



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

(11) BR 112015013350-9 B1



(22) Data do Depósito: 10/12/2013

(45) Data de Concessão: 05/04/2022

(54) Título: COMPOSTO OU SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E RESPECTIVOS USOS

(51) Int.Cl.: C07D 249/12; C07D 401/06; A61K 31/4196; A61P 35/00; A61P 31/12.

(30) Prioridade Unionista: 20/12/2012 US 61/739,906.

(73) Titular(es): TEMPEST THERAPEUTICS, INC..

(72) Inventor(es): NICHOLAS SIMON STOCK; AUSTIN CHIH-YU CHEN; YALDA MOSTOFI BRAVO; JASON DUARTE JACINTHO; JILL MELISSA BACCEI; BRIAN ANDREW STEARNS; RYAN CHRISTOPHER CLARK.

(86) Pedido PCT: PCT US2013074197 de 10/12/2013

(87) Publicação PCT: WO 2014/099503 de 26/06/2014

(85) Data do Início da Fase Nacional: 08/06/2015

(57) Resumo: COMPOSTOS DE TRIAZOLONA E USOS DOS MESMOS A invenção divulgada aqui é direcionada a compostos da Fórmula I e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, que são úteis no tratamento de câncer de próstata, mama, cólon, pancreático, leucemia linfocítica crônica humana, melanoma e outros cânceres. A invenção compreende ainda composições farmacêuticas que compreendem uma quantidade terapeuticamente eficiente de composto da Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. A invenção divulgada aqui também se direciona a processos de tratamento de câncer de próstata, mama, ovariano, fígado, rim, cólon, pancreático, leucemia linfocítica crônica humana, melanoma e outros cânceres. A invenção divulgada aqui é adicionalmente direcionada a processos de tratamento de câncer de próstata, mama, cólon, pancreático, leucemia linfocítica crônica, melanoma e outros cânceres que compreendem a administração de uma quantidade terapeuticamente eficiente de um antagonista de PPAR(Alfa) seletivo. Os compostos e as composições farmacêuticas da invenção também são úteis no tratamento de infecções virais, tais como infecções com HCV e infecções com HIV.

**“COMPOSTO OU SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO  
MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E RESPECTIVOS USOS”**

**RELATÓRIO DESCRIPTIVO**

**PEDIDOS DE PATENTES RELACIONADOS**

**[0001]** Este pedido de patente reivindica o benefício do Pedido de patente provisório U.S. nº. 61/739.906 intitulado “TRIAZOLONES COMPOUNDS AND USES THEREOF” depositado em 20 de dezembro de 2012, que é incorporado como referência em sua totalidade.

**CAMPO DA INVENÇÃO**

**[0002]** Esta invenção é direcionada a nova triazolonas ou sais farmaceuticamente aceitáveis das mesmas, úteis no tratamento de câncer de próstata, mama, cólon, pancreático, leucemia linfocítica crônica humana, melanoma e outros cânceres. A invenção divulgada aqui é adicionalmente direcionada a métodos de tratamento de câncer de próstata, mama, ovariano, fígado, rim, cólon, pancreático, leucemia linfocítica crônica humana, melanoma e outros cânceres que compreendem a administração de antagonistas de PPAR $\alpha$  seletivos. Os compostos e as composições farmacêuticas da invenção também são úteis no tratamento de infecções virais, tais como infecções com HCV e infecções com HIV.

**FUNDAMENTO DA INVENÇÃO**

**[0003]** Embora progressos extraordinários tenham sido feitos no tratamento de vários cânceres, em muitos casos, o tratamento de câncer continua a ser uma questão de administração de um ou mais agentes anticâncer que são marginalmente menos quimiotóxicos para as células saudáveis do que são para o câncer em questão. No

reconhecimento deste problema, há esforço de pesquisa substancial direcionado para a identificação, o entendimento e tirando vantagem do comportamento fenotípico peculiar para certas células cancerosas. Foi observado há muito tempo que a maioria dos tipos de células cancerosas gera energia para processos celulares através da glicólise aeróbica ao invés de através da fosforilação oxidativa que é observada na célula normal. Este processo, que ficou conhecido como o “efeito Warburg”, é altamente ineficiente em relação à energia e requer mitocôndrias de células cancerosas para recorrer à fermentação da glicose para compensar o déficit de energia. Desde talvez a metade dos anos de 1990 os pesquisadores buscaram identificar métodos de tratamento de câncer que tiram vantagem do “efeito Warburg” e aspectos associados de metabolismo de mitocôndrias de células cancerosas. Ver, por exemplo, Wang e outros, Small mitochondrial-targeting molecules as anticancer agents, Mol. Aspects Med. 2010 Fevereiro; 31(1): 75-92.

**[0004]** Samudio e outros, J. Clin. Invest. 120: 142-156 (2010), divulgaram que em certas linhagens de células de leucemia “o desacoplamento de mitocôndrias – a redução continua de oxigênio sem sintase de ATP – foi recentemente mostrado em células leucêmicas para evitar a capacidade de oxigênio de inibir a glicólise e pode promover a preferência metabólica para glicólise através da alteração da oxidação de piruvato para a oxidação de ácidos graxos (FAO).” Samudio e outros, também forneceram dados que indicam que a inibição de FAO poderia sensibilizar células de leucemia humana para a apoptose e ainda que a inibição de FAO pode provar ser útil no tratamento de leucemia.

**[0005]** PPAR $\alpha$  é conhecido como sendo um regulador importante de oxidação de ácidos graxos. Ver Pyper e outros, Nucl. Recept. Signal. 8:e002., e002 (2010). Foi relatado que a expressão do gene PPAR $\alpha$  pode ser maior na leucemia linfocítica crônica humana (CLL) tornando este tipo de câncer sensível às terapias direcionadas para a redução de FAO (Samudio e outros, J. Clin. Invest. 120:142–156 (2010)). Este efeito pode

ser generalizado para vários tipos de câncer. Por exemplo, câncer de ovário e câncer de mama (Linher-Melville e outros, 2011, *BMC*, **4**;11:56), têm sucesso em um ambiente rico em gordura e como um resultado podem sofrer impacto negativo por terapias direcionadas que reduzem o metabolismo dos ácidos graxos (Nieman e outros, 2011, *Nat Med.* **2011** Oct 30;17(11):1498-503). Ainda outros cânceres que se baseiam na FAO incluem câncer de próstata (Liu, *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2006; **9**(3):230-4), câncer de cólon (Holla e outros, 2011, *JCB* **286**(34):30003-30009), câncer pancreático (Khasawneh e outros, 2009, *PNAS* **106**(9):3354-3359) e câncer pulmonar (Zaugg e outros, 2011, *Genes and Development*, **25**:1041-1051).

