 g). HPLC (R_t) = 7,01 min (método P)

Os seguintes exemplos são sintetizados em analogia à preparação do exemplo 197



☐	R ¹	R ²	*	R _t [min] (método)	Bloco de construção
198			R	2, #ô (G)	D1
199			R	9,3ô (O)	D1

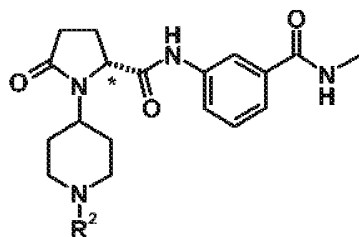
Síntese do exemplo 200



D2 (ô,ô5 g) foi dissolvido em EtOH (1 ml) e de 4-bromobenzaldeído (ô,ô81 g), HOAc (ô,ô2# g) e uma pequena quantidade de crivo molecular de 4 Å foi adicionado e a suspensão agitada a 25 °C durante a noite. Triacetoxiborhidreto de sódio (ô,154 g) foi adicionado e de novo a mistura agitada durante 1 h, concentrada e suspensa em MeOH, água e TFA. Após filtração a mistura foi separada via HPLC de fase reversa e frações contendo o produto colhidas e liofilizadas para proporcionar o exemplo 200 (ô,ô49 g). HPLC: 1,21 min (método D)

Os seguintes exemplos 201 - 208 foram sintetizados em analogia ao exemplo 200 a partir do bloco de construção D2

ou D3.

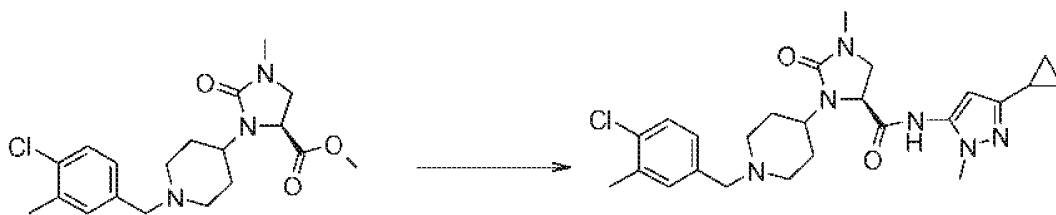


☐	R ²	*	R _t [min] (método)	Bloco de construção
201		R	1,20 (D)	D2
202		R	1,14 (D)	D2
203		R	1,21 (D)	D2
204		R	1,23 (D)	D2
205		R	1,23 (D)	D2
206		R	1,18 (D)	D2
207		R	1,18 (D)	D2
208		R	1,29 (D)	D3

S.4.5. Síntese dos exemplos de acordo com o procedimento

E

Exemplo 209

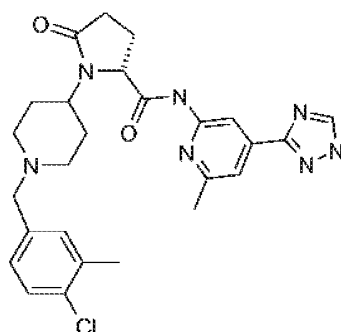


I12.2

O intermediário **I12.2**, (0,20 g), 3-ciclopropil-1-metil-1 H-pirazol-5-amina (0,14 g), *t*-butóxido de potássio (0,10 ml de uma solução de THF a 1 M) e dioxano (2 ml) foram transferidos a um frasco de micro-ondas e aquecidos sob irradiação de micro-ondas sob as seguintes condições: potência máxima 150 W, T 150° C, 15 min; após o primeiro ciclo 0,05 ml de base foram adicionados e dois ciclos mais de irradiação realizados sob as mesmas condições. A mistura de reação foi evaporada até a secura, e o resíduo oleoso foi purificado por meio de LC-MS preparativa propiciando o exemplo 208 (como sal TFA) (0,09 g). HPLC (R_t) = 7,12 min (método P)

S.4.6. Síntese dos exemplos de acordo com o procedimento F (exemplos 210-212)

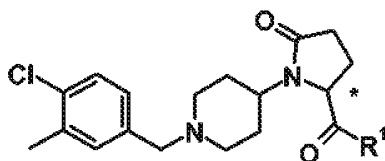
Exemplo 210



O bloco de construção **F1** (70 mg) foi dissolvido em etanol (5 ml) e ácido clorídrico conc. (1,5 ml) foi adicionado. A solução foi agitada à temperatura ambiente durante 4 h. Etanol foi removido sob pressão reduzida e o resíduo dividido em partições entre solução aquosa saturada de NaHCO₃ e EtOAc. As camadas foram separadas e a fase

aquosa extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sob Na_2SO_4 , filtrados e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por meio de cromatografia em coluna flash (cartucho de sílica gel de 5 g Isolute®; eluição em gradiente: DCM/MeOH de 97/3 a 95/5) propiciando o composto do título (55 mg). HPLC (R_t) = 8,08 min (método O)

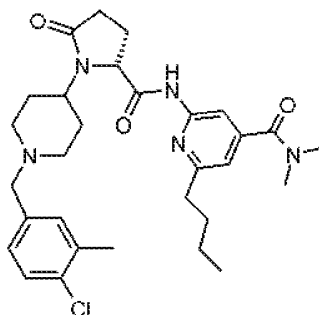
O exemplo 211-212 foi sintetizado em analogia ao exemplo 210.



#	R^1	*	R_t [min] (método)	Bloco de construção
210		R	8,50 (ô)	F2
211		R	2,37 (M)	F3

S.4.7. Síntese dos exemplos de acordo com o procedimento G (exemplos 213-216)

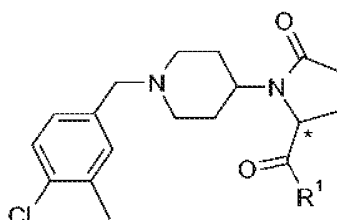
Exemplo 213



A uma solução do exemplo 181 (30 mg) em dioxano (3 ml) foi adicionado dppfPdCl_2 (2,3 mg) e brometo de butilzinco (0,137 ml de uma solução a 0,5 M em THF) sob uma atmosfera de árgon. A solução foi agitada durante 45 min à

temperatura ambiente antes de dppfPdCl₂ adicional (2 mg) e brometo de butilzinco (0,07 ml de uma solução a 0,5 M em THF) terem sido adicionados e a solução foi agitada durante 20 min adicionais à ta. A reação foi extinta com umas poucas gotas de água, a mistura resultante foi diluída com dioxano e filtrada. O filtrado foi concentrado e o produto bruto purificado por meio de HPLC de fase reversa propiciando o composto do título (19 mg). HPLC: 1,41 min (método D).

Os seguintes exemplos foram sintetizados em analogia ao exemplo 213



#	R ¹	*	Rt [min] (método)	Bloco de construção
214		R	1,34 (D)	exemplo 181
215		R	1,48 (D)	exemplo 194
216		R	1,42 (D)	exemplo 194

S.5.1 Métodos cromatográficos (métodos de HPLC e UPLC)

Método A

MS Waters ZQ2000, HPLC Alliance 2790, DAD Waters 299# (210-

500 nm), Autoamostrador Waters 2700

Fases Móveis:

A: Água com 0,1% de TFA

B: Acetonitrilo com 0,1% de TFA

Tempo em min	Taxa de fluxo em ml/min	
	A	B
0,00	95	5
0,10	95	5
3,00	2	98
3,50	2	98
7,00	95	5

Fase estacionária: Waters, Sunfire C18, 3,5 µm, 4,6 X 50 mm.

Temp da coluna: constante a 40 °C.

Método B

MS Waters ZQ2000, HPLC HP1100 + DAD (210-500nm), Autoamostrador Gilson 215.

Fases Móveis:

A: Água com 0,1% de TFA

B: Acetonitrilo com 0,1% de TFA

Tempo em min	Taxa de fluxo em ml/min	
	A	B
0,00	95	5
2,00	0	100
2,50	0	100
2,00	95	5

Fase estacionária: Waters, Sunfire C18, 3,5 µm, 4,6 X 50 mm. Temp da coluna: constante a 40 °C.

Método C

Alliance 2#90/2#95 HPLC, waters 99#/299# DAD (210-400 nm)

Fases Móveis:

A: água com 0,1% de TFA

B: acetonitrilo com 0,1% de TFA

tempo em min	°	°	taxa de fluxo em ml/min
	de	de	
	A	B	
0,00	95	5	2,50
0,20	95	5	2,50
1,50	2	98	2,50
1,70	2	98	2,50
1,90	95	5	2,50
2,20	95	5	2,50

Fase estacionária Merck Chromolith™ Flash RP-18e, 4, # mm x 25 mm (a 25 °C).

Método D

Alliance 2#90/2#95 HPLC, waters 99#/299# DAD (210-400 nm)

Fases Móveis:

A: água com 0,10 % de TFA

B: acetonitrilo com 0,10 % de TFA

tempo em min	%	%	taxa de fluxo em ml/min
	de	de	
	A	B	
0,00	95	5	2,80
0,30	95	5	2,80
1, #0	2	98	2,80
1,90	2	98	2,80
2,00	95	5	2,50

Fase estacionária Merck Chromolith™ Flash RP-18e, 3 mm x 100 mm (a 25 °C).

Método E

Waters ZQ MS, HPLC Alliance 2#90/2#95, Detetor de arranjo de díodo Waters 99#/299#

Fases Móveis:

A: Água com 0,10 % de NH3

B: Acetonitrilo com 0,10 % de NH3

Tempo em min	%	%	Taxa de fluxo em ml/min
	de	de	
	A	B	

0,00	95	5	3,00
0,20	95	5	3,00
1,50	2	98	3,00
1,90	2	98	3,00
2,00	2	98	3,00

Fase estacionária: Waters, X-Bridge, C18, 3,5 µm, 4,# X 20 mm. Temp da coluna: constante a 25 °C.

Deteção de arranjo de díodo de molde está no intervalo de comprimento de onda de 210-500 nm.

Método F

Instrumento: LC/MS ThermoFinnigan. HPLC Surveyor DAD, MSQ Quadripolo; coluna: Symmetry C8, 5 µm, 3 x 150 mm; eluente A: 90 % de água +10 % de acetonitrilo + formato de amônio 10 mM; eluente B = 90 % de ACN + 10 % de H₂O + NH₄COOH a 10 mM; gradiente: A (100) durante 1,5 min, então a B (100) em 10 min durante 1,5 min; taxa de fluxo: 1,2 ml/min; Deteção de UV: 254 nm; Fonte de iões: APCI

Método G

Instrumento: LC/MS Waters. HPLC Alliance 2#95 DAD, ZQ Quadripolo; coluna: Sunfire MS-C18, 3,5 µm, 4,#x50 mm; eluente A: água + 0,1 % de TFA + 10 % de acetonitrilo; eluente B: acetonitrilo; gradiente: A/B (80:20), em seguida a A/B (10:90) em 3,25 min durante 0,75 min; taxa de fluxo:1,3 ml/min; Deteção de UV: 254 nm; Fonte de iões: ESI.

Método H

Instrumento: LC/MS Waters. HPLC Alliance 2#95 DAD, ZQ Quadripolo; coluna: Xterra MS-C18, 3,5 µm, 4,#x50 mm; eluente A: água + 0,1 % de TFA + 10 % de acetonitrilo; eluente B: acetonitrilo; gradiente: A (100), em seguida a A/B (10:90) em 3,25 min durante 0,75 min; taxa de fluxo: 1,3 ml/min; Deteção de UV: 254 nm; Fonte de iões: ESI.

Método L

Instrumento: LC/MS Waters. HPLC Alliance 2#95 DAD, ZQ Quadripolo. Coluna: Xterra MS-C8, 3,5 µm, 4,#x50 mm;

eluente A : água + formato de amônio 5 mM + 1% de acetonitrilo; eluente B : acetonitrilo; gradiente: A 100%, em seguida a A/B (10:90) em 3,25 min durante 0,75 min; taxa de fluxo: 1,3 ml/min ; Detecção de UV: 254 nm; Fonte de íons: ESI.

Método M

Instrumento: UPLC/MS Waters. Sistema Acquity UPLC®, ZQ Quadripolo. Coluna: HSS C18, 1,8 µm, 2,1x50 mm; eluente A: água + formato de amônio a 5 mM + 1% de acetonitrilo; eluente B : acetonitrilo; gradiente: A/B (90:10), em seguida a A/B (10:90) em 1,70 min durante 0,4 min; taxa de fluxo: 0,5 ml/min ; Detecção de UV: 254 nm; Fonte de íons: ESI.

Método N

Instrumento: UPLC/MS Waters. Sistema Acquity UPLC®, ZQ Quadripolo. Coluna: BEH C18, 1,7 µm, 2,1x50 mm; eluente A: água + 0,1% de TFA + 1% de acetonitrilo; eluente B: acetonitrilo; gradiente: A/B (50:50), em seguida a A/B (10:90) em 1,99 min durante 0,77 min; taxa de fluxo: 0,48 ml/min; Detecção de UV: 254 nm; Fonte de íons: ESI.

Método O

Instrumento: LC/MS ThermoFinnigan. HPLC Surveyor DAD, MSQ Quadripolo; coluna: SynergyHidro-RP80A, 4 µm, 4,6 x 100 mm; eluente A: 90% de água + 10% de acetonitrilo + formato de amônio a 10 mM; eluente B = 90% de ACN + 10% de H₂O+NH₄COO 10 mM; gradiente: A (100%) durante 1,5 min, então a B (100%) em 10 min durante 1,5 min; taxa de fluxo: 1,2 ml/min; Detecção de UV: 254 nm; Fonte de íons: APCI

Método P

Instrumento: LC/MS ThermoFinnigan. HPLC Surveyor DAD, armadilha iônica Finnigan LCQduo; coluna: Symmetry -C18, 5 µm, 3x150 mm; eluente A: 95% de água + 5% de acetonitrilo + ácido fórmico 0,1%; eluente B = 95% de Acetonitrilo + 5% de água + ácido fórmico 0,1%; gradiente: A/B (95/5) durante 1,5 min, em seguida a A/B (5/95) em 10 min durante

1,5 min; taxa de fluxo: 1 ml/min; Detecção de UV: 254 nm; Fonte de iões: ESI

Método Q

Instrumento: LC/MS Waters. HPLC Alliance 2#95 DAD, ZQ Quadripolo. Coluna: Zorbax Eclipse Plus C18, 3,5 um, 4,6x50 mm; eluente A : água + formato de amónio 5 mM + 1% de acetonitrilo; eluente B : acetonitrilo; gradiente: A 100%, em seguida a A/B (10:90) em 3,5 min durante 1 min; taxa de fluxo: 1,3 ml/min ; Detecção de UV: 254 nm; Fonte de iões: ESI.

S.5.2 Métodos cromatográficos: métodos de CG

Método 3A

Instrumento: CG/MS Finnigan TRACE CG, TRACE MS Quadripolo; coluna: Agilent DB-5MS, 25 m x 0,25 mm x 0,25 um; gás de carruagem: Hélio; taxa de fluxo: 1 ml/min fluxo constante; programa de forno: 50 °C (manter 1 min.), a 100 °C em 10 °C / min., a 200 °C em 20 °C / min., a 300 °C em 30 °C / min.; Detecção: TRACE MS quadripolo; Fonte de iões: EI.

Aquecimento em micro-ondas

Aparelho tipo micro-ondas: Discover® CEM instruments, equipado com recipientes de 10 e 35 ml;

PARTE FARMACOLÓGICA

Num outro aspeto, a presente invenção pode ser utilizada para avaliar agonistas ou antagonistas putativos específicos de um recetor acoplado a proteína G. A presente invenção é dirigida à utilização destes compostos na preparação e execução de ensaios de rastreio para compostos que modulam a atividade de recetores de quimiocinas. Além disso, os compostos desta invenção são úteis para estabelecer ou determinar o local de ligação de outros compostos para recetores de quimiocinas, por exemplo, por inibição competitiva ou como referência num ensaio para comparar a sua atividade conhecida com um composto com uma atividade desconhecida. Ao desenvolver novos ensaios ou

protocolos, os compostos de acordo com a presente invenção poderiam ser utilizados para testar a sua eficácia.

Especificamente, tais compostos podem ser proporcionados num kit comercial, por exemplo, para utilização em pesquisa farmacêutica envolvendo as doenças acima referidas. Os compostos da presente invenção também são úteis para a avaliação de moduladores específicos putativos dos recetores de quimiocina. Além disso, pode-se utilizar compostos desta invenção para examinar a especificidade dos recetores acoplados à proteína G que não se pensa serem recetores de quimiocina, quer por servir como exemplos de compostos que não se ligam ou como variantes estruturais de compostos ativos nestes recetores que podem ajudar a definir locais específicos de interação.