**[0006]** GW6471 (Xu e outros, *Nature* **415**, 813-817 (2002) e MK-866 (Kehrer e outros, *Biochem. J.* **356**, 899-906 (2001) foram identificados como antagonistas de PPAR $\alpha$ . Além disso, MK-866, cuja atividade primária é como um inibidor de FLAP, foi divulgado como induzindo a apoptose em uma linhagem de célula de leucemia linfocítica crônica humana de uma maneira independente de FLAP; e também foi divulgado como induzindo a apoptose em linhagens de células de próstata e glioblastoma.

**[0007]** Os presentes inventores acreditam que em cânceres que se baseiam fortemente na FAO, o antagonismo de PPAR $\alpha$  por moléculas pequenas fornece um arsenal de oportunidades de tratamento anticâncer para: reduzir ou interromper a proliferação; diminuir ou reverter a imunossupressão; aumentar a apoptose; e aumentar a suscetibilidade de células cancerosas ao outros agentes anticâncer. Estes cânceres incluem câncer de próstata, mama, cólon e pancreático, entre outros.

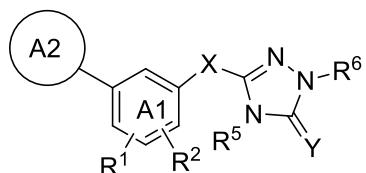
**[0008]** A leucemia mielóide crônica (LMC) é modelo de doença de células tronco hematopoiéticas (HSC). Em 2008, Ito e outros divulgaram evidência ligando a perda da expressão gênica da leucemia promielocítica (LPM) com resultados favoráveis na LMC (*Nature*, 2008 Junho 19; **453** (7198) 1072-1078). Mais recentemente Ito e outros

divulgaram que na via da LPM, a perda de PPAR $\delta$  e a inibição acompanhante de FAO mitocondrial induziam perda da manutenção de células tronco hematopoiéticas (HSC) (Nature Medicine, doi:10.1038/nm.2882). Além disso, Carracedo e outros divulgaram que enquanto a expressão de LPM permitia o enchimento luminal no câncer de mama da membrana de base 3D, o efeito era revertido através da inibição de FAO (*J. Clin. Invest.* 2012; **122**(9):3088-3100). Esta e outra evidência sustentam a observação dos presentes inventores de que a inibição da oxidação de ácidos graxos, através do antagonismo de PPAR's (incluindo PPAR $\alpha$ ), provará ser eficiente na inibição da diferenciação de células tronco assimétricas e, portanto, prova ser eficiente na prevenção do início de e/ou da recorrência de leucemia mielóide aguda e crônica, bem como de outros cânceres.

**[0009]** Também foi mostrado que os antagonistas de PPAR $\alpha$  inibem a replicação de HCV e, dessa maneira, provam ser úteis no tratamento da infecção por HCV (Rakic e outros, *Chem. & Biol.* **13**, 23-30 (Janeiro 2006)). Em algumas modalidades, foi mostrado que os moduladores de PPAR inibem a transcrição e a replicação viral e, dessa maneira, provam ser úteis no tratamento de doenças virais (Capeau e outros, PPAR Research Volume 2009, ID do Artigo 393408, 2 páginas). Em algumas modalidades, os antagonistas de PPAR $\alpha$  são úteis no tratamento de infecção com HIV. Os antagonistas de PPAR $\alpha$  também foram divulgados como sendo úteis no tratamento de distúrbios metabólicos (WO2012/027482A2). Os distúrbios metabólicos incluem, mas, sem limitação diabetes, obesidade, síndrome metabólica, tolerância à glicose diminuída, síndrome X e doença cardiovascular.

## **SUMÁRIO DA INVENÇÃO**

**[0010]** A invenção divulgada aqui é direcionada a compostos da Fórmula I



e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, que são úteis no tratamento de câncer de próstata, mama, cólon, pancreático, leucemia linfocítica crônica humana, melanoma e outros cânceres. A invenção inclui ainda composições farmacêuticas que compreendem uma quantidade terapeuticamente eficiente de composto da Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. A invenção divulgada aqui também se direciona a métodos de tratamento de câncer de próstata, mama, ovariano, fígado, rim, cólon, pancreático, leucemia linfocítica crônica humana, melanoma e outros cânceres. A invenção divulgada aqui é adicionalmente direcionada a métodos de tratamento de câncer de próstata, mama, ovariano, fígado, rim, cólon, pancreático, leucemia linfocítica crônica humana, melanoma e outros cânceres através da administração de uma quantidade terapeuticamente eficiente de um antagonista de PPAR $\alpha$  seletivo. Os compostos e as composições farmacêuticas da invenção também são úteis no tratamento de infecções virais, tais como infecções com HCV e infecções com HIV.

### BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

**[0011]** A FIG. 1 mostra a capacidade do Exemplo 6 de inibir a metástase de células de melanoma B16F10 no pulmão.

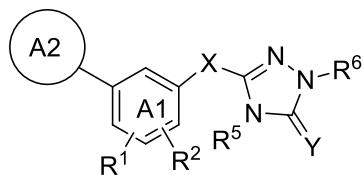
### INCORPORAÇÃO COMO REFERÊNCIA

**[0012]** Todas as publicações e os pedidos de patentes mencionados neste relatório descritivo são incorporados aqui como referência até a mesma extensão como se cada publicação ou pedido de patente

individual fosse especificamente e individualmente indicado como sendo incorporado como referência.

### **DESCRÍÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO**

**[0013]** Em um aspecto a invenção é direcionada a um composto da Fórmula I

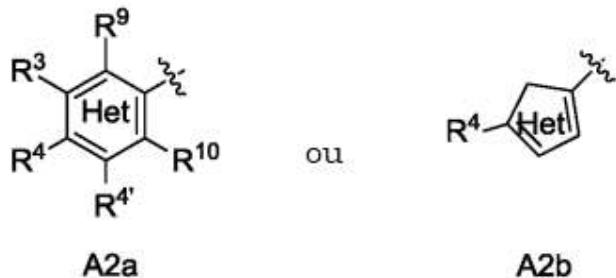


Fórmula I

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em que:

A1 é fenila ou um anel heteroaromático de 6 membros que possui 1, 2 ou 3 N no anel heteroaromático;

A2 é selecionado de A2a ou A2b



em que A2a é fenila ou um anel heteroaromático de 6 membros que possui 1, 2 ou 3 N no anel heteroaromático e

A2b é um anel heteroaromático de 5 membros que possui 1, 2 ou 3 heteroátomos independentemente selecionados de O, S e N;

X é selecionado do grupo que consiste em  $-(CH_2)_m-$ ,  $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ , -

$(CH_2)_m-NH-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-S(=O)_o-(CH_2)_n-$ , opcionalmente mono- ou dissustituído por halogênio, em que m e n são independentemente 0, 1, 2, 3 ou 4 e cada o é independentemente 0, 1 ou 2;

Y é O ou S;

R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são cada um independentemente selecionados do grupo que consiste em:

- (a) hidrogênio,
- (b) halogênio,
- (c) CN,
- (d) CF<sub>3</sub>,
- (e) -C<sub>1-6</sub>alquila,
- (f) -C<sub>1-6</sub>alquil-C(=O)OH,
- (g) -O-(R<sup>7</sup>),
- (h) -S(=O)<sub>o</sub>R<sup>7</sup>,
- (i) -N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),
- (j) -N(R<sup>7</sup>)-C(=O)-(R<sup>8</sup>),
- (k) -N(R<sup>7</sup>)-C(=O)-O-(R<sup>8</sup>),
- (l) -N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>(R<sup>8</sup>),
- (m) -C<sub>3-6</sub>cicloalquila,
- (n) -C(=O)(R<sup>7</sup>),

- (o) arila,
- (p) heteroarila,
- (q)  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ ,
- (r)  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ ,
- (s)  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$  e
- (t)  $-\text{C}(\text{R}^7)(\text{R}^8)\text{OH}$ ,

em que as partes de alquila de escolha (e) e (f) e a parte de cicloalquila de escolha (m) são opcionalmente substituídas por halogênio e

em que o arila de escolha (o) e o heteroarila de escolha (p) são opcionalmente mono- ou dissustituídos por substituintes selecionados de halogênio, nitro,  $\text{C}_{1-6}\text{alquila}$ ,  $\text{C}_{1-6}\text{alcóxi}$ , halo  $\text{C}_{1-6}\text{alquila}$ ,  $\text{C}_{3-6}\text{cicloalquila}$ ,  $\text{C}_{3-6}\text{cicloalcóxi}$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{alquil})$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_{3-6}\text{cicloalquil})$ ,  $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{alquil})_2$ ,  $-\text{N}(\text{C}_{3-6}\text{cicloalquil})_2$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_{1-6}\text{alquila}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_{3-6}\text{cicloalquil}$  e  $\text{CN}$ ;

$\text{R}^3$  é selecionado do grupo que consiste em:

- (a) hidrogênio,
- (b) halogênio,
- (c)  $\text{CN}$ ,
- (d)  $\text{CF}_3$ ,
- (e)  $-\text{C}_{1-6}\text{alquila}$ ,
- (f)  $-\text{C}_{1-6}\text{alquil}-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,
- (g)  $-\text{O}-(\text{R}^7)$ ,

(h)  $-S(=O)_oR^7$ ,

(i)  $-N(R^7)(R^8)$ ,

(j)  $-N(R^7)-C(=O)-(R^8)$ ,

(k)  $-N(R^7)-C(=O)-O-(R^8)$ ,

(l)  $-N(R^7)S(=O)_2(R^8)$ ,

(m)  $-C_{3-6}cicloalquila$ ,

(n)  $-C(=O)(R^7)$ ,

(o) arila,

(p) heteroarila,

(q)  $-OC(=O)N(R^7)(R^8)$ ,

(r)  $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ ,

(s)  $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ ,

(t)  $-C(R^7)(R^8)OH$ ,

(u)  $-NHC(=O)-N(R^7)(R^8)$ ,

(v)  $-C_{3-6}cicloalquil-COOH$ ,

(w) heterociclo e

(x)  $-C_{1-6}alquilC(=O)-N(R^7)(R^8)$ ,

em que as partes de alquila de escolha (e), (f) e (x) e as partes de cicloalquila de escolha (m) e (v) são opcionalmente substituídas por halogênio ou hidroxila e

em que o arila de escolha (o), o heteroarila de escolha (p) e o heterociclo de escolha (w) são opcionalmente mono- ou dissustituídos por substituintes selecionados de halogênio, nitro, C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>1-6</sub>alcóxi, halo C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>3-6</sub>cicloalquila, C<sub>3-6</sub>cicloalcóxi, -NH(C<sub>1-6</sub>alquil), -NH(C<sub>3-6</sub>cicloalquil), -N(C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>2</sub>, -N(C<sub>3-6</sub>cicloalquil)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>o</sub>C<sub>1-6</sub>alquila, -S(=O)<sub>o</sub>C<sub>3-6</sub>cicloalquila, hidroxila e CN;

R<sup>4</sup> e R<sup>4'</sup> são cada um independentemente selecionados do grupo que consiste em:

- (a) hidrogênio,
- (b) -N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),
- (c) -N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>,
- (d) -N(R<sup>7</sup>)-C(=O)R<sup>8</sup>,
- (e) -N(R<sup>7</sup>)C(=O)OR<sub>8</sub>,
- (f) -S(=O)<sub>o</sub>R<sup>7</sup>,
- (g) -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),
- (h) -C(=O)R<sup>7</sup>,
- (i) -C(=O)N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),
- (j) -OC(=O)N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),
- (k) -O-R<sup>7</sup>,
- (l) -C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)OH,
- (m) -C<sub>1-4</sub>alquil-C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>,
- (n) -C<sub>1-4</sub>alquil-S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)R<sup>7</sup>,

- (o)  $-C_{1-4}alquil-C(=O)-N(R^7)(R^8),$
- (p)  $-C_{1-4}alquil-N(R^7)C(=O)(R^8),$
- (q)  $-C_{1-4}alquil-N(R^7)S(=O)_2(R^8),$
- (r)  $-C_{1-4}alquil-S(=O)_2N(R^7)(R^8),$
- (s)  $-C_{1-4}alquil-N(R^7)C(=O)O(R^8)$
- (t)  $-C_{1-4}alquil-O-C(=O)N(R^7)(R^8)$
- (u)  $-C_{1-4}alquil-C(=O)(R^7),$
- (v)  $-C_{1-4}alquil-C(R^7)(R^8)OH,$
- (w)  $-C_{1-4}alquil-O(R^7),$
- (x)  $-C_{1-6}alquil-C(=O)OH,$
- (y)  $-C_{2-6}alquenil-C(=O)OH,$
- (z)  $-C_{3-6}cicloalquil-C(=O)OH,$
- (aa)  $-C_{3-6}cicloalquil-C(=O)NHS(=O)_2R^7,$
- (bb)  $-C_{3-6}cicloalquil-S(=O)_2NHC(=O)R^7,$
- (cc)  $-C_{3-6}cicloalquil-C(=O)-N(R^7)(R^8),$
- (dd)  $-C_{3-6}cicloalquil-N(R^7)C(=O)(R^8),$
- (ee)  $-C_{3-6}cicloalquil-N(R^7)S(=O)_2(R^8),$
- (ff)  $-C_{3-6}cicloalquil-S(=O)_2N(R^7)(R^8),$
- (gg)  $-C_{3-6}cicloalquil-N(R^7)C(=O)O(R^8),$