O teste de ligação de recetor CCR3 baseia-se numa linha de células K5#2 (células blásticas de leucemia mielogénica) transfetadas com o recetor de quimiocina CCR3 humano (células hCCR3-C1). As membranas celulares foram preparadas por rompimento das células hCCR3-C1 por meio de decomposição com azoto. A preparação foi centrifugada a 400 g a 4 °C durante 30 min. O sobrenadante foi transferido para tubos frescos, seguido de uma segunda centrifugação a 48000 g, 4 °C durante 1 h. As membranas foram ressuspensas em tampão de incubação SPA (25 mM de HEPES, 25 mM de $MgCl_2 \cdot xH_2O$, 1 mM de $CaCl_2 \cdot 2XH_2O$) sem albumina de soro bovino e homogeneizada por passagem através de uma agulha de utilização única (Terumo, 23Gx1 "). As membranas foram armazenadas em alíquotas a -80 °C.

O ensaio de ligação de recetor CCR3 foi realizado numa conceção de Ensaio de Proximidade de Cintilação (SPA - Scintillation Proximity Assay) com o radioligando ¹²⁵Iodo-eotaxina-1 recombinante humana. As membranas celulares de células hCCR3 C1 foram de novo homogeneizadas por passagem através de uma agulha de utilização única (Terumo, 23Gx1 ") e diluídas em tampão de incubação de SPA em concentrações

adequadas ($0,5 - 10 \mu\text{g}$ de proteína/poço) em placas de microtitulação de 96 poços (1450-514, Perkin Elmer). O ensaio de SPA foi estabelecido no tampão de incubação de SPA com um volume final de $200 \mu\text{l}$ e concentração final de 25 mM de HEPES, 25 mM de $\text{MgCl}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, 1 mM de $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ e $0,1 \%$ de albumina de soro bovino. A mistura de ensaio SPA continha $10 \mu\text{l}$ da suspensão da membrana, $80 \mu\text{l}$ de grânulos de PVT revestidos com aglutinina de germe de trigo (cintilador orgânico, GE Healthcare, RPNQ-0001) $0,2 \text{ mg/poço}$, $40 \mu\text{l}$ de ^{125}I -eotaxina-1 recombinante humana (Biotrend), diluída em tampão de SPA até uma concentração final de 30.000 dpm por poço, e $20 \mu\text{l}$ do composto de teste (dissolvido em diluições de DMSO). A mistura de ensaio SPA foi incubada durante 2 h à temperatura ambiente. A radioatividade ligada foi determinada com um contador de cintilação (Micro Beta "Trilux", Wallac). Foram incluídos controles para ligação total (sem deslocador adicionado, Bo) e a ligação não específica (NSB) por adição de eotaxina-1 recombinante humana não marcada (Biotrend, n° de cat. 300-21) ou um composto de referência.

A determinação da afinidade de um composto de teste foi calculada por subtração da ligação não específica (NSB) da ligação total (Bo) ou a ligação na presença do composto de teste (B) a uma dada concentração do composto. O valor de NSB foi definido como 100% de inibição. O valor de Bo-NSB foi definido como 0% de inibição.

Os valores de $\%$ de inibição foram obtidos a uma concentração do composto definida, por exemplo, a $1 \mu\text{M}$, a $\%$ de inibição do composto de teste foi calculada pela fórmula $100 - ((B - \text{NSB}) * 100 / (Bo - \text{NSB}))$. Valores de $\%$ de inibição superiores a 100% são encontrados por variância do ensaio.

A constante de dissociação K_i foi calculada pelo ajuste iterativo de dados experimentais obtidos em várias concentrações de compostos ao longo de um intervalo de dose de $0,1$ a 10.000 nM utilizando a lei de ação de com base no

programa "easy sys" (Schittkowski, Num Math #8, 129 - 142 (1994)).

A utilidade dos compostos de acordo com a presente invenção como inibidores da atividade do recetor de quimiocinas pode ser demonstrada por meio de metodologia conhecida na especialidade, tais como os ensaios de ligação de ligando de CCR3, tal como divulgado por Ponath *et al.*, J. Exp. Med., 183,2437-2448 (1997) e Ugucioni *et al.*, J. Clin. Invest., 100,1137-1143 (1997). As linhas de células para expressar o recetor de interesse incluem as que naturalmente expressam o recetor de quimiocina, tais como EOL-3 ou THP-1, as que foram induzidas para expressar o recetor de quimiocina pela adição de agentes químicos ou de proteína, tais como células HL-60 ou AML14.3D10 tratadas com, por exemplo, ácido butírico com interleucina-5 presente, ou uma célula manipulada para expressar um recetor de quimiocina recombinante, tais como células L1.2, K562, CHO ou HEK-293. Finalmente, as células do sangue ou tecido, por exemplo, eosinófilos no sangue periférico humano, isoladas utilizando métodos como os descritos por Hansel *et al.*, J. Immunol. Methods, 145,105-110 (1991), podem ser utilizadas em tais ensaios. Em particular, os compostos da presente invenção têm atividade na ligação ao recetor CCR3 nos ensaios mencionados acima e inibem a ativação de CCR3 por ligandos de CCR3, incluindo a eotaxina-1, eotaxina-2, 3-eotaxina, MCP-2, MCP-3, MCP-4 ou RANTES.

Conforme é utilizado no presente documento, "atividade" pretende significar um composto que demonstra uma inibição de 50 % a 1 μ M ou superior na inibição quando medido nos ensaios mencionados acima. Um tal resultado é indicador da atividade intrínseca dos compostos como inibidor da atividade do recetor CCR3. A % de inibição e os valores de K_i são (Eotaxina-1 humana em Recetor CCR3 humano):

#	CCR3 % de inib. a 1 μ M	CCR3 Ki (nM)
1	101	4
2	98	4
3	75	240
4	99	5
5	98	#
#	100	7
7	97	7
8	99	9
9	95	12
10	98	1#
11	92	27
12	84	88
13	71	373
14	#0	540
15	38	1111
1#	98	20
17	100	5
18	9#	7
19	98	7
20	97	9
21	9#	11
22	84	13
23	95	18
24	99	22
25	91	21
2#	97	27
27	9#	28
28	97	29
29	94	31
30	95	47
31	93	50

32	82	145
33	83	150
34	80	152
35	83	152
3#	80	159
37	80	175
38	78	211
39	80	227
40	75	229
41	##	395
42	#3	482
43	59	523
44	#3	552
45	50	713
4#	44	873
47	31	1188
48	40	9#5
49	41	1184
50	41	1287
51	30	1#15
52	28	1752
53	33	2010
54	90	89
55	78	235
5#	7#	254
57	74	302
58	7#	221
59	##	402
#0	#5	430
#1	57	492
#2	#3	507
#3	#0	518
#4	#0	545
#5	57	#02

##	81	#58
#7	52	7ôô
#8	48	715
#9	55	749
7ô	4#	791
71	49	81ô
72	48	875
73	48	922
74	4#	927
75	97	3ô
7#	97	37
77	9#	38
78	94	5ô
79	91	52
8ô	95	55
81	89	111
82	87	153
83	81	223
84	77	232
85	#8	35ô
8#	#5	419
91	98	18
93	95	29
94	94	52
95	94	4ô
9#	51	#7ô
97	5ô	##9
98	75	2ô2
99	91	#7
1ôô	1ôô	7
1ô1	95	45
1ô2	1ôô	19
1ô3	54	14ô2
1ô4	24	2399

1ô5	99	5
1ô#	1ôô	3
1ô7	99	13
1ô8	98	4
114	99	4
115	8ô	18
11#	93	47
117	98	17
118	94	4ô
119	87	81
12ô	95	35
121	98	21
122	95	3ô
123	95	34
124	93	41
125	97	58
12#	89	71
127	9ô	81
128	87	9#
129	7ô	334
13ô	91	77
131	89	85
132	1ô2	1
133	1ôô	3
134	1ô1	3
135	1ô1	3
13#	1ôô	4
137	1ô1	4
138	1ô1	4
139	1ô1	5
14ô	98	#
141	94	#
142	1ôô	17
143	99	7

144	1ôô	7
145	99	8
14#	1ôô	8
147	99	8
148	99	1ô
149	99	1ô
15ô	97	1ô
151	95	18
152	1ôô	12
153	99	12
154	98	14
155	98	15
15#	98	15
157	99	15
158	1ôô	1#
159	9#	19
1#ô	97	19
1#1	97	2ô
1#2	97	2ô
1#3	99	23
1#4	9#	24
1#5	9ô	#2
1##	#ô	9ô5
1#7	98	#
1#8	99	4
1#9	99	19
17ô	1ôô	#
171	99	5
172	95	7
173	99	13
174	99	13
175	99	#
17#	1ôô	11
177	97	24

178	8#	1ô8
179	95	34
18ô	97	1#
182	99	4
183	75	232
184	1ôô	8
185	98	1
18#	99	1
187	99	4
188	99	#
189	1ôô	4
19ô	1ôô	#
191	1ôô	5
192	9#	#
193	99	19
19#	89	95
197	44	1251
198	91	#7
199	##	453
2ôô	8#	114
2ô1	8#	119
2ô2	#9	39ô
2ô3	75	237
2ô4	8ô	299
2ô5	7#	247
2ô#	77	357
2ô7	75	442
2ô8	94	43
2ô9	95	33
21ô	9#	13
211	93	48
212	97	2#
213	##	414
214	1ô1	2

INDICAÇÕES

Os compostos do presente pedido de patente são úteis para o fabrico de um medicamento para a prevenção e/ou o tratamento de doenças em que a atividade de um recetor de CCR3 está envolvido.

Prefere-se o fabrico de um medicamento para a prevenção e/ou o tratamento de uma grande variedade de distúrbio e doenças inflamatórias, infecciosas e imunorreguladoras e doenças das queixas respiratórias ou gastrointestinais, doenças inflamatórias das articulações e doenças alérgicas da nasofaringe, olhos e pele, incluindo asma e doenças alérgicas, doenças eosinofílicas, infeção por micróbios patogénicos (que, por definição, inclui os vírus), bem como patologias autoimunes tais como a artrite reumatoide e a aterosclerose, bem como doenças associadas à neovascularização aumentada anormal tal como a degeneração macular relacionada à idade (AMD), retinopatia diabética e edema macular diabético, a degeneração macular relacionada à idade é a principal causa de cegueira no mundo todo. A maioria da cegueira em AMD resulta da invasão da retina por neovascularização coróide. CCR3 é expresso especificamente em células endoteliais neovasculares coróideais de pacientes com AMD. Num modelo animal do ratinho frequentemente utilizado para a AMD de neovascularização coróide induzida por lesão por laser foi diminuída pela depleção genética de CCR3 ou ligandos de CCR3, bem como pelo tratamento dos ratinhos com um anticorpo anti-CCR3 ou um antagonista do CCR3 (Takeda et al., Nature 2009, 460 (7252): 225-30)

O mais preferido é o fabrico de um medicamento para a prevenção e/ou o tratamento de, por exemplo, doenças e condições inflamatórias ou alérgicas, incluindo doenças alérgicas respiratórias, tais como asma, rinite alérgica perene e sazonal, conjuntivite alérgica, doenças pulmonares por hipersensibilidade, pneumonite de hipersensibilidade, celulite eosinofílica (por exemplo, síndrome de Wells),

pneumonias eosinofílicas (por exemplo, síndrome de Loeffler, pneumonia eosinofílica crónica), fascite eosinofílica (por exemplo, síndrome de Shulman), hipersensibilidade do tipo retardado, as doenças pulmonares intersticiais (ILD) (por exemplo, fibrose pulmonar idiopática, ou ILD associada a artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistémico, espondilite anquilosante, esclerose sistémica, síndrome de Sjogren polimiosite ou dermatomiosite); asma não alérgica; broncoconstrição induzida pelo exercício; anafilaxia sistêmicas ou respostas de hipersensibilidade, alergias a medicamentos (por exemplo, a penicilina, cefalosporinas), síndrome de eosinofilia-mialgia devido à ingestão de triptofano contaminado, alergias a picada de inseto; doenças autoimunes, tais como artrite reumatoide, artrite psoriática, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistémico, miastenia grave, trombocitopenia imune (ITP adulta, trombocitopenia neonatal, ITP pediátrica), anemia hemolítica imune (autoimune e induzida por drogas), síndrome de Evans (citopenias imunes de células plaquetárias e glóbulos vermelhos), doença do Rh do recém-nascido, síndrome de Goodpasture (doença anti-GBM), celíaca, cardiomiopatia autoimune diabetes de início juvenil; glomerulonefrite, tiroidite autoimune, doença de Behcet; rejeição do enxerto (por exemplo, no transplante), incluindo rejeição do aloenxerto ou doença enxerto-versus-hospedeiro; doenças inflamatórias do intestino, como a doença de Crohn e colite ulcerativa; espondiloartropatias; esclerodermia; a psoríase (incluindo a psoríase mediada células T) e dermatoses inflamatórias tais como a dermatite, o eczema, a dermatite atópica, dermatite de contacto alérgica, urticária; vasculite (por exemplo, vasculite necrotizante, cutânea e de hipersensibilidade); eritema nodoso; miosite eosinofílica, fascite eosinofílica; cancros com infiltração de leucócitos da pele ou órgãos;

doença pulmonar obstrutiva crônica, degeneração macular relacionada com a idade (AMD), a retinopatia diabética e edema macular diabético.

MÉTODO DE TRATAMENTO

Por conseguinte, a presente invenção refere-se a compostos que são úteis na prevenção e/ou no tratamento de uma ampla variedade de distúrbios e doenças inflamatórias, infecciosas e imunorreguladoras, incluindo asma e doenças alérgicas, doença pulmonar obstrutiva crônica, infecção por micróbios patogênicos (que, por definição, inclui os vírus), patologias autoimunes tais como a artrite reumatoide e a aterosclerose, bem como a degeneração macular relacionada com a idade (AMD), a retinopatia diabética e edema macular diabético.

Por exemplo, um presente composto que inibe uma ou mais funções de um recetor de quimiocina de mamíferos (por exemplo, um recetor de quimiocina humano) pode ser administrado para inibir (ou seja, reduzir ou prevenir) a inflamação, doenças infecciosas ou neovascularização aumentada anormal. Como resultado, um ou mais processos inflamatórios, tais como a emigração de leucócitos, a adesão, quimiotaxia, exocitose (por exemplo, de enzimas, fatores de crescimento, histamina) ou a libertação de mediador inflamatório, a sobrevivência ou a proliferação de células que expressam CCR3 é inibida. Por exemplo, a infiltração eosinofílica para locais inflamatórios (por exemplo, na asma ou rinite alérgica) pode ser inibida de acordo com o presente método. Em particular, o composto dos seguintes exemplos tem atividade no bloqueio da ativação e migração de células que expressam o recetor CCR3 utilizando as quimiocinas adequadas nos ensaios mencionados acima. Em outro exemplo, a proliferação endotelial e neovascularização podem ser inibidas (ou seja, reduzidas ou prevenidas). Como resultado neovascularização aumentada anormal, isto é, da retina, é inibida.

Para além dos primatas, tais como seres humanos, uma variedade de outros mamíferos pode ser tratada de acordo com o método da presente invenção. Por exemplo, mamíferos, incluindo mas não se limitando a, vacas, ovelhas, cabras, cavalos, cães, gatos, cobaias, ratos ou outras espécies de bovinos, ovinos, equinos, caninos, felinos, roedores ou murinos podem ser tratadas. No entanto, o método também pode ser praticado em outras espécies, tais como espécies aviárias. O indivíduo tratado nos métodos acima é um mamífero, macho ou fêmea, nos quais é desejada a inibição da atividade do recetor de quimiocina.

As doenças ou condições da espécie humana ou de outras que podem ser tratadas com inibidores da função do recetor de quimiocina, incluem, mas não são limitadas a: doenças e condições inflamatórias ou alérgicas, incluindo doenças respiratórias alérgicas, tais como asma, rinite alérgica, doenças pulmonares de hipersensibilidade, pneumonite de hipersensibilidade, celulite eosinofílica (por exemplo, síndrome de Well), pneumonias eosinofílicas (por exemplo, síndrome de Loeffler, pneumonia eosinofílica crónica), fascite eosinofílica (por exemplo, síndrome de Shulman), hipersensibilidade do tipo retardado, as doenças pulmonares intersticiais (ILD) (por exemplo, fibrose pulmonar idiopática ou a ILD associada a artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistémico, espondilite anquilosante, esclerose sistémica, síndrome de Sjogren polimiosite ou dermatomiosite); doença pulmonar obstrutiva crónica (incluindo exacerbações induzidas por rinovírus); anafilaxia sistémica ou respostas de hipersensibilidade, alergias a medicamentos (por exemplo, a penicilina, cefalosporinas), síndrome eosinofiliálgica devido à ingestão de triptofano contaminado, alergias à picada de inseto; doenças autoimunes, tais como artrite reumatoide, artrite psoriática, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistémico, miastenia gravis, diabetes de início juvenil;

glomerulonefrite, tiroidite autoimune, doença de Behcet; rejeição do enxerto (por exemplo, no transplante), incluindo rejeição do aloenxerto ou doença de enxerto-versus-hospedeiro; doenças inflamatórias do intestino, como a doença de Crohn e colite ulcerativa; espondiloartropatias; esclerodermia; a psoríase (incluindo a psoríase mediada células T) e dermatoses inflamatórias tais como a dermatite, eczema, dermatite atópica, dermatite de contacto alérgica, urticária; vasculite (por exemplo, vasculite necrotizante, cutânea e de hipersensibilidade); miosite eosinofílica, fascite eosinofílica; cancros com infiltração de leucócitos da pele ou órgãos. Outras doenças ou condições patológicas nas quais as respostas inflamatórias indesejáveis são para ser inibidas podem ser tratadas, incluindo, mas não se limitando a, lesão de reperfusão, aterosclerose, certas doenças malignas hematológicas, a toxicidade induzida por citocinas (por exemplo, choque séptico, choque endotóxico), polimiosite, dermatomiosite. As doenças ou condições infecciosas da espécie humana ou de outras que podem ser tratadas com inibidores da função do recetor de quimiocina, incluem, mas não são limitadas a, VIH.