(hh) -C<sub>3-6</sub>cicloalquil-O-C(=O)N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),

(ii) -C<sub>3-6</sub>cicloalquil-C(=O)(R<sup>7</sup>),

(jj) -C<sub>3-6</sub>cicloalquil-C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)OH,

(kk) -C<sub>3-6</sub>cicloalquil-O(R<sup>7</sup>),

(ll) -C(=O)OH,

(mm) arila,

(nn) heteroarila,

(oo) -C(=O)N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>(R<sup>8</sup>),

(pp) -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)C(=O)(R<sup>8</sup>),

(qq) -NHS(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),

(rr) -NHC(=O)N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),

(ss) -CH(OH)-C(=O)-N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),

(tt) -C(=O)-C(=O)-N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),

(uu) -C<sub>3-6</sub>cicloalquila,

(vv) -CF<sub>3</sub>,

(ww) -C<sub>1-6</sub>alquil N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),

(xx) -heterociclo,

(yy) -C<sub>1-6</sub>alquila,

(zz) halogênio e

(aaa) -O-C<sub>1-6</sub>alquil-N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),

em que as partes de alquila de escolha (m), (n), (o), (p), (q), (r), (s), (t), (u), (v), (w), (x), (ww), (yy) e (aaa), a parte de alquenila de escolha (y) e as partes de cicloalquila de escolha (z), (aa), (bb), (cc), (dd), (ee), (ff), (gg), (hh), (ii), (jj), (kk) e (uu), são opcionalmente mono- ou dissustituídas por halogênio, CN, arila, C<sub>1-6</sub>alquila, halo C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>3-6</sub>cicloalquila, C<sub>1-6</sub>alcóxi ou C<sub>3-6</sub>cicloalcóxi e

em que o arila de escolha (mm), o heteroarila de escolha (nn) e o heterociclo de escolha (xx) são opcionalmente mono- ou dissustituídos por substituintes selecionados de halogênio, nitro, C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>1-6</sub>alcóxi, halo C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>3-6</sub>cicloalquila, C<sub>3-6</sub>cicloalcóxi, -NH(C<sub>1-6</sub>alquil), -NH(C<sub>3-6</sub>cicloalquil), -N(C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>2</sub>, -N(C<sub>3-6</sub>cicloalquil)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>0</sub>C<sub>1-6</sub>alquila, -S(=O)<sub>0</sub>C<sub>3-6</sub>cicloalquila, hidroxila e CN ou

em que R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> ou R<sup>4</sup> e R<sup>4'</sup> são ligados juntos para formar um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros, o dito anel possuindo um heteroátomo selecionado de O e N, em que o dito anel é opcionalmente substituído por -C(=O)OH ou -C<sub>1-6</sub>alquil-C(=O)OH, com a condição de que pelo menos um de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> e R<sup>4'</sup> é outro sem ser hidrogênio;

R<sup>5</sup> é selecionado do grupo que consiste em:

- (a) hidrogênio,
- (b) -C<sub>1-6</sub>alquila,
- (c) -C<sub>1-4</sub>alquil(R<sup>7</sup>),
- (d) arila,
- (e) heteroarila,
- (f) -C<sub>3-6</sub>cicloalquila,

- (g) -C<sub>3-6</sub>cicloalquil(R<sup>7</sup>),
- (h) -C<sub>3-6</sub>cicloalquil-O(R<sup>7</sup>),
- (i) -C<sub>1-4</sub>alquil-C<sub>3-6</sub>cicloalquila,
- (j) -C<sub>1-6</sub>alcóxi e
- (k) -C<sub>3-6</sub>cicloalcóxi,

em que as partes de alquila de escolha (b), (c), (i) e (j), as partes de cicloalquila de escolha (f), (g), (h), (i) e (k) são opcionalmente substituídas por halogênio ou C<sub>1-4</sub>alquila e

em que o arila de escolha (d) e o heteroarila de escolha (e), são opcionalmente mono- ou dissustituídos por substituintes selecionados de halogênio, nitro, C<sub>1-6</sub>alquila, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>alcóxi, halo C<sub>1-6</sub>alquila, arila, heteroarila, C<sub>3-6</sub>cicloalquila, C<sub>3-6</sub>cicloalcóxi e CN;

R<sup>6</sup> é selecionado do grupo que consiste em:

- (a) hidrogênio,
- (b) -C<sub>1-6</sub>alquila,
- (c) -C<sub>1-6</sub>alquilarila,
- (d) -C<sub>1-6</sub>alquilheteroarila,
- (e) -S(=O)<sub>o</sub>C<sub>1-6</sub>alquil(R<sup>7</sup>),
- (f) -C(=O)C<sub>1-6</sub>alquil(R<sup>7</sup>),
- (g) -C<sub>3-6</sub>cicloalquila,
- (h) arila,

- (i) heteroarila,
- (j)  $-C(=O)C_{3-6}\text{cicloalquil}(R^7)$ ,
- (k)  $-S(=O)_oC_{3-6}\text{cicloalquil}(R^7)$  e
- (l)  $-C_{1-6}\text{alquil}(R^7)$ ,

em que as partes de alquila de escolha (b), (c), (d), (e), (f) e (l) e as partes de cicloalquila de escolha (g), (j) e (k), são opcionalmente substituídas por halogênio ou  $C_{1-4}\text{alquila}$  e

em que as partes de arila de escolha (c) e (h) e as partes de heteroarila de escolha (d) e (i), são opcionalmente mono- ou dissubstituídas por substituintes selecionados de halogênio, nitro,  $-CF_3$ ,  $C_{1-6}\text{alquila}$ ,  $C_{1-6}\text{alcóxi}$ , halo  $C_{1-6}\text{alquila}$ ,  $C_{3-6}\text{cicloalquila}$ ,  $C_{3-6}\text{cicloalcóxi}$ , arila, heteroarila, heterociclo opcionalmente substituído por halogênio,  $-NH(C_{1-6}\text{alquil})$ ,  $-NH(C_{3-6}\text{cicloalquil})$ ,  $-N(C_{1-6}\text{alquil})_2$ ,  $-N(C_{3-6}\text{cicloalquil})_2$ ,  $-S(=O)_oC_{1-6}\text{alquila}$ ,  $S(=O)_oC_{3-6}\text{cicloalquila}$  e CN;

$R^7$  e  $R^8$  são cada um independentemente selecionados dos seguintes:

- (a) hidrogênio,
- (b)  $-C_{1-6}\text{alquila}$ ,
- (c)  $-C_{3-6}\text{cicloalquila}$ ,
- (d) -arila,
- (e) -heteroarila,
- (f)  $-C_{1-6}\text{alquilarila}$ ,
- (g)  $-C_{1-6}\text{alquilheteroarila}$ ,

- (h)  $-C(=O)C_{1-6}alquila,$
- (i)  $-S(=O)_o-arila,$
- (j)  $-C_{1-6}alquil-C_{3-6}cicloalquila$  e
- (k)  $CF_3,$

em que os alquila de escolha (b), (f), (g), (h) e (j) e os cicloalquila de escolha (c) e (j), são cada opcionalmente mono-, di- ou trissubstituídos por halogênio e

em que as partes de arila de escolha (d), (f) e (i) e as partes de heteroarila de escolha (e) e (g), são cada uma opcionalmente mono- ou dissustituídas por substituintes selecionados de halogênio,  $-C(=O)OH$ ,  $-CF_3$ ,  $-NHC(=O)CH_3$ , nitro,  $C_{1-6}alquila$ ,  $C_{1-6}alcóxi$ , halo  $C_{1-6}alquila$ ,  $C_{3-6}cicloalquila$ ,  $C_{3-6}cicloalcóxi$ ,  $-NH(C_{1-3}alquil)$ ,  $-NH(C_{3-6}cicloalquil)$ ,  $-N(C_{1-3}alquil)_2$ ,  $-N(C_{3-6}cicloalquil)_2$ ,  $-S(=O)_oC_{1-4}alquila$ ,  $S(=O)_oC_{3-6}cicloalquila$ , arila, heteroarila, hidroxila e CN;

$R^9$  e  $R^{10}$  são cada um independentemente selecionados dos seguintes

- (a) hidrogênio,
- (b)  $-C_{1-6}alquila,$
- (c)  $-C_{3-6}cicloalquila,$
- (d) halogênio,
- (e)  $-OC_{3-6}cicloalquila,$
- (f)  $CF_3$  e
- (g)  $-C_{1-6}alcóxi,$

em que a parte de alquila de escolha (b) e as partes de cicloalquila de escolha (c) e (e), são cada uma opcionalmente mono-, di- ou trissubstituídas por halogênio. Na alternativa, a escolha (g) de R<sup>9</sup> e R<sup>10</sup> também pode ser mono-, di- ou trissubstituída por halogênio.

**[0014]** Dentro deste aspecto há um gênero em que:

X é selecionado do grupo que consiste em -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- e -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, opcionalmente mono- ou dissustituído por halogênio, em que m + n é 2, 3 ou 4.

**[0015]** Dentro deste gênero há um subgênero em que:

X é selecionado de -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- ou -CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

**[0016]** Dentro deste aspecto há um gênero alternativo em que:

X é selecionado do grupo que consiste em -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- e -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, opcionalmente mono- ou dissustituído por halogênio, em que m + n é 1, 2, 3 ou 4.

**[0017]** Dentro deste gênero alternativo há um subgênero em que:

X é selecionado de -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- , -CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- ou -OCH<sub>2</sub>-.

**[0018]** Dentro deste aspecto há um gênero em que:

A1 é um fenila substituído ou uma piridina substituída.

**[0019]** Dentro deste gênero há um subgênero em que:

A2 é A2a.

**[0020]** Dentro deste subgênero há uma classe em que:

A2a é um fenila substituído, uma pirimidina substituída, uma pirazina

substituída ou uma piridina substituída.

**[0021]** Dentro deste aspecto há um gênero em que:

Y é O.

**[0022]** Dentro deste aspecto há um gênero em que:

R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são cada um independentemente selecionados do grupo que consiste em:

- (a) hidrogênio,
- (b) halogênio,
- (c) CN,
- (d) CF<sub>3</sub>,
- (e) -C<sub>1-6</sub>alquila,
- (f) -O-(R<sup>7</sup>),
- (g) -C<sub>3-6</sub>cicloalquila e
- (h) -N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),

em que a parte de alquila de escolha (e) e a parte de cicloalquila de escolha (g) são opcionalmente substituídas por halogênio.

**[0023]** Dentro deste gênero há um subgênero em que:

R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são cada um independentemente selecionados de:

- (a) hidrogênio,
- (b) halogênio,

- (c)  $\text{CF}_3$ ,
- (d)  $-\text{C}_{1-6}\text{alquila}$  e
- (e)  $-\text{O}-(\text{R}^7)$ ,

em que a parte de alquila de escolha (d) é opcionalmente substituída por halogênio.

**[0024]** Dentro deste subgênero há uma classe em que  $\text{R}^1$  e  $\text{R}^2$  são cada um hidrogênio.

**[0025]** Dentro deste aspecto há um gênero em que:

$\text{R}^3$  é selecionado do grupo que consiste em:

- (a) hidrogênio,
- (b) halogênio,
- (c)  $\text{CF}_3$ ,
- (d)  $-\text{C}_{1-6}\text{alquila}$ ,
- (e)  $-\text{O}-(\text{R}^7)$ ,
- (f)  $-\text{S}(=\text{O})_0\text{R}^7$ ,
- (g)  $-\text{C}_{3-6}\text{cicloalquila}$ ,
- (h) arila,
- (i) heteroarila,
- (j)  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ ,
- (k)  $-\text{C}(\text{R}^7)(\text{R}^8)\text{OH}$ ,

(l) heterociclo e

(m)  $-N(R^7)S(=O)_2(R^8)$ ,

em que a parte de alquila de escolha (d) e a parte de cicloalquila de escolha (g) são opcionalmente substituídas por halogênio ou hidroxila e

em que o arila de escolha (h), o heteroarila de escolha (i) e o heterociclo de escolha (l) são opcionalmente mono- ou dissustituídos por substituintes selecionados de halogênio, nitro,  $C_{1-6}$ alquila,  $C_{1-6}$ alcóxi, halo  $C_{1-6}$ alquila,  $C_{3-6}$ cicloalquila,  $C_{3-6}$ cicloalcóxi,  $-NH(C_{1-6}alquil)$ ,  $-NH(C_{3-6}cicloalquil)$ ,  $-N(C_{1-6}alquil)_2$ ,  $-N(C_{3-6}cicloalquil)_2$ ,  $-S(=O)_oC_{1-6}alquila$ ,  $-S(=O)_oC_{3-6}cicloalquila$ , hidroxila e CN.