Também doenças associadas à neovascularização aumentada anormal tais como degeneração macular relacionada com a idade (AMD), a retinopatia diabética e edema macular diabético podem ser tratadas.

Num outro aspeto, a presente invenção pode ser utilizada para avaliar agonistas ou antagonistas putativos específicos de um recetor acoplado a proteína G. A presente invenção é dirigida à utilização destes compostos na preparação e execução de ensaios de rastreio para compostos que modulam a atividade de recetores de quimiocinas. Além disso, os compostos desta invenção são úteis para estabelecer ou determinar o local de ligação de outros compostos a recetores de quimiocinas, por exemplo, por

inibição competitiva ou como referência num ensaio para comparar a sua atividade conhecida com um composto com uma atividade desconhecida. Ao desenvolver novos ensaios ou protocolos, os compostos de acordo com a presente invenção poderiam ser utilizados para testar a sua eficácia.

Especificamente, tais compostos podem ser proporcionados num kit comercial, por exemplo, para utilização em pesquisa farmacêutica envolvendo as doenças acima referidas. Os compostos da presente invenção também são úteis para a avaliação de moduladores específicos putativos dos recetores de quimiocina. Além disso, pode-se utilizar compostos da presente invenção para examinar a especificidade dos recetores acoplados à proteína G que não se pensa serem recetores de quimiocina, quer por servir como exemplos de compostos que não se ligam ou como variantes estruturais de compostos ativos nestes recetores que pode ajudar a definir locais específicos de interação.

COMBINAÇÕES

Os compostos de fórmula geral 1 podem ser usados sozinhos ou combinados com outras substâncias ativas de fórmula 1 de acordo com a invenção. Os compostos de fórmula geral 1 podem também opcionalmente ser combinados com outras substâncias farmacologicamente ativas. Estes incluem, agonistas β 2-adrenorreceptores (curta e longa duração), anti-colinérgicos (curta e longa duração), esteroides anti-inflamatórios (corticosteroides orais e tópicos), cromoglicato, metilxantina, glicocorticoidemiméticos dissociados, inibidores de PDE3, inibidores de PDE4, inibidores de PDE7, antagonistas de LTD4, inibidores de EGFR, agonistas da dopamina, antagonistas de PAF, derivados de Lipoxina A4, moduladores de FPRL1, antagonistas do recetor de LTB4 (BLT1, BLT2), antagonistas do recetor de histamina H1, antagonistas do recetor de histamina H4, antagonistas do recetor histamina H1/H3 duplo, inibidores de PI3-quinase, inibidores de

tirosina-quinases não recetoras, como por exemplo, LYN, LCK, SYK, ZAP-70, FYN, BTK ou ITK, os inibidores de MAP quinases como por exemplo p38, ERK1, ERK2, JNK1, JNK2, JNK3 ou SAP, inibidores da via de sinalização de NF- κ B como por exemplo inibidores da IKK2 quinase, inibidores de iNOS, inibidores de MRP4, inibidores da biossíntese do leucotrieno como, por exemplo, 5-lipoxigenase (5-LO), inibidores de cPLA2, inibidores de leucotrieno A4 hidrolase ou inibidores da FLAP, agentes anti-inflamatórios não esteroides (AINE), antagonistas de CRTH2, moduladores dos recetores DP1, antagonistas do recetor do tromboxano, antagonistas de CCR3, antagonistas de CCR⁴, antagonistas de CCR¹, antagonistas do CCR5, antagonistas de CCR#, antagonistas de CCR7 antagonistas de CCR8, antagonistas de CCR9, antagonistas de CCR30, antagonistas de CXCR³, antagonistas de CXCR⁴, antagonistas de CXCR², antagonistas de CXCR¹, antagonistas de CXCR5, antagonistas de CXCR#, antagonistas de CX3CR³, antagonistas da neuroquinina (NK1, NK2), moduladores de recetor de esfingosina-1-fosfato, inibidores da esfingosina 1 fosfato liase, moduladores de recetor de adenosina como por exemplo agonistas A2a, moduladores de recetor purinérgicos como, por exemplo, inibidores de P2X7, ativadores da desacetilase de histona (HDAC), antagonistas da bradicinina (BK1, BK2), inibidores de TACE, moduladores de PPAR gama, inibidores Rho-quinase, inibidores da enzima conversora de interleucina 1-beta (ICE), moduladores do recetor de tipo Toll (TLR), inibidores da HMG-CoA redutase, antagonistas de VLA-4, inibidores de ICAM-1, agonistas de SHIP, antagonista de receto de GABAa, inibidores de ENaC, moduladores do recetor de melanocortina (MC1R, MC2R, MC3R, MC4R, MC5r), antagonistas de CGRP, antagonistas da endotelina, antagonistas de TNF α , anticorpos anti-TNF, anticorpos anti-GM-CSF, os anticorpos anti-CD4#, anticorpos anti-IL-1, anticorpos anti-IL-2, anticorpos anti-IL-4, anticorpos

anti-IL-5, anticorpos anti-IL-13, anticorpos anti-IL-4/IL-13, anticorpos anti-TSLP, anticorpos anti-OX40, mucorreguladores, agentes imunoterapêuticos, compostos agianst inchaço das vias aéreas, os compostos contra a tosse, inibidores de VEGF, mas também combinações de dois ou três substâncias ativas.

Preferem-se os betamiméticos, anticolinérgicos, corticosteroides, inibidores de PDE4, antagonistas de LTD4, inibidores de EGFR, inibidores de CRTH2, inibidores de 5-LO, antagonistas do recetor de histamina e inibidores de SYK, mas também combinações de dois ou três substâncias ativas, isto é:

- Betamiméticos com corticosteroides, inibidores de PDE4, inibidores de CRTH2 ou antagonistas de LTD4,
- Anticolinérgicos com betamiméticos, corticosteroides, inibidores de PDE4, inibidores de CRTH2 ou antagonistas de LTD4,
- Corticosteroides com PDE4, inibidores de CRTH2-inibidores ou antagonistas de LTD4-
- Inibidores de PDE4 com inibidores de CRTH2 ou antagonistas de LTD4
- inibidores de CRTH2 com antagonistas de LTD4.

FORMAS FARMACÊUTICAS

Preparações adequadas para administração dos compostos da fórmula 1 incluem, por exemplo, comprimidos, cápsulas, supositórios, soluções e pós, etc. O teor do(s) composto(s) farmaceuticamente ativo(s) deve estar no intervalo desde 0,05 até 90 % em peso, preferentemente de 0,1 a 50 % em peso da composição como um todo. Os comprimidos adequados podem ser obtidos, por exemplo, por meio de mistura da(s) substância(s) ativa(s) com excipientes conhecidos, por exemplo diluentes inertes, tais como carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou lactose, desintegrantes, tais como amido de milho ou ácido algínico, agentes ligantes tais como amido ou gelatina, lubrificantes, tais como estearato

de magnésio ou talco e/ou agentes para atrasar a libertação, tais como carboximetilcelulose, ftalato de acetato de celulose, ou acetato de polivinilo. Os comprimidos podem também compreender várias camadas.

Comprimidos revestidos podem ser preparados em conformidade, mediante revestimento de núcleos produzidos de forma análoga aos comprimidos, com substâncias normalmente utilizadas para revestimentos de comprimidos, por exemplo, colidona ou goma-laca, goma-arábica, talco, dióxido de titânio ou açúcar. Para conseguir a libertação retardada ou prevenir incompatibilidades o núcleo também pode consistir num número de camadas. Do mesmo modo o revestimento do comprimido pode consistir num número ou camadas para obter libertação retardada, utilizando possivelmente os excipientes mencionado acima para os comprimidos.

Os xaropes e elixires contendo as substâncias ativas ou combinações das mesmas de acordo com a invenção podem conter adicionalmente um edulcorante tal como sacarina, ciclamato, glicerina ou açúcar e um intensificador de sabor, por exemplo, um aromatizante tal como vanilina ou extrato de laranja. Também podem conter adjuvantes de suspensão ou espessantes, tais como carboximetilcelulose de sódio, agentes molhantes tais como, por exemplo, produtos de condensação de álcoois gordos com óxido de etileno, ou conservantes tais como p-hidroxibenzoatos.

As soluções são preparadas da forma usual, por exemplo, com a adição de agentes de isotonicidade, conservantes, tais como p-hidroxibenzoatos ou estabilizantes, tais como sais de metais alcalinos do ácido etilenodiaminotetra-acético, opcionalmente utilizando emulsionantes e/ou dispersantes, enquanto que, se for utilizada água como diluente, por exemplo, solventes orgânicos podem, opcionalmente, ser utilizados como agentes solubilizantes ou auxiliares de dissolução, e as soluções

podem ser transferidas para frascos de injeção ou ampolas ou garrafas de infusão.

As cápsulas contendo uma ou várias substâncias ativas ou combinações de substâncias ativas podem, por exemplo, ser preparadas por mistura das substâncias ativas com veículos inertes, tais como lactose ou sorbitol e embalá-los em cápsulas de gelatina.

Supositórios adequados podem ser feitos, por exemplo, por mistura com agentes de suporte previstos para o efeito, tais como gorduras neutras ou polietileno glicol ou derivados dos mesmos.

Excipientes que podem ser utilizados incluem, por exemplo, água, solventes orgânicos farmacologicamente aceitáveis, tais como parafinas (por exemplo, frações de petróleo), óleos vegetais (por exemplo, óleo de amendoim ou sésamo), álcoois mono ou polifuncionais (por exemplo, etanol ou glicerol), veículos, como por exemplo, pós minerais naturais (por exemplo, caulinos, argilas, talco, giz), pós minerais sintéticos (por exemplo, ácido silícico altamente disperso e silicatos), açúcares (por exemplo, cana de açúcar, lactose e glicose), emulsionantes (por exemplo, lignina, licores de cozimento de sulfito, metilcelulose, amido e polivinilpirrolidona) e lubrificantes (por exemplo estearato de magnésio, talco, ácido esteárico e laurilsulfato de sódio).

Para utilização oral, os comprimidos podem obviamente conter, além dos veículos especificados, aditivos, tais como citrato de sódio, carbonato de cálcio e fosfato dicálcico, juntamente com várias substâncias adicionais, tais como amido, preferentemente amido de batata, gelatina e semelhantes. Lubrificantes, tais como estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio e talco, podem também ser utilizadas para produzir os comprimidos. No caso de suspensões aquosas as substâncias ativas podem ser combinadas com vários intensificadores de sabor ou

corantes, para além dos excipientes mencionado acima.

Para a administração dos compostos de fórmula 1 é particularmente preferido de acordo com a invenção utilizar preparações ou formulações farmacêuticas que são adequadas para inalação. Preparações inaláveis incluem pós inaláveis, aerossóis dosimetrados contendo propulsor ou soluções inaláveis sem propulsores. Dentro do âmbito da presente invenção, o termo soluções inaláveis sem propulsores inclui também concentrados ou soluções inaláveis estéreis prontas para utilização. As formulações que podem ser utilizadas dentro do âmbito da presente invenção são descritas em mais detalhe na seguinte parte da memória descritiva.

Os pós inaláveis que podem ser utilizados de acordo com a invenção pode conter 1, seja por si só ou em mistura com excipientes fisiologicamente aceitáveis adequados.

Se as substâncias ativas 1 estiverem presentes em mistura com excipientes fisiologicamente aceitáveis, os seguintes excipientes fisiologicamente aceitáveis podem ser utilizados para preparar estes pós inaláveis de acordo com a invenção: monossacáridos (por exemplo, glicose ou arabinose), dissacáridos (por exemplo, lactose, sacarose, maltose), oligo e polissacáridos (por exemplo, dextranos), poliálcoois (por exemplo, sorbitol, manitol, xilitol), sais (por exemplo cloreto de sódio, carbonato de cálcio) ou misturas destes excipientes. Preferentemente, mono ou dissacáridos são utilizados, enquanto que a utilização de lactose ou glicose é preferida, particularmente, mas não exclusivamente, na forma dos seus hidratos. Para os fins da invenção, a lactose é o excipiente particularmente preferido, enquanto que a lactose monohidrato é mais particularmente preferido.

No âmbito dos pós inaláveis de acordo com a invenção, os excipientes têm um tamanho de partícula média máximo de até 25 μm , preferentemente entre 10 e 15 μm , mais preferentemente entre 15 e 8 μm . Pode, por vezes, parecer

apropriado adicionar frações mais finas de excipiente com um tamanho médio de partícula de 1 a 9 μm , para o excipiente mencionado acima. Estes excipientes mais finos também são selecionados a partir do grupo de possíveis excipientes mencionados anteriormente. Finalmente, com a finalidade de preparar os pós inaláveis de acordo com a invenção, a substância ativa micronizada 1, preferentemente com um tamanho médio de partícula de 0,5 a 10 μm , mais preferentemente de 1 a 5 μm , é adicionada à mistura de excipientes. Processos para a produção dos pós inaláveis de acordo com a invenção, por moagem e micronização e finalmente misturando os ingredientes em conjunto, são conhecidos da técnica anterior.

Os pós inaláveis de acordo com a invenção podem ser administrados utilizando inaladores conhecidos do estado da técnica.

Os aerossóis de inalação contendo gás propulsor de acordo com a invenção podem conter os compostos 1 dissolvidos no gás propulsor ou na forma dispersa. Os compostos 1 podem estar contidos em formulações separadas ou em uma formulação comum, em que os compostos 1 são ou ambos dissolvidos, ambos dispersos ou em cada caso, apenas um componente é dissolvido e o outro é disperso. Os gases propulsores que podem ser utilizados para preparar os aerossóis de inalação são conhecidos do estado da técnica. Gases propulsores adequados são selecionados de entre hidrocarbonetos, tais como n-propano, n-butano ou isobutano e hidrocarbonetos halogenados, tais como derivados fluorados do metano, etano, propano, butano, ciclopropano ou ciclobutano. Os gases propulsores mencionados acima podem ser utilizados por si só ou misturados entre si. Gases propulsores particularmente preferidos são derivados de alcanos halogenados selecionados a partir de TG134a e TG227 e misturas dos mesmos.

Os aerossóis de inalação impulsionados por propulsor

podem também conter outros ingredientes, tais como co-solventes, estabilizadores, tensioativos, antioxidantes, lubrificantes e reguladores de pH. Todos estes ingredientes são conhecidos na técnica.

Os aerossóis de inalação impulsionados por propulsor de acordo com a invenção mencionados acima podem ser administrados utilizando inaladores conhecidos na técnica (MDIs = inaladores de dose calibrada).

Além disso, as substâncias ativas 1 de acordo com a invenção podem ser administrados sob a forma de soluções inaláveis isentas de propulsores e suspensões. O solvente utilizado pode ser uma solução aquosa ou alcoólica, preferentemente etanólica. O solvente pode ser a água por si só ou uma mistura de água e etanol. A proporção relativa de etanol em comparação com a água não é limitada, mas o máximo é de preferentemente até 70 por cento em volume, mais particularmente até 50 por cento em volume, e o mais preferentemente de até 30 por cento em volume. O resto do volume é constituído por água. As soluções ou suspensões contendo 1 são ajustadas a um pH de 2 a 7, preferentemente de 2 a 5, utilizando os ácidos adequados. O pH pode ser ajustado utilizando ácidos selecionados a partir de ácidos inorgânicos ou orgânicos. Exemplos de ácidos inorgânicos particularmente adequados incluem ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico e/ou ácido fosfórico. Exemplos de ácidos orgânicos particularmente adequados incluem ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico e/ou ácido propiônico, etc. Ácidos inorgânicos preferidos são os ácidos clorídrico e sulfúrico. É também possível utilizar os ácidos que já se formaram um sal de adição de ácido com uma das substâncias ativas. Dos ácidos orgânicos, o ácido ascórbico, ácido fumárico e ácido cítrico são preferidos. Se for desejado, podem ser utilizadas misturas dos ácidos

acima, particularmente no caso de ácidos que possuem outras propriedades para além das suas qualidades acidificantes, por exemplo, como aromatizantes, antioxidantes ou agentes complexantes, tais como ácido cítrico ou ácido ascórbico, por exemplo. De acordo com a invenção, é particularmente preferido utilizar ácido clorídrico para ajustar o pH.

Se for desejado, a adição de ácido edético (EDTA) ou um dos sais conhecidos dos mesmo, edetato de sódio, como estabilizante ou agente complexante pode ser omitido nestas formulações. Outras formas de realização podem conter este composto ou estes compostos. Numa forma de realização preferida, o teor de edetato de sódio com base em é inferior a 100 mg/100 ml, preferentemente inferior a 50 mg/100 ml, mais preferentemente inferior a 20 mg/100 ml. Geralmente, as soluções inaláveis em que o teor de edetato de sódio é desde 0 a 10 mg/100 ml são preferidas. Co-solventes e/ou outros excipientes podem ser adicionados às soluções inaláveis livres de propelente. Os co-solventes preferidos são aqueles que contêm grupos hidroxilo ou outros grupos polares, por exemplo álcoois - especialmente álcool isopropílico, glicóis - em especial propilenoglicol, polietilenoglicol, polipropilenoglicol, éter glicólico, glicerol, álcoois de polioxietileno e ésteres de ácidos gordos de polioxietileno. Os termos excipientes e aditivos, neste contexto, significam qualquer substância farmacologicamente aceitável, que não é uma substância ativa, mas que possa ser formulada com a substância ou substâncias ativas no solvente fisiologicamente adequado, para melhorar as propriedades qualitativas da formulação de substância ativa. De um modo preferido, estas substâncias não têm qualquer efeito farmacológico ou, em ligação com a terapêutica desejada, sem apreciável ou pelo menos qualquer efeito farmacológico indesejável. Os excipientes e aditivos incluem, por exemplo, tensioativos, tais como lecitina de soja, ácido oleico, ésteres de sorbitano, tais como

polissorbatos, polivinilpirrolidona, outros estabilizadores, agentes complexantes, antioxidantes e/ou conservantes, que garantem ou prolongam o prazo de validade da formulação farmacêutica terminada, aromatizantes, vitaminas e/ou outros aditivos conhecidos na técnica. Os aditivos incluem os sais farmacologicamente aceitáveis, tais como cloreto de sódio como agentes isotônicos.

Os excipientes preferidos incluem antioxidantes, tais como ácido ascórbico, por exemplo, desde que não tenha já sido usado para ajustar o pH, vitamina A, vitamina E, tocoferóis e vitaminas e provitaminas semelhantes que ocorrem no organismo humano.

Os conservantes podem ser utilizados para proteger a formulação da contaminação com agentes patogênicos. Os conservantes adequados são aqueles que são conhecidos na técnica, particularmente cloreto de piridínio de cetilo, cloreto de benzalcônio ou ácido benzoico ou benzoatos, tais como benzoato de sódio na concentração conhecida a partir da especialidade anterior. Os conservantes mencionados acima estão, de preferência presentes em concentrações de até 50 mg/100 ml, mais preferentemente entre 5 e 20 mg/100 ml.

As formulações preferidas contêm, além do solvente água e a substância ativa 1, somente cloreto de benzalcônio e edetato de sódio. Numa outra forma de realização preferida, nenhum edetato de sódio está presente.

A dosagem dos compostos de acordo com a presente invenção é naturalmente altamente dependente do modo de administração e a queixa que está a ser tratada. Quando administrados por inalação, os compostos de fórmula 1 são caracterizados por uma potência elevada, mesmo em doses no intervalo de µg. Os compostos de fórmula 1 também podem ser utilizados de forma eficaz acima do intervalo de µg. A dosagem pode, em seguida, estar no intervalo de grama, por exemplo.

Num outro aspeto, a presente invenção refere-se às formulações farmacêuticas mencionadas acima, tais como as que são caracterizadas pelo facto de conterem um composto de fórmula 1, em particular as formulações farmacêuticas mencionadas acima que podem ser administrados por inalação.

Os seguintes exemplos de formulações ilustram a presente invenção sem restringir o seu âmbito:

EXEMPLOS DE FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS

A)

<u>Comprimidos</u>	<u>por comprimido</u>
substância ativa 1	100 mg
lactose	140 mg
amido de milho	240 mg
polivinilpirrolidona	15 mg
estearato de magnésio	5 mg
	500 mg

A substância ativa finamente moída, a lactose e um pouco do amido de milho são misturados em conjunto. A mistura é peneirada, depois humedecida com uma solução de polivinilpirrolidona em água, amassada, granulada em húmido e seca. Os grânulos, o amido de milho restante e o estearato de magnésio são peneirados e misturados em conjunto. A mistura é prensada em comprimidos de forma e tamanho adequados.

B)

<u>Comprimidos</u>	<u>por comprimido</u>
substância ativa 1	80 mg
lactose	55 mg
amido de milho	190 mg
celulose microcristalina	35 mg
polivinilpirrolidona	15 mg
amido de carboximetilo de sódio	23 mg
estearato de magnésio	2 mg

400 mg

A substância ativa finamente moída, uma parte do amido de milho, lactose, celulose microcristalina e polivinilpirrolidona são misturados em conjunto, a mistura é peneirada e trabalhada com o amido de milho restante e água para formar um granulado, que é seco e peneirado. O amido de carboximetilo de sódio e o estearato de magnésio são adicionados e misturados e a mistura é comprimida para formar comprimidos de um tamanho adequado.

C)

<u>Solução de ampola</u>	
--------------------------	--

substância ativa 1	50 mg
sódio cloreto	50 mg
água para inj.	5 ml

A substância ativa é dissolvida em água ao seu próprio pH ou opcionalmente a pH 5,5 a 6,5 e o cloreto de sódio é adicionado para tornar a solução isotônica. A solução resultante é filtrada para remover os pirógenos e o filtrado é transferido sob condições assépticas em ampolas que são depois esterilizadas e seladas por calor. As ampolas contêm 5 mg, 25 mg e 50 mg de substância ativa.

D)

<u>Aerossol de dosificação</u>	
--------------------------------	--

substância ativa 1	0,05
trioleato de sorbitano	0,1
monofluorotriclorometano e TG134a : TG227 2:1	ad 100

A suspensão é transferida para um recipiente de aerossol convencional, com válvula de dosificação. De um modo preferido 50 µl de suspensão são libertados em cada acionamento. A substância ativa pode também ser libertada em doses mais elevadas, se for desejado (por exemplo, 0,02 % em peso).

E)

<u>Soluções (em mg/100 ml)</u>	
--------------------------------	--

substância ativa 1	333,3 mg
--------------------	----------

cloreto de benzalcônio	10,0 mg
EDTA	50,0 mg
HCl (1 N)	ad pH 2,4

Esta solução pode ser preparada da maneira usual.

F)

<u>Pó inalável</u>	
substância ativa 1	12 µg
monoidrato de lactose	ad 25 mg

O pó inalável é preparado de um modo habitual por meio da mistura dos ingredientes individuais.

DOCUMENTOS REFERIDOS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de documentos referidos pelo autor do presente pedido de patente foi elaborada apenas para informação do leitor. Não é parte integrante do documento de patente europeia. Não obstante o cuidado na sua elaboração, o IEP não assume qualquer responsabilidade por eventuais erros ou omissões.

Documentos de patente referidos na descrição

- US 2005182095 A [0010]
- WO 20040279 A [0164]
- WO 200109295 A [0166]
- WO 2005111029 A [0168]
- WO 20081137# A [0170]
- WO 2005095339 A [0175]
- WO 200411825# A [0177]
- WO 20040954# A [0179]
- WO 200405784 A [0181]
- WO 2004114371 A [0187] [0189] [0191] [0193]

Documentos de não patente citados na descrição

- LUSTER. *New Eng. J Med.*, 1998, vol. 338, 43#-445 [0002]
- ROLLINS. *Blood*, 1997, vol. 90, 909-928 [0002]
- LLOYD. *Curr Opin Pharmacol.*, 2003, vol. 3, 443-448 [0002]
- MURRAY. *Current Drug Targets*, 2004, vol. 7, 579-588 [0002]
- SMIT. *Eur J Pharmacol.*, 2004, vol. 533, 277-88 [0002]
- HORUK. *Trends Pharm. Sci.*, 1994, vol. 15, 159-1#5 [0004]
- MURPHY. *Pharmacol Rev.*, 2002, vol. 54 (2), 227-229 [0004]
- ALLEN. *Annu. Rev. Immunol.*, 2007, vol. 25, 787-820 [0004]
- BEN-BARRUCH et al. *Cell*, 1993, vol. 72, 415-425 [0004]
- LUSTER. *New Eng. J. Med.*, 1998, vol. 338, 43#-445 [0004]
- CHARO et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, vol. 91,

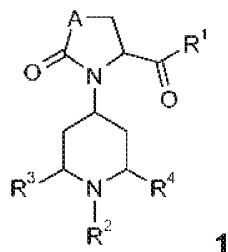
2752-275# [0004]

- COMBADIÈRE et al. *J. Biol. Chem.*, 1995, vol. 270, 1#491-1#494 [0004]
- POWER et al. *J. Biol. Chem.*, 1995, vol. 270, 19495-19500 [0004]
- SANSON et al. *Biochemistry*, 199#, vol. 35, 33#2-33#7 [0004]
- BABA et al. *J. Biol. Chem.*, 1997, vol. 272, 14893-14898 [0004]
- YOSHIE et al. *J. Leukoc. Biol.*, 1997, vol. #2, #34-#44 [0004]
- NAPOLITANO et al. *J. Immunol.*, 199#, vol. 157, 2759-27#3 [0004]
- BERNARDINI et al. *Eur. J. Immunol.*, 1998, vol. 28, 582-588 [0004]
- BONINI et al. *DNA and Cell Biol.*, 1997, vol. 1#, 1249-125# [0004]
- SCHWEICKART et al. *J Biol Chem*, 2000, vol. 275, 9550-955# [0004]
- WELLS ; SCHWARTZ. *Curr. Opin. Biotech.*, 1997, vol. 8, 741-748 [0005]
- COMERFORD. *Bioessays*, 2007, vol. 29 (3), 237-47 [0005]
- WEGMANN. *Am J Respir Cell Mol Biol.*, 2007, vol. 3# (1), #1-#7 [0007]
- FRYER. *J Clin Invest.*, 200#, vol. 11# (1), 228-23# [0007]
- DE LUCCA. *Curr Opin Drug Discov Devel*, 200#, vol. 9 (4), 51#-524 [0007]
- WATSON PS. *Bioorg Med Chem Lett.*, 200#, vol. 1# (21), 5#95-5#99 [0009]
- DE LUCCA. *J Med Chem.*, 2005, vol. 48 (#), 2194-2211 [0009]
- DE LUCCA. *Curr Opin Drug Discov Devel.*, 200#, vol. 9 (4), 51#-524 [0009]
- SATO et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. Pergamon, 01 January 2008, vol. 1# [0010]

- DE LUCCA et al. *Journal of Medicinal Chemistry*, 01 January 2002, vol. 45 (17) [0010]
- STAHL, P. HEINRICH. *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*. Wiley- VCHA, 2002 [0050]
- J.L. KELLEY ; J.A. LINN ; J.W.T. SELWAY. *J. Med. Chem*, 1989, vol. 32 (8), 1757-17#3 [0072]
- SCHITTKOWSKI. *Num Math*, 1994, vol. #8, 129-142 [0283]
- PONATH et al. *J. Exp. Med.*, 199#, vol. 183, 2437-2448 [0284]
- UGUCCIONI et al. *J. Clin. Invest.*, 1997, vol. 100, 1137-1143 [0284]
- HANSEL et al. *J. Immunol. Methods*, 1991, vol. 145, 105-110 [0284]
- TAKEDA et al. *Nature*, 2009, vol. 460 (7252), 225-30 [0287]

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto de fórmula 1,



em que

A é CH₂, O ou N-C_{1-#}-alquilo;

R¹ é selecionado a partir de

- NHR^{1.1}, NMeR^{1.1};
- NHR^{1.2}, NMeR^{1.2};
- NHCH₂-R^{1.3};
- NH-C_{3-#}-cicloalquilo, enquanto que opcionalmente um átomo de carbono é substituído por um átomo de azoto, enquanto que o anel é opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em C_{1-#}-alquilo, O-C_{1-#}-alquilo, NHSO₂-fenilo, NHCONH-fenilo, halogénio, CN, SO₂-C_{1-#}-alquilo, COO-C_{1-#}-alquilo;
- um anel bicíclico C₉ ou 10, enquanto que um ou dois átomos de carbono são substituídos por átomos de azoto e o sistema de anel é ligado via um átomo de azoto à estrutura básica de fórmula 1 e enquanto que o sistema de anel é opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em C_{1-#}-alquilo, COO-C_{1-#}-alquilo, C_{1-#}-haloalquilo, O-C_{1-#}-alquilo, NO₂, halogénio, CN, NHSO₂-C_{1-#}-alquilo, metoxi-fenilo;
- um grupo selecionado a partir de NHCH(piridinil)CH₂COO-C_{1-#}-alquilo, NHCH(CH₂O-C_{1-#}-alquil)-benzoimidazolilo, opcionalmente substituído com halogénio ou CN;
- ou 1-aminociclopentilo, opcionalmente substituído com

metil-oxadiazol;

$R^{1.1}$ é fenilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em $C_{1-\#}$ -alquilo, $C_{2-\#}$ -alquenilo, $C_{2-\#}$ -alquinilo, $C_{1-\#}$ -haloalquilo, $C_{1-\#}$ -alquilen-OH, $C_{2-\#}$ -alquilen-OH, $C_{2-\#}$ -alquinilen-OH, $CH_2CON(C_{1-\#}-alquil)_2$, $CH_2NHCONH-C_{3-\#}$ -cicloalquilo, CN, CO-piridinilo, $CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}$, $COO-C_{1-\#}$ -alquilo, $N(SO_2-C_{1-\#}-alquil)(CH_2CON(C_{1-4}-alquil)_2)$ O- $C_{1-\#}$ -alquilo, O-piridinilo, $SO_2-C_{1-\#}$ -alquilo, $SO_2-C_{1-\#}$ -alquilen-OH, $SO_2-C_{3-\#}$ -cicloalquilo, SO_2 -piperidinilo, $SO_2NH-C_{1-\#}$ -alquilo, $SO_2N(C_{1-\#}-alquil)_2$, halogénio, CN, CO-morfolinilo, CH_2 -piridinilo ou um anel heterocíclico opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em $C_{1-\#}$ -alquilo, $NHC_{1-\#}$ -alquilo e =O;

$R^{1.1.1}$ H, $C_{1-\#}$ -alquilo, $C_{3-\#}$ -cicloalquilo, $C_{1-\#}$ -haloalquilo, $CH_2CON(C_{1-\#}-alquilo)_2$, CH_2CO -azetindinilo, $C_{1-\#}$ -alquilen- $C_{3-\#}$ -cicloalquilo, CH_2 -piranilo, CH_2 -tetrahydrofurano, CH_2 -furanilo, $C_{1-\#}$ -alquilen-OH ou tiadiazolilo, opcionalmente substituído com $C_{1-\#}$ -alquilo;

$R^{1.1.2}$ H, $C_{1-\#}$ -alquilo, $SO_2C_{1-\#}$ -alquilo;

ou $R^{1.1.1}$ e $R^{1.1.2}$ juntos estão a formar um anel carbocíclico de quatro, cinco ou seis membros, que contém opcionalmente um N ou O, substituindo um átomo de carbono do anel, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em $C_{1-\#}$ -alquilo, C_{1-4} -alquilen-OH, OH, =O; ou

$R^{1.1}$ é fenilo, em que dois resíduos adjacentes estão a formar juntos um anel carbocíclico aromático ou não aromático de cinco ou seis membros, que contém opcionalmente independentemente um do outro um ou dois N, S, ou SO_2 , substituindo um átomo de carbono do anel, em que o anel é opcionalmente substituído com C_{1-4} -alquilo ou =O;

$R^{1.2}$ é selecionado a partir de

- heteroarilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em $C_{1-\#}$ -alquilo, $C_{2-\#}$ -alquenilo, $C_{2-\#}$ -alquinilo, $C_{3-\#}$ -cicloalquilo, $CH_2COO-C_{1-\#}$ -alquilo, $CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}$, $COR^{1.2.3}$, $COO-C_{1-\#}$ -alquilo, $CONH_2$, $O-C_{1-\#}$ -alquilo, halogênio, CN, $SO_2N(C_{1-\#}-alquil)_2$ ou heteroarilo opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em $C_{1-\#}$ -alquilo;
- heteroarilo, opcionalmente substituído com um anel carbocíclico não aromático de cinco ou seis membros contendo independentemente um do outro dois N, O, S, ou SO_2 , substituindo um átomo de carbono do anel;
- um anel bicíclico C_9 ou 10 aromático ou não aromático, enquanto que um ou dois átomos de carbono são substituídos por N, O ou S cada um opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em $N(C_{1-\#}-alquil)_2$, $CONH-C_{1-\#}$ -alquilo, $=O$;
- um anel heterocíclico não aromático, opcionalmente substituído com piridinilo;
- 4,5-dihidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente substituído com $NHCO-C_{1-\#}$ -alquilo, $R^{1.2.1}H$, $C_{1-\#}$ -alquilo, $C_{1-\#}$ -alquilenos- $C_{3-\#}$ -cicloalquilo, C_{1-4} -alquilenos-fenilo, C_{1-4} -alquilenos-furanilo, $C_{3-\#}$ -cicloalquilo, C_{1-4} -alquilenos- $O-C_{1-4}$ -alquilo, $C_{1-\#}$ -haloalquilo ou um anel carbocíclico não aromático de cinco ou seis membros, que contém opcionalmente independentemente um do outro um ou dois N, O, S, ou SO_2 , substituindo um átomo de carbono do anel, opcionalmente substituído com 4-ciclopropilmetil-piperazinilo $R^{1.2.2}H$, $C_{1-\#}$ -alquilo;
- $R^{1.2.3}$ um anel carbocíclico não aromático de cinco ou seis membros, que contém opcionalmente independentemente um do outro um ou dois N, O, S, ou SO_2 , substituindo um

átomo de carbono do anel;

$R^{1.3}$ é selecionado a partir de fenilo, heteroarilo ou indolilo, cada um opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em $C_{1-#}$ -alquilo, $C_{3-#}$ -cicloalquilo, $O-C_{1-#}$ -alquilo, $O-C_{1-#}$ -haloalquilo, fenilo, heteroarilo;

R^2 é selecionado a partir do grupo que consiste em $C_{1-#}$ -alquileno-fenilo, $C_{1-#}$ -alquileno-naftilo, e $C_{1-#}$ -alquileno-heteroarilo; cada um opcionalmente substituído com um, dois ou três resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em $C_{1-#}$ -alquilo, $C_{1-#}$ -haloalquilo, $O-C_{1-#}$ -alquilo, $O-C_{1-#}$ -haloalquilo, halogênio;

R^3 é H, $C_{1-#}$ -alquilo;

R^4 é H, $C_{1-#}$ -alquilo;

ou R^3 e R^4 juntos estão a formar um grupo CH_2-CH_2 .