**[0026]** Dentro deste gênero há um subgênero em que:

$R^3$  é selecionado do grupo que consiste em:

(a) hidrogênio,

(b)  $-O-(R^7)$ ,

(c)  $-N(R^7)S(=O)_2(R^8)$  e

(d)  $-C_{1-6}alquila$ ,

em que a parte de alquila de escolha (d) é opcionalmente substituída por halogênio ou hidroxila.

**[0027]** Dentro deste aspecto há um gênero em que:

$R^4$  e  $R^{4'}$  são cada um independentemente selecionados do grupo que consiste em:

(a) hidrogênio,

- (b)  $-N(R^7)S(=O)_2R^8,$
- (c)  $-N(R^7)-C(=O)R^8,$
- (d)  $-S(=O)_oR^7,$
- (e)  $-S(=O)_2N(R^7)(R^8),$
- (f)  $-C(=O)N(R^7)(R^8),$
- (g)  $-O-(R^7),$
- (h)  $-C(R^7)(R^8)OH,$
- (i)  $-C_{1-4}alquil-C(=O)NHS(=O)_2R^7,$
- (j)  $-C_{1-4}alquil-S(=O)_2NHC(=O)R^7,$
- (k)  $-C_{1-4}alquil-C(=O)-N(R^7)(R^8),$
- (l)  $-C_{1-4}alquil-N(R^7)C(=O)(R^8),$
- (m)  $-C_{1-4}alquil-N(R^7)S(=O)_2(R^8),$
- (n)  $-C_{1-4}alquil-S(=O)_2N(R^7)(R^8),$
- (o)  $-C_{1-4}alquil-C(R^7)(R^8)OH,$
- (p)  $-C_{1-4}alquil-O(R^7),$
- (q)  $-C_{1-6}alquil-C(=O)OH,$
- (r)  $-C_{2-6}alquenil-C(=O)OH,$
- (s)  $-C_{3-6}cicloalquil-C(=O)OH,$
- (t)  $-C_{3-6}cicloalquil-C(=O)NHS(=O)_2R^7,$

(u) -C<sub>3-6</sub>cicloalquil-S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)R<sup>7</sup>,

(v) -C<sub>3-6</sub>cicloalquil-C(=O)-N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),

(w) -C<sub>3-6</sub>cicloalquil-N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>(R<sup>8</sup>),

(x) -C<sub>3-6</sub>cicloalquil-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),

(y) -C<sub>3-6</sub>cicloalquil-N(R<sup>7</sup>)C(=O)O(R<sup>8</sup>),

(z) -C<sub>3-6</sub>cicloalquil-C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)OH,

(aa) -C<sub>3-6</sub>cicloalquil-O(R<sup>7</sup>),

(bb) -C(=O)OH,

(cc) arila,

(dd) heteroarila,

(ee) -C(=O)N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>(R<sup>8</sup>),

(ff) -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)C(=O)(R<sup>8</sup>),

(gg) -NHS(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),

(hh) -NHC(=O)N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),

(ii) -C<sub>3-6</sub>cicloalquila,

(jj) CF<sub>3</sub>,

(kk) heterociclo,

(ll) -C<sub>1-6</sub>alquila e

(mm) halogênio,

em que as partes de alquila de escolha (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q) e (ll), a parte de alquenila de escolha (r) e as partes de cicloalquila de escolha (s), (t), (u), (v), (w), (x), (y), (z) e (aa) são opcionalmente mono- ou dissustituídas por halogênio, CN, arila, C<sub>1-6</sub>alquila, halo C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>3-6</sub>cicloalquila, C<sub>1-6</sub>alcóxi ou C<sub>3-6</sub>cicloalcóxi e,

em que o arila de escolha (cc), o heteroarila de escolha (dd) e o heterociclo de escolha (kk) são opcionalmente mono- ou dissustituídos por substituintes selecionados de halogênio, hidroxila, nitro, C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>1-6</sub>alcóxi, halo C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>3-6</sub>cicloalquila, C<sub>3-6</sub>cicloalcóxi, -NH(C<sub>1-6</sub>alquil), -NH(C<sub>3-6</sub>cicloalquil), -N(C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>2</sub>, -N(C<sub>3-6</sub>cicloalquil)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>alquila, -S(=O)<sub>2</sub>C<sub>3-6</sub>cicloalquila e CN. Na alternativa, a escolha (ii) de R<sup>4</sup> e R<sup>4'</sup> também pode ser mono ou dissustituída por halogênio, CN, arila, C<sub>1-6</sub>alquila, halo C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>3-6</sub>cicloalquila, C<sub>1-6</sub>alcóxi ou C<sub>3-6</sub>cicloalcóxi halogênio.

**[0028]** Dentro deste gênero há um subgênero em que:

R<sup>4</sup> e R<sup>4'</sup> são cada um independentemente selecionados do grupo que consiste em:

- (a) hidrogênio,
- (b) -N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>,
- (c) -N(R<sup>7</sup>)-C(=O)R<sup>8</sup>,
- (d) -O-(R<sup>7</sup>),
- (e) -C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)OH,
- (f) -C<sub>1-4</sub>alquil-S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)R<sup>7</sup>,
- (g) -C<sub>1-4</sub>alquil-N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>(R<sup>8</sup>),