2. Um composto de fórmula 1 de acordo com a reivindicação 1, em que

A é CH_2 , O ou $N-C_{1-4}$ -alquilo;

R^1 é selecionado a partir de

- $NHR^{1.1}$, $NMeR^{1.1}$;
- $NHR^{1.2}$, $NMeR^{1.2}$;
- $NHCH_2-R^{1.3}$;
- $NH-C_{3-#}$ -cicloalquilo, enquanto que opcionalmente um átomo de carbono é substituído por um átomo de azoto, enquanto que o anel é opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em $C_{1-#}$ -alquilo, $O-C_{1-#}$ -alquilo, $NHSO_2$ -fenilo, $NHCONH$ -fenilo, halogênio, CN, $SO_2-C_{1-#}$ -alquilo, $COO-C_{1-#}$ -alquilo;
- um anel bicíclico C_9 ou 10 , enquanto que um ou dois átomos de carbono são substituídos por átomos de azoto e o sistema de anel é ligado via um átomo de azoto à estrutura básica de fórmula 1 e enquanto que o sistema de anel é opcionalmente substituído com um ou dois

resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em $C_{1-\#}$ -alquilo, $COO-C_{1-\#}$ -alquilo, $C_{1-\#}$ -haloalquilo, $O-C_{1-\#}$ -alquilo, NO_2 , halogênio, CN, $NHSO_2-C_{1-\#}$ -alquilo, m-metoxifenilo;

- um grupo selecionado a partir de $NHCH(\text{piridinil})CH_2COO-C_{1-\#}$ -alquilo, $NHCH(CH_2O-C_{1-\#}$ -alquil)-benzoimidazolilo, opcionalmente substituído com Cl;

- ou 1-aminociclopentilo, opcionalmente substituído com metil-oxadiazolilo;

$R^{1.1}$ é fenilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em $C_{1-\#}$ -alquilo, $C_{1-\#}$ -haloalquilo, $CH_2CON(C_{1-\#}$ -alquil) $_2$, $CH_2NHCONH-C_{3-\#}$ -cicloalquilo, CN, $CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}$, $COO-C_{1-\#}$ -alquilo, $O-C_{1-\#}$ -alquilo, $SO_2-C_{1-\#}$ -alquilo, $SO_2-C_{1-\#}$ -alquilen-OH, $SO_2-C_{3-\#}$ -cicloalquilo, SO_2 -piperidinilo, $SO_2NH-C_{1-\#}$ -alquilo, $SO_2N(C_{1-\#}$ -alquil) $_2$, halogênio, CN, CO-morfolinilo, CH_2 -piridinilo ou um anel heterocíclico opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em $C_{1-\#}$ -alquilo, $NHC_{1-\#}$ -alquilo, =O;

$R^{1.1.1}$ H, $C_{1-\#}$ -alquilo, $C_{3-\#}$ -cicloalquilo, $C_{1-\#}$ -haloalquilo, $CH_2CON(C_{1-\#}$ -alquilo) $_2$, CH_2CO -azetindinilo, $C_{1-\#}$ -alquilen- $C_{3-\#}$ -cicloalquilo, CH_2 -piranilo, CH_2 -tetrahydrofuranilo, CH_2 -furanilo, $C_{1-\#}$ -alquilen-OH ou tiadiazolilo, opcionalmente substituído com $C_{1-\#}$ -alquilo;

$R^{1.1.2}$ H, $C_{1-\#}$ -alquilo, $SO_2C_{1-\#}$ -alquilo;

ou $R^{1.1.1}$ e $R^{1.1.2}$ juntos estão a formar um anel carbocíclico de quatro, cinco ou seis membros, que contém opcionalmente um O, substituindo um átomo de carbono do anel, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em CH_2OH

$R^{1.2}$ é selecionado a partir de

- heteroarilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em C_{1-#}-alquilo, C_{3-#}-cicloalquilo, CH₂COO-C_{1-#}-alquilo, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COO-C_{1-#}-alquilo, CONH₂, O-C_{1-#}-alquilo, halogénio, CN, CO-pirrolidinilo, CO-morfolinilo ou heteroarilo opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em C_{1-#}-alquilo;

- benzotiazolilo, indazolilo, dihidro-indolilo, indanilo, tetrahidro-quinolinilo, cada um opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em N(C_{1-#}-alquil)₂, CONH-C_{1-#}-alquilo, =O;

- piperidinilo, opcionalmente substituído com piridinilo;

- 4,5-dihidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente substituído com NHCO-C_{1-#}-alquilo,

R^{1.2.1} H, C_{1-#}-alquilo;

R^{1.2.2} H, C_{1-#}-alquilo;

R^{1.3} é selecionado a partir de fenilo, pirazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, indolilo ou oxadiazolilo, cada um opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em C_{1-#}-alquilo, C_{3-#}-cicloalquilo, O-C_{1-#}-alquilo, O-C_{1-#}-haloalquilo;

R² é selecionado a partir de CH₂-fenilo ou CH₂-naftilo, ambos opcionalmente substituídos com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em C_{1-#}-alquilo, C_{1-#}-haloalquilo, O-C_{1-#}-alquilo, O-C_{1-#}-haloalquilo, halogénio; ou CH₂-tiofenilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em halogénio;

R³ é H, C₁₋₄-alquilo;

R⁴ é H, C₁₋₄-alquilo;

ou R³ e R⁴ juntos estão a formar um grupo CH₂-CH₂.

3. Um composto de fórmula 1 de acordo com as reivindicações 1 ou 2, em que

A é CH₂, O ou NMe;

R¹ é selecionado a partir de

- NHR^{1.1}, NMeR^{1.1};
 - NHR^{1.2}, NMeR^{1.2};
 - NHCH₂-R^{1.3};
 - NH-ciclohexilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em C₁₋₄-alquilo, NHSO₂-fenilo, NHCONH-fenilo, halogénio;
 - NH-pirrolidinilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em SO₂-C₁₋₄-alquilo, COO-C₁₋₄-alquilo;
 - piperidinilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em NHSO₂-C₁₋₄-alquilo, m-metoxifenilo;
 - dihidro-indolilo, dihidro-isoindolilo, tetrahidro-quinolinilo ou tetrahidro-isoquinolinilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em C₁₋₄-alquilo, COO-C₁₋₄-alquilo, C₁₋₄-haloalquilo, O-C₁₋₄-alquilo, NO₂, halogénio;
 - um grupo selecionado a partir de NHCH(piridinil)CH₂COO-C₁₋₄-alquilo, NHCH(CH₂O-C₁₋₄-alquil)-benzoimidazolilo, opcionalmente substituído com Cl;
 - ou 1-aminociclopentilo, opcionalmente substituído com metil-oxadiazolilo;
- R**^{1.1} é fenilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em C₁₋₄-alquilo, C₁₋₄-haloalquilo, CH₂CON(C₁₋₄-alquil)₂, CH₂NHCONH-C_{3-#}-cicloalquilo, CN, CONR^{1.1.1}R^{1.12}, COO-C₁₋₄-alquilo, O-C₁₋₄-alquilo, SO₂-C₁₋₄-alquilo, SO₂-C₁₋₄-alquilen-OH, SO₂-C_{3-#}-cicloalquilo, SO₂-piperidinilo,

SO₂NH- C₁₋₄-alquilo, SO₂N(C₁₋₄-alquil)₂, halogénio, CO-morfolinilo, CH₂-piridinilo, ou imidazolidinilo, piperidinilo, oxazinanilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, cada um opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em C₁₋₄-alquilo, NHC₁₋₄-alquilo, =O;

R^{1.1.1} H, C_{1-#}-alquilo, C_{3-#}-cicloalquilo, C₁₋₄-haloalquilo, CH₂CON(C₁₋₄-alquilo)₂, CH₂CO-azetindinilo, C₁₋₄-alquilen-C_{3-#}-cicloalquilo, CH₂-piranilo, CH₂-tetrahydrofuranilo, CH₂-furanilo, C₁₋₄-alquilen-OH ou tiadiazolilo, opcionalmente substituído com C₁₋₄-alquilo;

R^{1.1.2} H, C₁₋₄-alquilo, SO₂C₁₋₄-alquilo;

ou R^{1.1.1} e R^{1.1.2} juntos estão a formar um anel carbocíclico de quatro, cinco ou seis membros, que contém opcionalmente um O, substituindo um átomo de carbono do anel, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em CH₂OH

R^{1.2} é selecionado a partir de

- piridinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em C₁₋₄-alquilo, C_{3-#}-cicloalquilo, CH₂COO- C₁₋₄-alquilo, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COO- C₁₋₄-alquilo, CONH₂, O- C₁₋₄-alquilo, halogénio, CO-pirrolidinilo, CO-morfolinilo ou pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, cada um opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em C₁₋₄-alquilo;
- benzotiazolilo, indazolilo, dihidro-indolilo, indanilo, tetrahydro-quinolinilo, cada um

opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em $N(C_{1-4}\text{-alquil})_2$, $CONH-C_{1-4}\text{-alquilo}$, $=O$;

- piperidinilo, opcionalmente substituído com piridinilo;

- 4,5-dihidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente substituído com $NHCO-C_{1-4}\text{-alquilo}$,

$R^{1.2.1}$ H $C_{1-4}\text{-alquilo}$;

$R^{1.2.2}$ H, $C_{1-4}\text{-alquilo}$;

$R^{1.3}$ é selecionado a partir de fenilo, pirazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, indolilo ou oxadiazolilo, cada um opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em $C_{1-4}\text{-alquilo}$, $C_{3-6}\text{-cicloalquilo}$, $O-C_{1-4}\text{-alquilo}$, $O-C_{1-4}\text{-haloalquilo}$;

R^2 é selecionado a partir de $CH_2\text{-fenilo}$ ou $CH_2\text{-naftilo}$, ambos opcionalmente substituídos com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em $C_{1-4}\text{-alquilo}$, $C_{1-4}\text{-haloalquilo}$, $O-C_{1-4}\text{-haloalquilo}$, halogénio; ou $CH_2\text{-tiofenilo}$, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em halogénio;

R^3 é H;

R^4 é H;

ou R^3 e R^4 juntos estão a formar um grupo $CH_2\text{-CH}_2$.

4. Um composto de fórmula 1 de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, em que

A é CH_2 , O ou NMe;

R^1 é selecionado a partir de

- $NHR^{1.1}$, $NMeR^{1.1}$;
- $NHR^{1.2}$, $NMeR^{1.2}$;
- $NHCH_2\text{-}R^{1.3}$;
- $NH\text{-piperidinilo}$, opcionalmente substituído com piridinilo;

- NH-ciclohexilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em t-Bu, NHSO₂-fenilo, NHCONH-fenilo, F;
- NH-pirrolidinilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em SO₂Me, COO-t-Bu;
- piperidinilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em NHSO₂-n-Bu, m-metoxifenilo;
- dihidro-indolilo, dihidro-isoindolilo, tetrahidro-quinolinilo ou tetrahidro-isoquinolinilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em Me, COOMe, CF₃, OMe, NO₂, F, Br;
- um grupo selecionado a partir de NHCH(piridinil)CH₂COOMe, NHCH(CH₂OMe)-benzoimidazolilo, opcionalmente substituído com Cl;
- ou 1-aminociclopentilo, opcionalmente substituído com metil-oxadiazolilo;

R^{1.1} é fenilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em Me, Et, t-Bu, CF₃, CH₂CONMe₂, CH₂NHCONH-ciclohexilo, CN, CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}, COOMe, COOEt, OMe, SO₂Me, SO₂CH₂CH₂OH, SO₂Et, SO₂-ciclopropilo, SO₂-piperidinilo, SO₂NHEt, SO₂NMeEt, F, Cl, CO-morfolinilo, CH₂-piridinilo, ou imidazolidinilo, piperidinilo, oxazinanilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, cada um opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em Me, NHMe, =O;

R^{1.1.1} H, Me, Et, t-Bu, i-Pr, ciclopropilo, CH₂-i-Pr, CH₂-t-Bu, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂CHF₂, CH₂CONMe₂, CH₂CO-azetindinilo, CH₂-ciclopropilo, CH₂-ciclobutilo, CH₂-piranilo, CH₂-tetrahidrofuranilo, CH₂-furanilo,

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ou tiadiazolilo, opcionalmente substituído com Me;

$\text{R}^{1.1.2}$ H, Me, Et, SO_2Me , SO_2Et

ou $\text{R}^{1.1.1}$ e $\text{R}^{1.1.2}$ juntos estão a formar um anel carbocíclico de quatro, cinco ou seis membros, que contém opcionalmente um O, substituindo um átomo de carbono do anel, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em CH_2OH

$\text{R}^{1.2}$ é selecionado a partir de

- piridinilo, pirrolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em Me, Et, Pr, Bu, ciclopropilo, CH_2COOEt , $\text{CONR}^{1.2.1}\text{R}^{1.2.2}$, COOMe , COOEt , CONH_2 , OMe, Cl, Br CO-pirrolidinilo, CO-morfolinilo ou pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, cada Me opcionalmente substituído;

- benzotiazolilo, indazolilo, dihidro-indolilo, indanilo, tetrahidro-quinolinilo, cada um opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em NMe_2 , CONHMe , =O;

- 4,5-dihidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente substituído com NHCOMe ,

$\text{R}^{1.2.1}$ H, Me;

$\text{R}^{1.2.2}$ H, Me;

$\text{R}^{1.3}$ é selecionado a partir de fenilo, pirazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, indolilo ou oxadiazolilo, cada um opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em Me, Et, Pr, ciclopentilo, OMe, OCHF_2 ;

R^2 é selecionado a partir de CH_2 -fenilo ou CH_2 -naftilo, ambos opcionalmente substituídos com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em CH_3 , CF_3 ,

OCF₃, F, Cl, Br, Et; ou CH₂-tiofenilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em Cl, Br;

R³ é H;

R⁴ é H;

ou R³ e R⁴ juntos estão a formar um grupo CH₂-CH₂.