- (h) -C<sub>1-4</sub>alquil-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),
- (i) -C<sub>1-4</sub>alquil-O(R<sup>7</sup>),
- (j) -C<sub>1-6</sub>alquil-C(=O)OH,
- (k) -C<sub>3-6</sub>cicloalquil-C(=O)OH,
- (l) -C<sub>3-6</sub>cicloalquil-N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>(R<sup>8</sup>),
- (m) -C<sub>3-6</sub>cicloalquil-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),
- (n) -C<sub>3-6</sub>cicloalquil-O(R<sup>7</sup>),
- (o) -C(=O)OH,
- (p) -C(=O)N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>(R<sup>8</sup>),
- (q) -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)C(=O)(R<sup>8</sup>),
- (r) -NHS(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),
- (s) -C<sub>3-6</sub>cicloalquila,
- (t) CF<sub>3</sub>,
- (u) heterociclo,
- (v) -C<sub>1-6</sub>alquila e
- (w) halogênio,

em que as partes de alquila de escolha (f), (g), (h), (i), (j) e (v) e as partes de cicloalquila de escolha (k), (l), (m), (n) e (s), são opcionalmente mono- ou dissubstituídas por halogênio, CN, arila, C<sub>1-6</sub>alquila, halo C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>3-6</sub>cicloalquila, C<sub>1-6</sub>alcóxi ou C<sub>3-6</sub>cicloalcóxi e

em que o heterociclo de escolha (u) é opcionalmente mono- ou dissubstituído por substituintes selecionados de halogênio, hidroxila, nitro, C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>1-6</sub>alcóxi, halo C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>3-6</sub>cicloalquila, C<sub>3-6</sub>cicloalcóxi, -NH(C<sub>1-6</sub>alquil), -NH(C<sub>3-6</sub>cicloalquil), -N(C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>2</sub>, -N(C<sub>3-6</sub>cicloalquil)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>0</sub>C<sub>1-6</sub>alquila, -S(=O)<sub>0</sub>C<sub>3-6</sub>cicloalquila e CN.

**[0029]** Dentro deste subgênero há uma classe em que:

R<sup>4</sup> e R<sup>4'</sup> são cada um independentemente selecionados do grupo que consiste em:

- (a) -C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)OH,
- (b) -N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>,
- (c) -O-(R<sup>7</sup>),
- (d) -C<sub>1-6</sub>alquil-C(=O)OH,
- (e) -C(=O)OH,
- (f) -NHS(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),
- (g) -C<sub>3-6</sub>cicloalquila,
- (h) CF<sub>3</sub>,
- (i) heterociclo,
- (j) -C<sub>1-6</sub>alquila e
- (k) halogênio,

em que as partes de alquila de escolha (d) e (j) e a parte de cicloalquila de escolha (g) são opcionalmente mono- ou dissubstituídas por halogênio, CN, arila, C<sub>1-6</sub>alquila, halo C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>3-6</sub>cicloalquila, C<sub>1-6</sub>cicloalcóxi, -NH(C<sub>1-6</sub>alquil), -NH(C<sub>3-6</sub>cicloalquil), -N(C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>2</sub>, -N(C<sub>3-6</sub>cicloalquil)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>0</sub>C<sub>1-6</sub>alquila, -S(=O)<sub>0</sub>C<sub>3-6</sub>cicloalquila e CN.

6alcóxi ou C<sub>3-6</sub>cicloalcóxi e

em que o heterociclo de escolha (i) é opcionalmente mono- ou dissustituído por substituintes selecionados de halogênio, hidroxila, nitro, C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>1-6</sub>alcóxi, halo C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>3-6</sub>cicloalquila, C<sub>3-6</sub>cicloalcóxi, -NH(C<sub>1-6</sub>alquil), -NH(C<sub>3-6</sub>cicloalquil), -N(C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>2</sub>, -N(C<sub>3-6</sub>cicloalquil)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>0</sub>C<sub>1-6</sub>alquila, -S(=O)<sub>0</sub>C<sub>3-6</sub>cicloalquila e CN.

**[0030]** Dentro deste aspecto há um gênero em que:

R<sup>5</sup> é selecionado do grupo que consiste em:

- (a) hidrogênio,
- (b) -C<sub>1-6</sub>alquila,
- (c) -C<sub>1-4</sub>alquil(R<sup>7</sup>),
- (d) arila,
- (e) heteroarila,
- (f) -C<sub>3-6</sub>cicloalquila e
- (g) -C<sub>1-4</sub>alquil-C<sub>3-6</sub>cicloalquila,

em que as partes de alquila de escolha (b), (c) e (g), as partes de cicloalquila de escolha (f) e (g), são opcionalmente substituídas por halogênio ou C<sub>1-4</sub>alquila e

em que o arila de escolha (d) e o heteroarila de escolha (e), são opcionalmente mono- ou dissustituídos por substituintes selecionados de halogênio, nitro, C<sub>1-6</sub>alquila, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>alcóxi, halo C<sub>1-6</sub>alquila, arila, heteroarila, C<sub>3-6</sub>cicloalquila, C<sub>3-6</sub>cicloalcóxi e CN.

**[0031]** Dentro deste gênero há um subgênero em que

$R^5$  é selecionado do grupo que consiste em:

- (a) hidrogênio,
- (b)  $-C_{1-6}alquila$  e
- (c)  $-C_{1-4}alquil(R^7)$ ,

em que as partes de alquila de escolha (b) e (c) são opcionalmente substituídas por halogênio ou  $C_{1-4}alquila$ .

**[0032]** Dentro deste aspecto há um gênero em que:

$R^6$  é selecionado do grupo que consiste em:

- (a)  $-C_{1-6}alquilarila$ ,
- (b)  $-C_{1-6}alquilheteroarila$ ,
- (c)  $-C_{3-6}cicloalquila$ ,
- (d) arila,
- (e) heteroarila e
- (f)  $-C_{1-6}alquil(R^7)$ ,

em que as partes de alquila de escolha (a), (b) e (f) e a parte de cicloalquila de escolha (c) são opcionalmente substituídas por halogênio ou  $C_{1-4}alquila$  e

em que as partes de arila de escolha (a) e (d) e as partes de heteroarila de escolha (b) e (e), são opcionalmente mono- ou dissubstituídas por substituintes selecionados de halogênio, nitro,  $CF_3$ ,  $C_{1-6}alquila$ ,  $C_{1-6}alcóxi$ , halo  $C_{1-6}alquila$ ,  $C_{3-6}cicloalquila$ ,  $C_{3-6}cicloalcóxi$ , arila, heteroarila, heterociclo opcionalmente substituído por halogênio, -

$\text{NH(C}_{1-6}\text{alquil})$ ,  $-\text{NH(C}_{3-6}\text{cicloalquil})$ ,  $-\text{N(C}_{1-6}\text{alquil})_2$ ,  $-\text{N(C}_{3-6}\text{cicloalquil})_2$ ,  $-\text{S(=O)}_o\text{C}_{1-6}\text{alquila}$ ,  $-\text{S(=O)}_o\text{C}_{3-6}\text{cicloalquila}$  e  $\text{CN}$ .