5. Um composto de fórmula 1 de acordo com uma das reivindicações 1 a 4, em que

A é CH₂, O ou NMe;

R¹ é selecionado a partir de

- NHR^{1.1}
- NHR^{1.2},

R^{1.1} é fenilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em Me, Et, Bu, CF₃, CH₂CONMe₂, CH₂NHCONH-ciclohexilo, CN, CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}, COOMe, COOEt, OMe, SO₂Me, SO₂CH₂CH₂OH, SO₂Et, SO₂-ciclopropilo, SO₂-piperidinilo, SO₂NHEt, SO₂NMeEt, F, Cl, CO-morfolinilo, CH₂-piridinilo, ou imidazolidinilo, piperidinilo, oxazinanilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, cada um opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em Me, NHMe, =O;

R^{1.1.1} H, Me, Et, t-Bu, i-Pr, ciclopropilo, CH₂-i-Pr, CH₂-t-Bu, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂CHF₂, CH₂CONMe₂, CH₂CO-azetindinilo, CH₂-ciclopropilo, CH₂-ciclobutilo, CH₂-piranilo, CH₂-tetrahydrofuranilo, CH₂-furanilo, CH₂CH₂OH ou tiadiazolilo, opcionalmente substituído com Me; R^{1.1.2} H, Me, Et, SO₂Me, SO₂Et ou R^{1.1.1} e R^{1.1.2} juntos estão a formar um anel carbocíclico de quatro, cinco ou seis membros, que contém opcionalmente um O, substituindo um átomo de carbono do anel, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos

selecionados a partir do grupo que consiste em CH_2OH
 $\text{R}^{1.2}$ é selecionado a partir de

- piridinilo, pirrolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em Me, Et, Pr, Bu, ciclopropilo, CH_2COOEt , $\text{CONR}^{1.2.1}\text{R}^{1.2.2}$, COOMe , COOEt , CONH_2 , OMe , Cl , Br CO-pirrolidinilo, CO-morfolinilo ou pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, cada Me opcionalmente substituído;
- benzotiazolilo, indazolilo, dihidro-indolilo, indanilo, tetrahidro-quinolinilo, cada um opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em NMe_2 , CONHMe , $=\text{O}$;
- 4,5-dihidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente substituído com NHCOMe ,
 $\text{R}^{1.2.1}$ H, Me;
 $\text{R}^{1.2.2}$ H, Me;

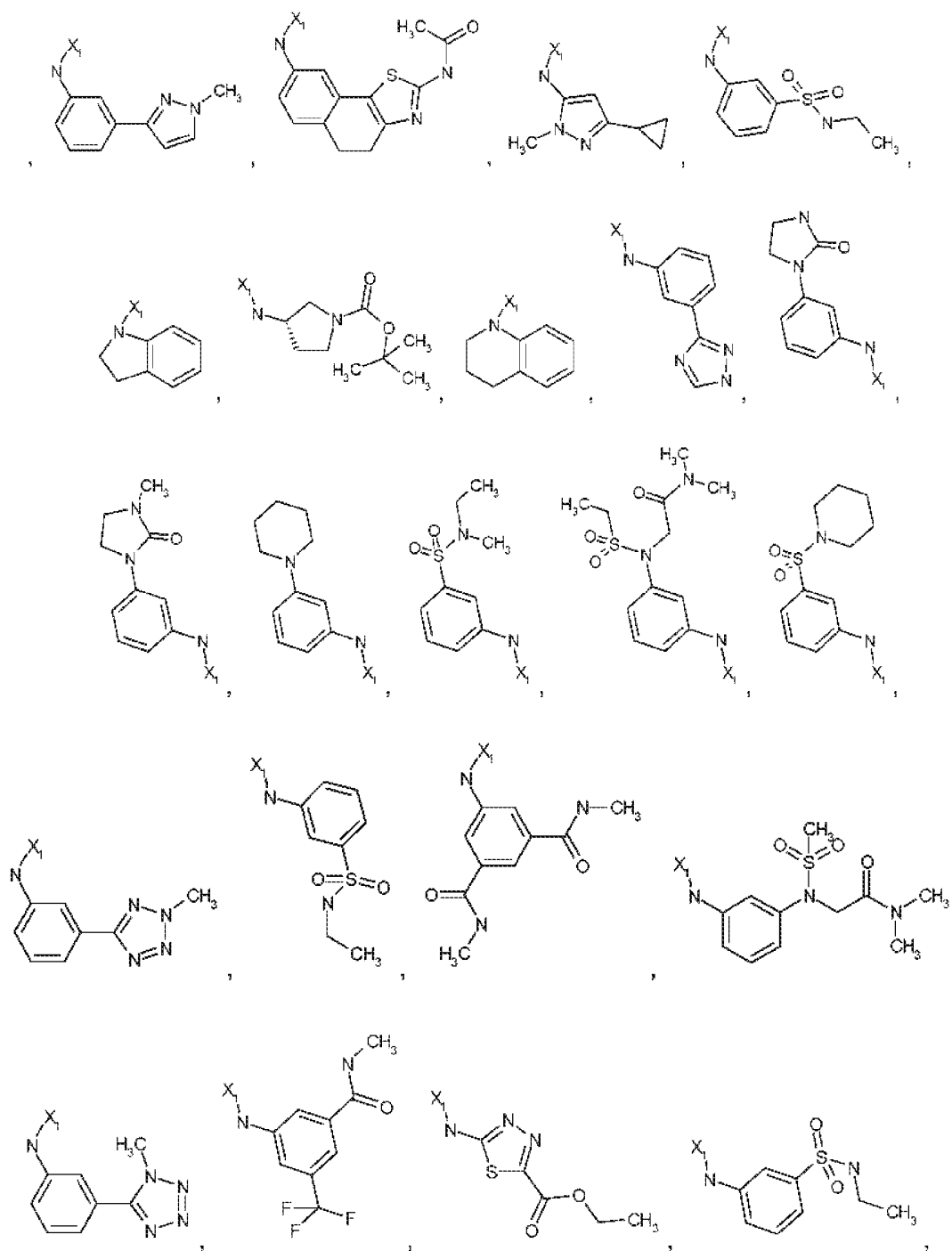
R^2 é selecionado a partir de CH_2 -fenilo ou CH_2 -naftilo, ambos opcionalmente substituídos com um ou dois resíduos selecionados a partir do grupo que consiste em CH_3 , CF_3 , OCF_3 , F, Cl, Br, Et R^3 é H;

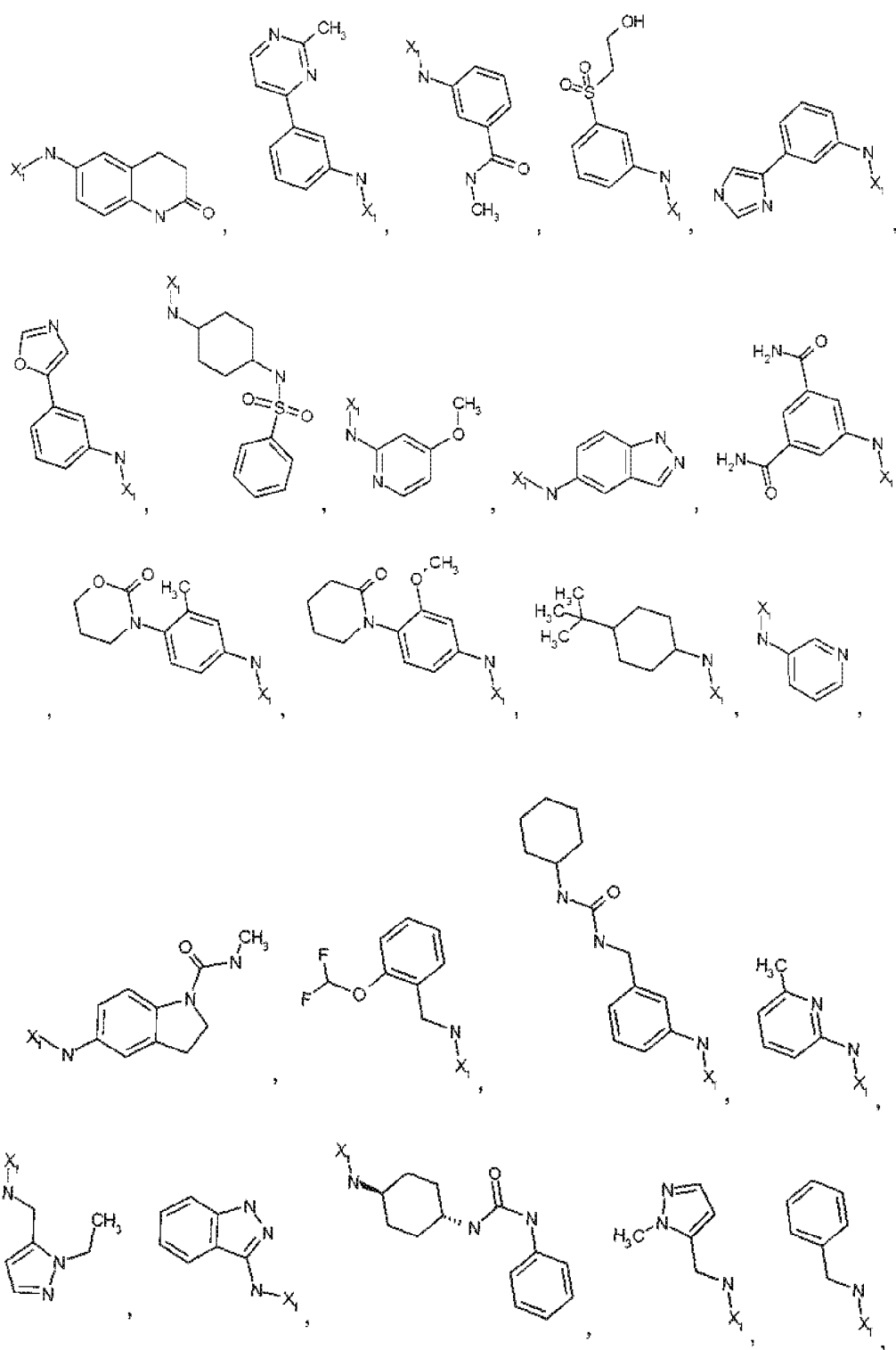
R^4 é H.

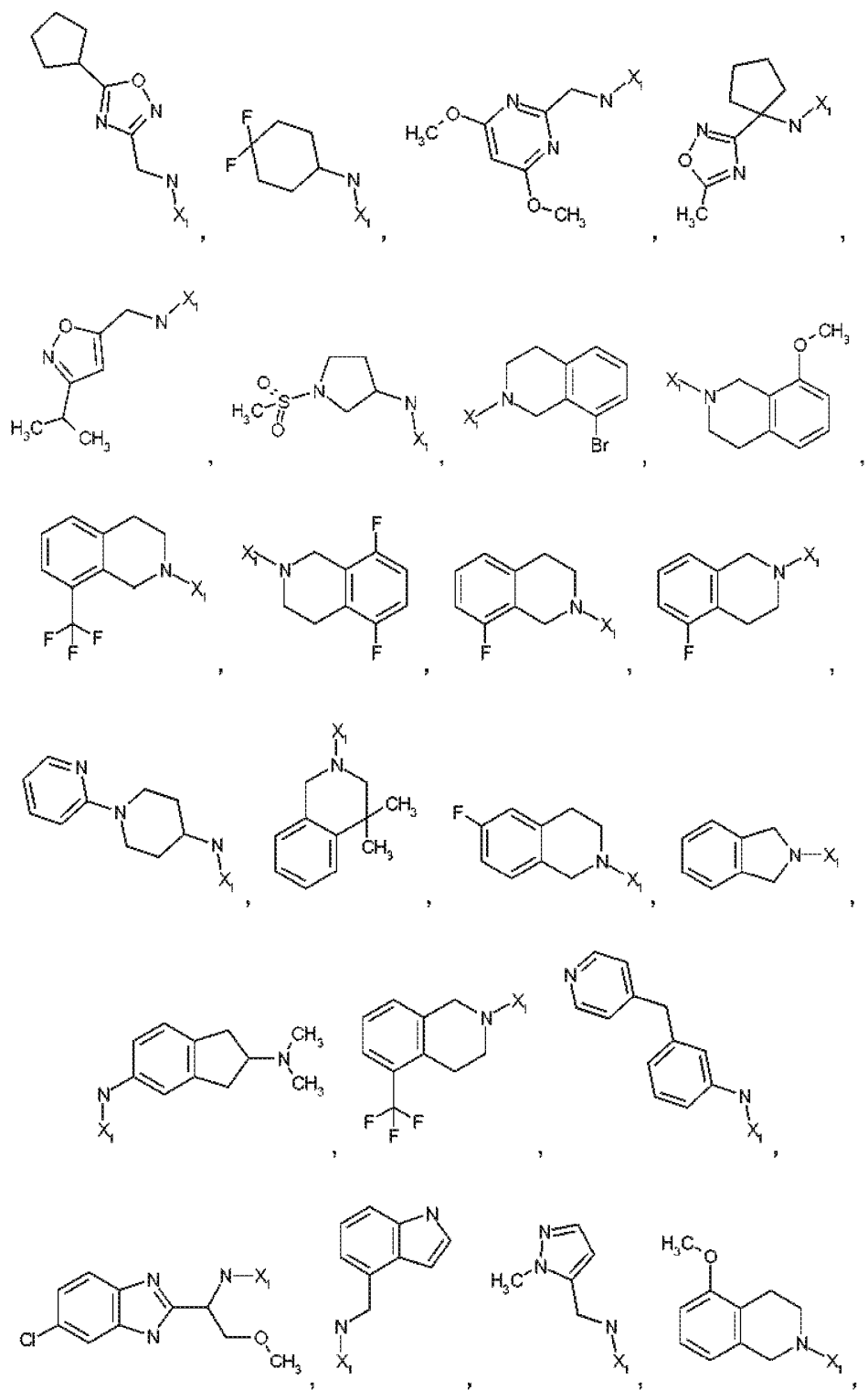
#. Um composto de fórmula 1 de acordo com uma das reivindicações 1 a 5, em que

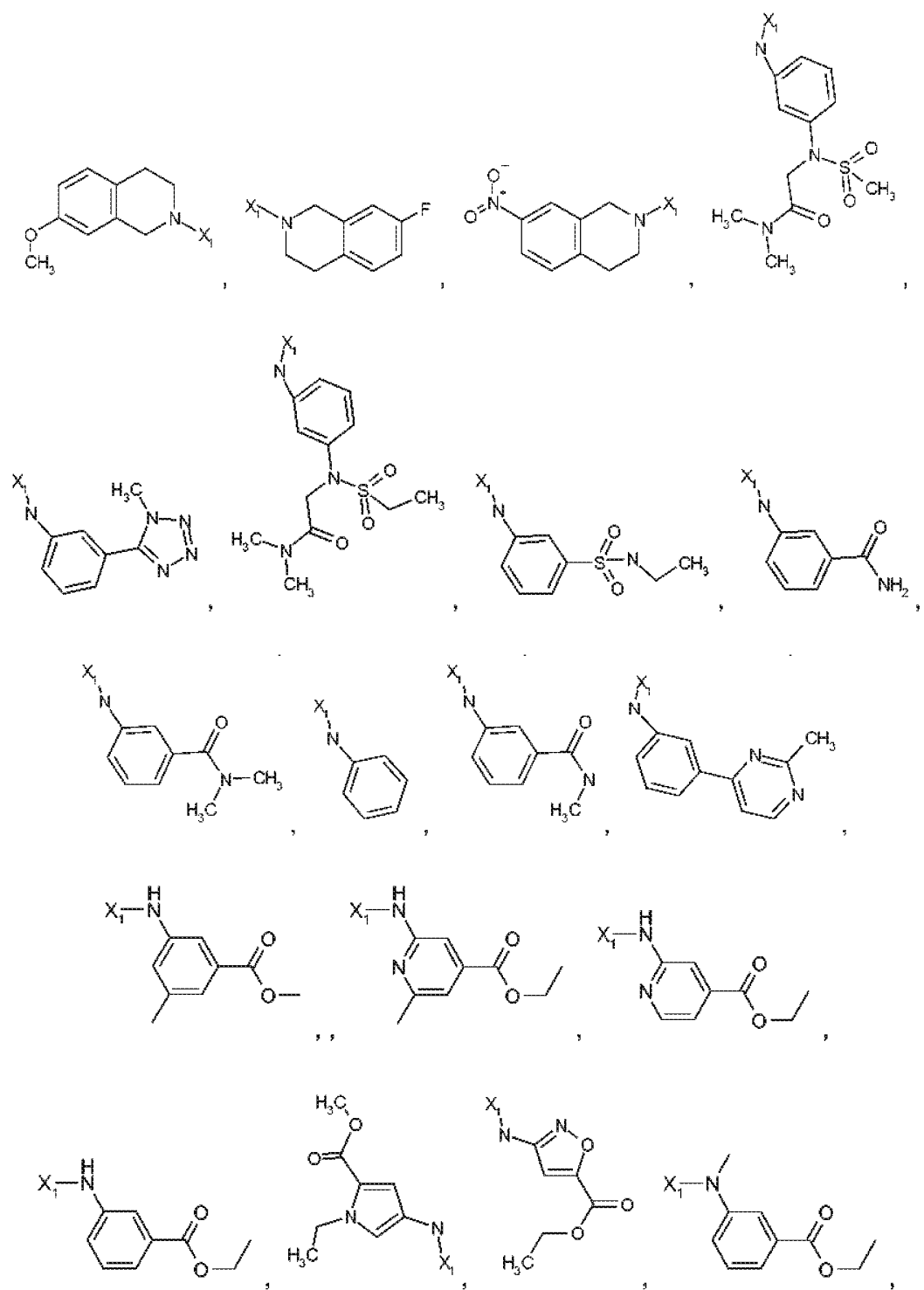
A é CH_2 , O ou NMe ;

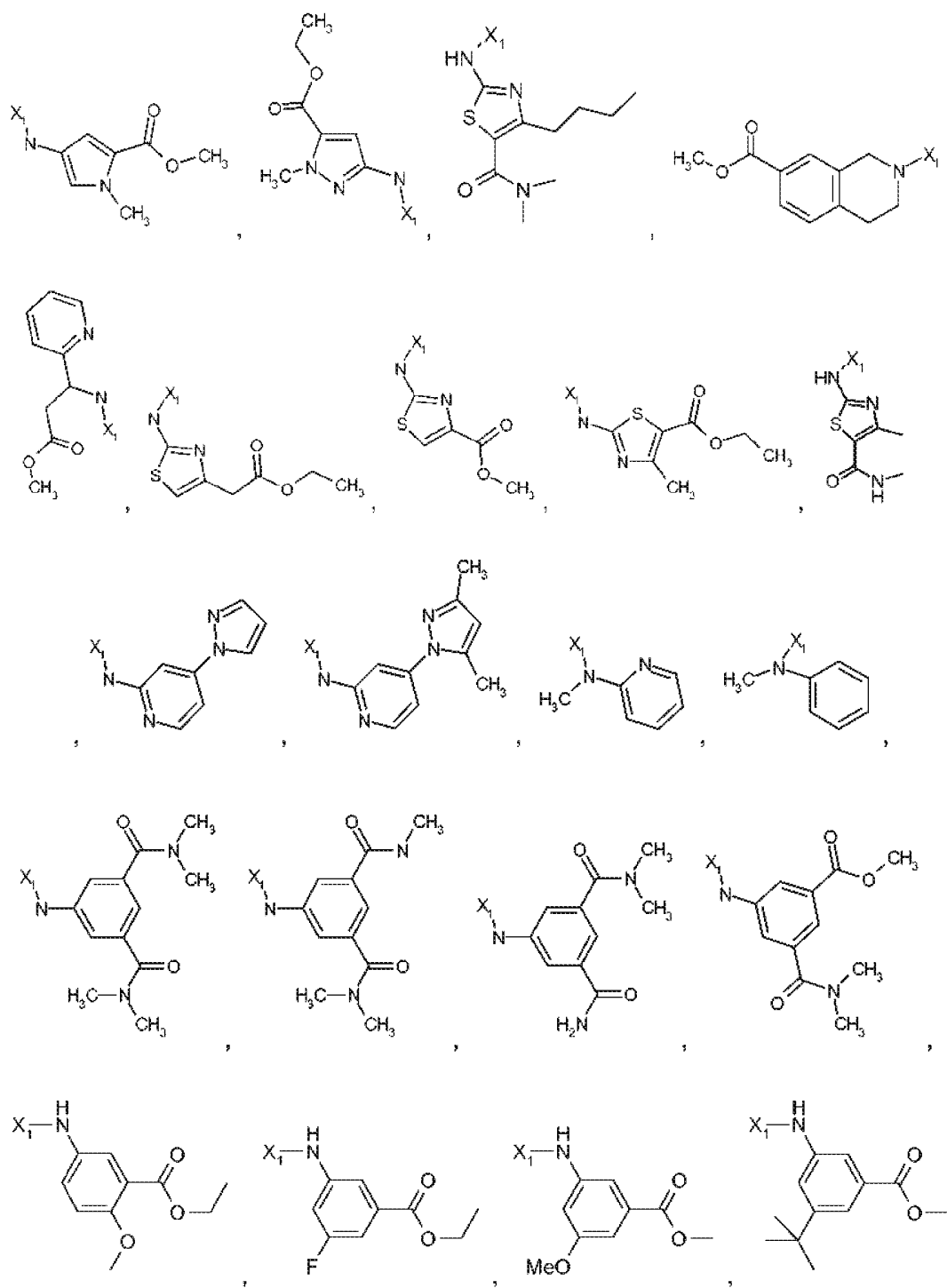
R^1 é selecionado a partir de

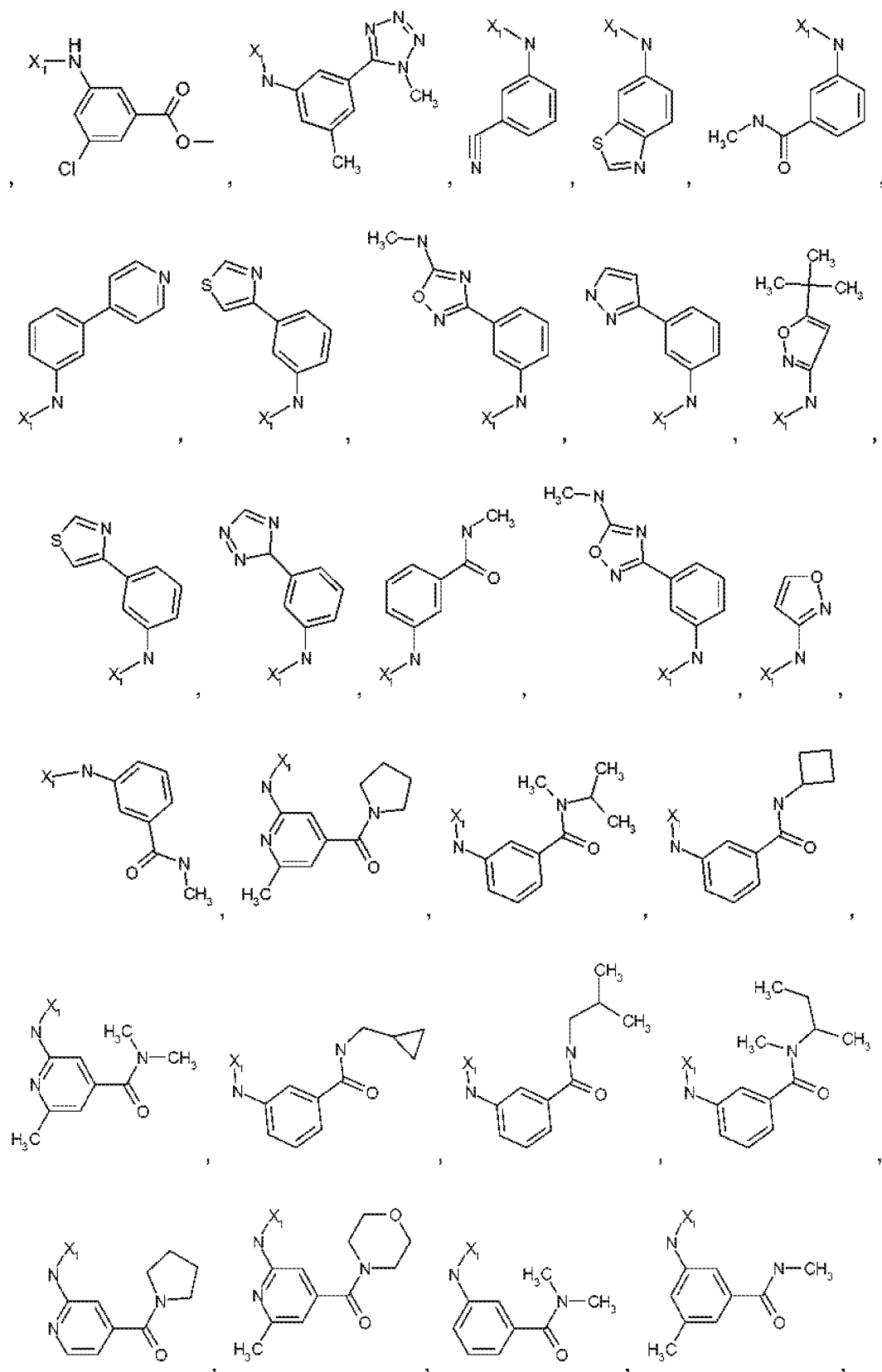


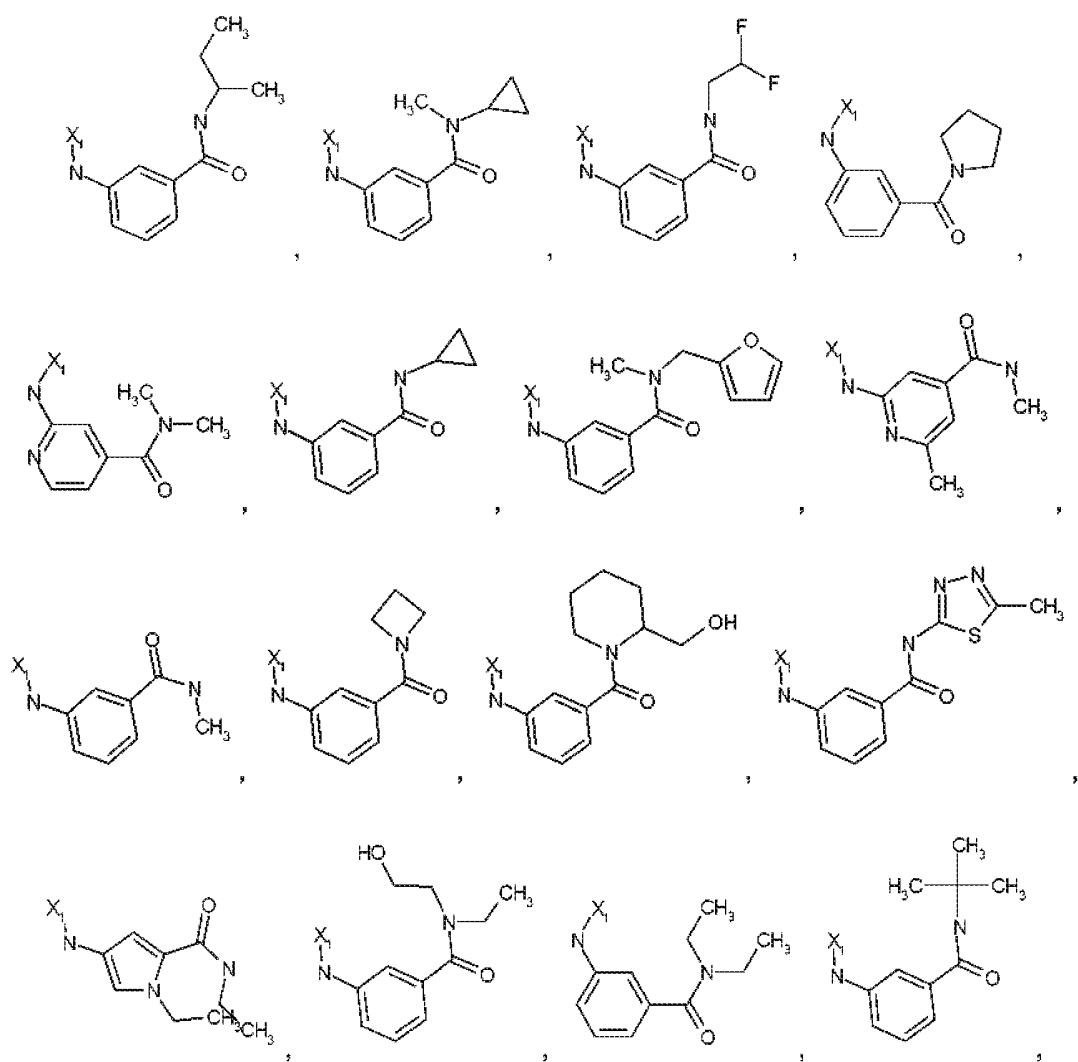


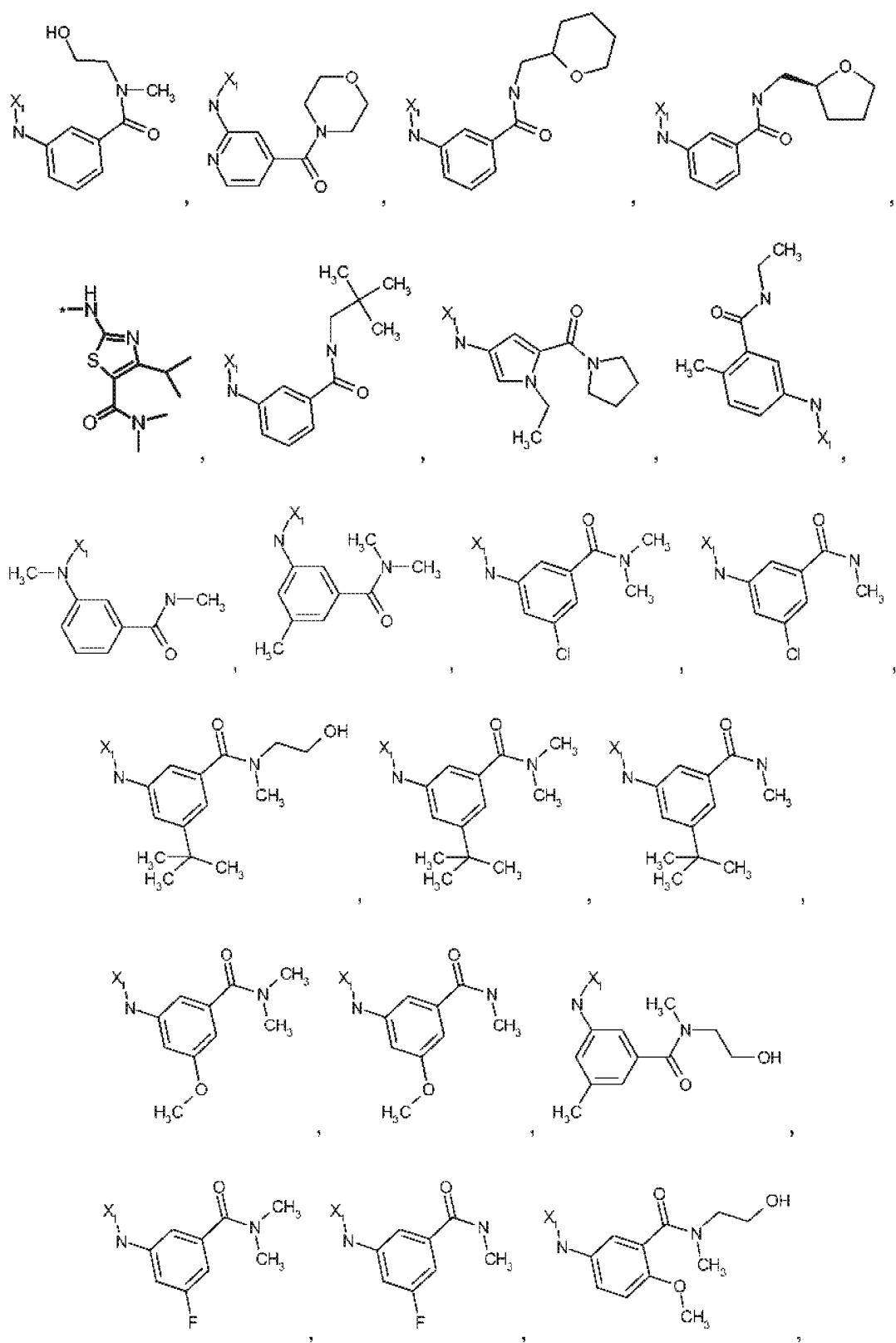


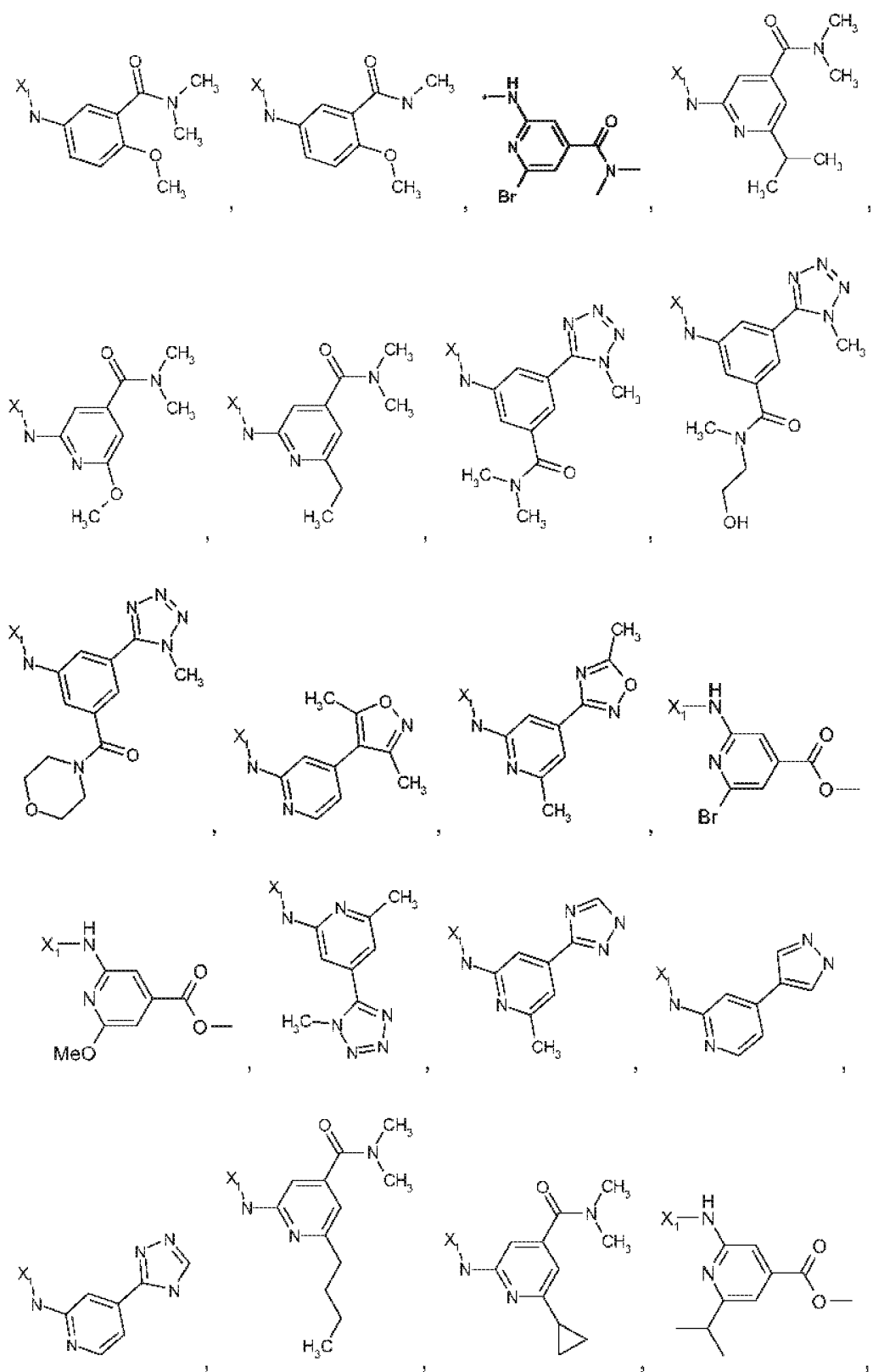


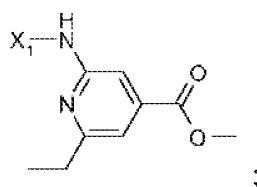




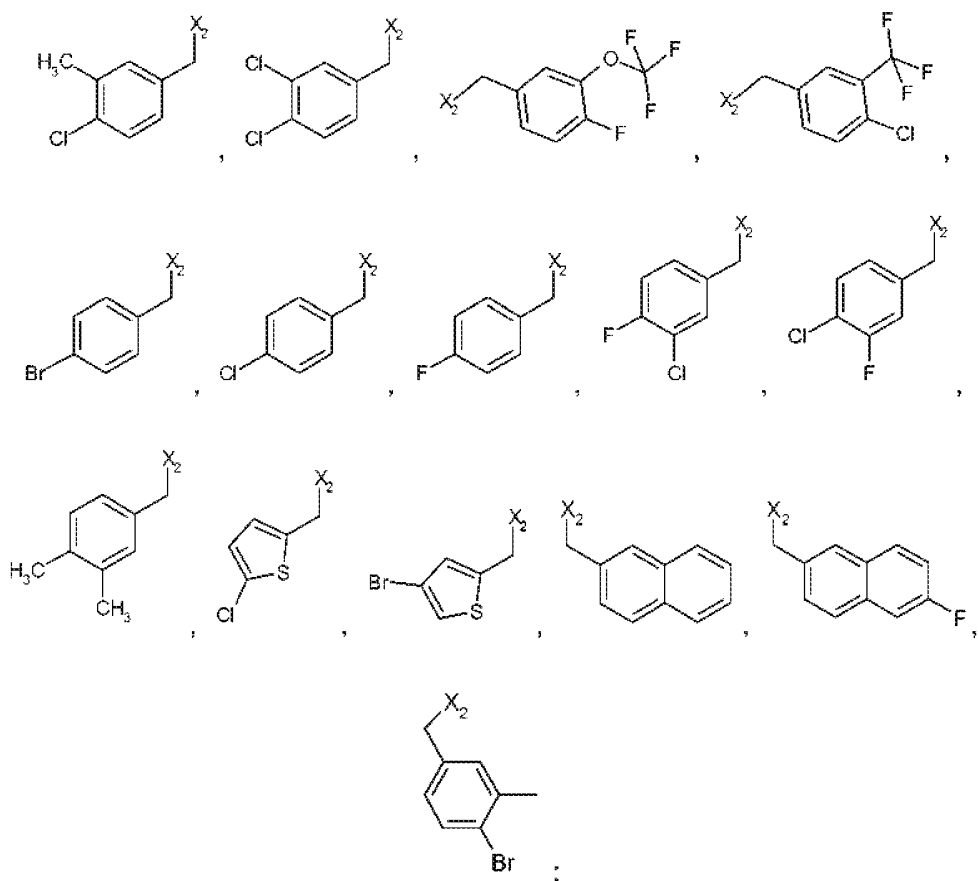








R^2 é selecionado a partir de



R^3 é H;

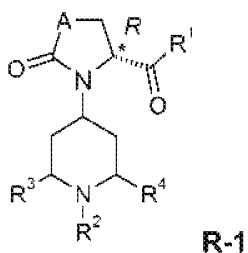
R^4 é H;

ou R^3 e R^4 juntos estão a formar um grupo CH_2-CH_2 .

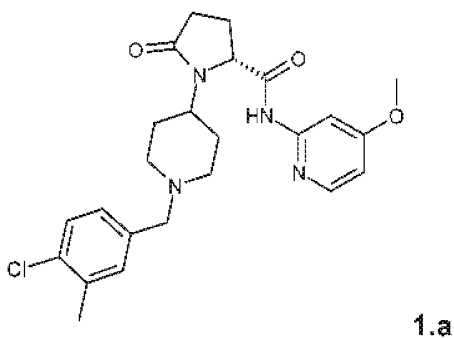
7. Compostos de fórmula geral **1** de acordo com uma das reivindicações 1 a #, em que os compostos de fórmula **1** estão presentes na forma dos isómeros óticos individuais,

misturas dos enantiômeros individuais ou racematos, preferentemente na forma dos compostos enantiomericamente puros.

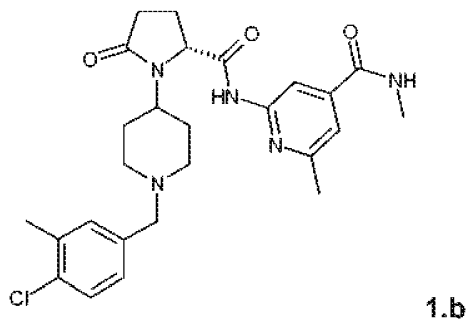
8. Compostos de fórmula geral 1 de acordo com uma das reivindicações 1 a #, em que os compostos de fórmula 1 estão presentes na forma do enantiômero R **R-1**



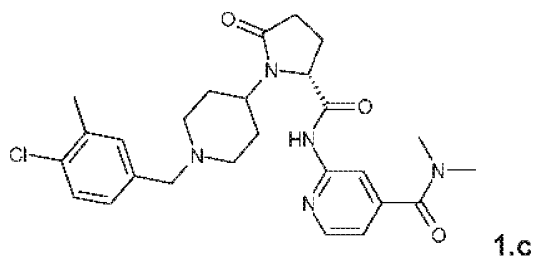
9. O composto de fórmula 1 de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é



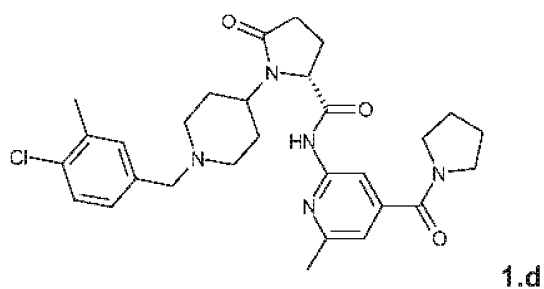
10. O composto de fórmula 1 de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é



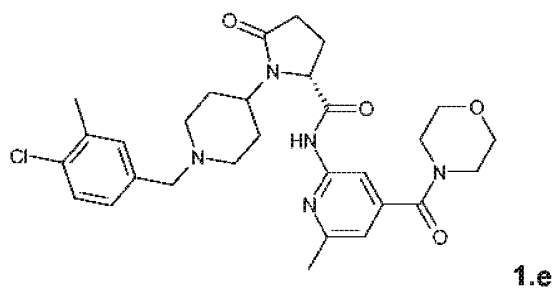
11. O composto de fórmula 1 de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é



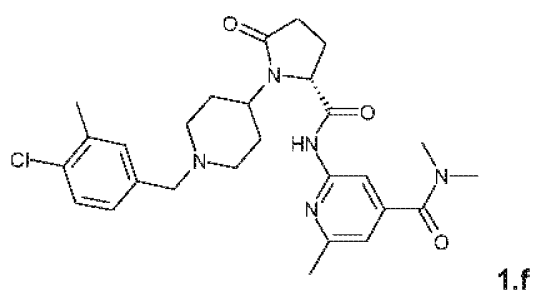
12. O composto de fórmula 1 de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é



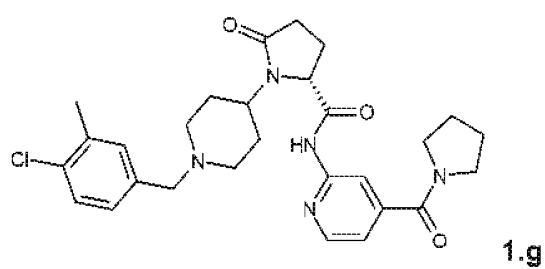
13. O composto de fórmula 1 de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é



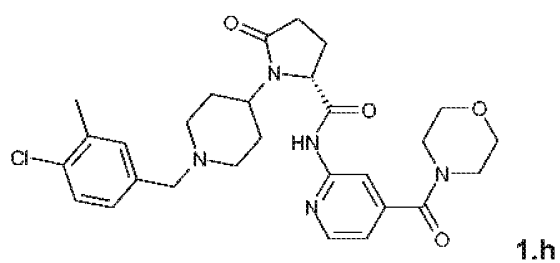
14. O composto de fórmula 1 de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é



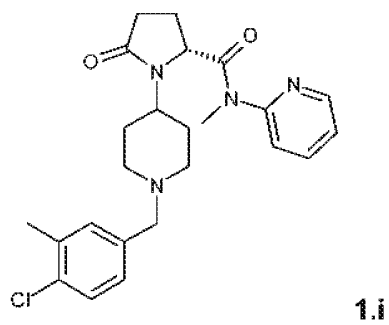
15. O composto de fórmula 1 de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é



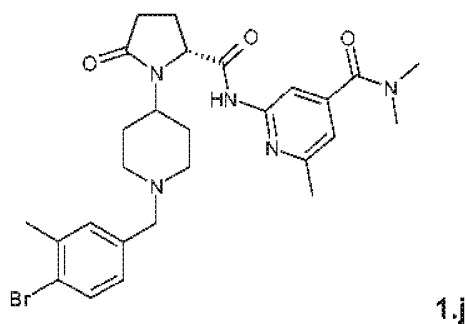
1#. O composto de fórmula 1 de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é



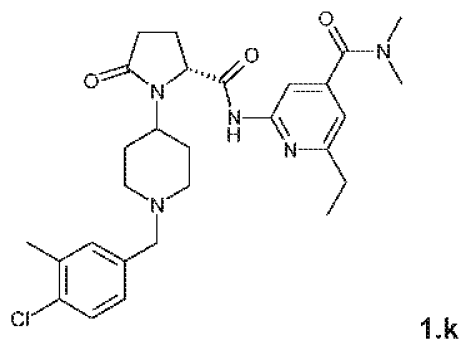
17. O composto de fórmula 1 de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é



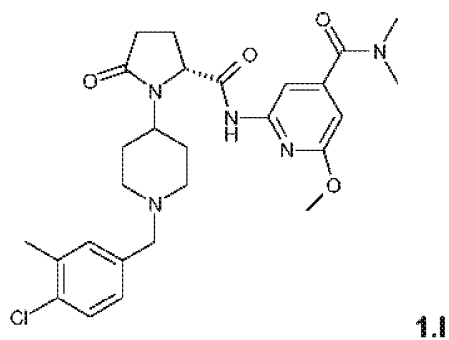
18. O composto de fórmula 1 de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é



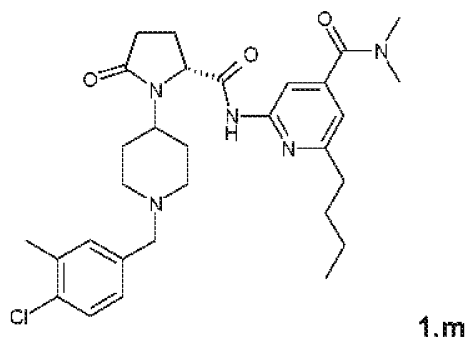
19. O composto de fórmula 1 de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é



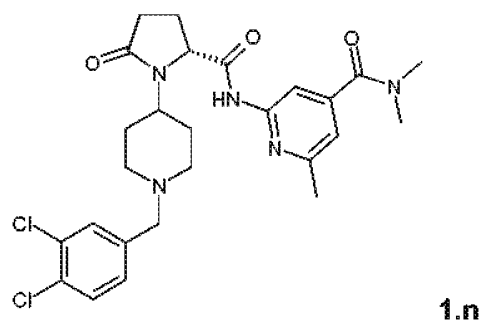
20. O composto de fórmula 1 de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é



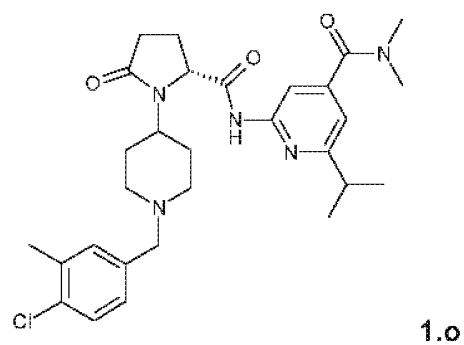
21. O composto de fórmula 1 de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é



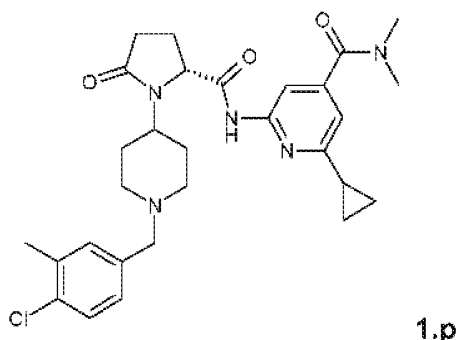
22. O composto de fórmula 1 de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é



23. O composto de fórmula 1 de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é



24. O composto de fórmula 1 de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é



25. Composição farmacêutica **caraterizada por** conter um ou mais compostos de fórmula 1 de acordo com uma das reivindicações 1-24.

2#. Um composto de fórmula 1 de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-24 para utilização como um medicamento.

27. Utilização dos compostos de fórmula 1 de acordo com uma das reivindicações 1-24 para a preparação de uma medicação para o tratamento de asma e doenças alérgicas, doenças inflamatórias gastrointestinais, doenças eosinofílicas, doença pulmonar obstrutiva crônica, infecção por micróbios patogênicos, artrite reumatoide e aterosclerose.

28. Utilização dos compostos de fórmula 1 de acordo com uma das reivindicações 1-24 para a preparação de uma medicação para o tratamento de doenças com neovascularização aumentada anormal tal como degeneração macular relacionada com a idade.

29. Uma composição farmacêutica que compreende adicionalmente um composto de fórmula 1, de acordo com uma das reivindicações 1-24, um composto farmacologicamente ativo selecionado a partir do grupo que consiste em betamiméticos, anticolinérgicos, corticosteroides,

inibidores de PDE4, antagonistas de LTD4, inibidores de EGFR, inibidores de CRTH2, inibidores de 5-LO, Antagonistas de recetor de histamina, antagonistas de CCR9, inibidores de VEGF e inibidores de SYK, mas também combinações de duas ou três substâncias ativas.

3ô. Um composto de fórmula 1 de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, em que o composto está presente na forma dos sais de adição de ácido do mesmo com ácidos farmacologicamente aceitáveis.