**[0033]** Dentro deste gênero há um subgênero em que:

$\text{R}^6$  é selecionado do grupo que consiste em:

- (a)  $-\text{C}_{1-6}\text{alquilarila}$ ,
- (b)  $-\text{C}_{1-6}\text{alquilheteroarila}$  e
- (c)  $-\text{C}_{1-6}\text{alquil(R}^7\text{)}$ ,

em que as partes de alquila de escolha (a), (b) e (c) são opcionalmente substituídas por halogênio ou  $\text{C}_{1-4}\text{alquila}$  e

em que a parte de arila de escolha (a) e a parte de heteroarila de escolha (b), são opcionalmente mono- ou dissustituídas por substituintes selecionados de halogênio, nitro,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_{1-6}\text{alquila}$ ,  $\text{C}_{1-6}\text{alcóxi}$ , halo  $\text{C}_{1-6}\text{alquila}$ ,  $\text{C}_{3-6}\text{cicloalquila}$ ,  $\text{C}_{3-6}\text{cicloalcóxi}$ , arila, heteroarila, heterociclo opcionalmente substituído por halogênio,  $-\text{NH(C}_{1-6}\text{alquil})$ ,  $-\text{NH(C}_{3-6}\text{cicloalquil})$ ,  $-\text{N(C}_{1-6}\text{alquil})_2$ ,  $-\text{N(C}_{3-6}\text{cicloalquil})_2$ ,  $-\text{S(=O)}_o\text{C}_{1-6}\text{alquila}$ ,  $-\text{S(=O)}_o\text{C}_{3-6}\text{cicloalquila}$  e  $\text{CN}$ .

**[0034]** Dentro deste aspecto há um gênero em que:

$\text{R}^7$  e  $\text{R}^8$  são cada um independentemente selecionados dos seguintes:

- (a) hidrogênio,
- (b)  $-\text{C}_{1-6}\text{alquila}$ ,
- (c)  $-\text{C}_{3-6}\text{cicloalquila}$ ,
- (d) arila,

(e) heteroarila e

(f)  $\text{CF}_3$ ,

em que o alquila de escolha (b) e o cicloalquila de escolha (c) são opcionalmente mono-, di- ou trissubstituídos por halogênio e

em que o arila de escolha (d) e o heteroarila de escolha (e) são opcionalmente mono- ou dissustituídos por substituintes selecionados de halogênio,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{-CH}_3$ , nitro,  $\text{C}_{1-6}\text{alquila}$ ,  $\text{C}_{1-6}\text{alcóxi}$ , halo  $\text{C}_{1-6}\text{alquila}$ ,  $\text{C}_{3-6}\text{cicloalquila}$ ,  $\text{C}_{3-6}\text{cicloalcóxi}$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{alquil})$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_{3-6}\text{cicloalquil})$ ,  $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{alquil})_2$ ,  $-\text{N}(\text{C}_{3-6}\text{cicloalquil})_2$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_0\text{C}_{1-4}\text{alquila}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_0\text{C}_{3-6}\text{cicloalquila}$ , arila, heteroarila, hidroxila e CN.

**[0035]** Dentro deste aspecto há um gênero em que:

$\text{R}^9$  e  $\text{R}^{10}$  são cada um independentemente

(a) hidrogênio,

(b)  $-\text{C}_{1-6}\text{alquila}$ ,

(c) halogênio,

(d)  $\text{CF}_3$  e

(e)  $-\text{C}_{1-6}\text{alcóxi}$ ,

em que o alquila de escolha (b) é opcionalmente mono-, di- ou trissubstituído por halogênio. Na alternativa, a parte de alquila de escolha (e) de  $\text{R}^9$  e  $\text{R}^{10}$  também pode ser mono-, di- ou trissubstituída por halogênio.

**[0036]** Dentro deste aspecto há um gênero em que:

X é selecionado do grupo que consiste em  $-(\text{CH}_2)_m-$  e  $-(\text{CH}_2)_m\text{-O}-(\text{CH}_2)_n-$ ,

opcionalmente mono ou dissustituído por halogênio, em que m + n é 2, 3 ou 4;

Y é O;

A1 é um fenila substituído ou uma piridina substituída;

A2 é A2a;

R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são cada um independentemente selecionados do grupo que consiste em:

- (a) hidrogênio,
- (b) halogênio,
- (c) CN,
- (d) CF<sub>3</sub>,
- (e) -C<sub>1-6</sub>alquila,
- (f) -O-(R<sup>7</sup>),
- (g) -C<sub>3-6</sub>cicloalquila e
- (h) -N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),

em que a parte de alquila de escolha (e) e a parte de cicloalquila de escolha (g) são opcionalmente substituídas por halogênio;

R<sup>3</sup> é selecionado do grupo que consiste em:

- (a) hidrogênio,
- (b) halogênio,

- (c)  $\text{CF}_3$ ,
- (d)  $-\text{C}_{1-6}\text{alquila}$ ,
- (e)  $-\text{O}-(\text{R}^7)$ ,
- (f)  $-\text{S}(=\text{O})_0\text{R}^7$ ,
- (g)  $-\text{C}_{3-6}\text{cicloalquila}$ ,
- (h) arila,
- (i) heteroarila,
- (j)  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ ,
- (k)  $-\text{C}(\text{R}^7)(\text{R}^8)\text{OH}$ ,
- (l) heterociclo e
- (m)  $-\text{N}(\text{R}^7)\text{S}(=\text{O})_2(\text{R}^8)$ ,

em que a parte de alquila de escolha (d) e a parte de cicloalquila de escolha (g) são opcionalmente substituídas por halogênio ou hidroxila e

em que o arila de escolha (h), o heteroarila de escolha (i) e o heterociclo de escolha (l) são opcionalmente mono- ou dissubstituídos por substituintes selecionados de halogênio, nitro,  $\text{C}_{1-6}\text{alquila}$ ,  $\text{C}_{1-6}\text{alcóxi}$ , halo  $\text{C}_{1-6}\text{alquila}$ ,  $\text{C}_{3-6}\text{cicloalquila}$ ,  $\text{C}_{3-6}\text{cicloalcóxi}$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{alquil})$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_{3-6}\text{cicloalquil})$ ,  $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{alquil})_2$ ,  $-\text{N}(\text{C}_{3-6}\text{cicloalquil})_2$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_0\text{C}_{1-6}\text{alquila}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_0\text{C}_{3-6}\text{cicloalquila}$ , hidroxila e CN;

$\text{R}^4$  e  $\text{R}^{4'}$  são cada um independentemente selecionados do grupo que consiste em:

- (a) hidrogênio,

- (b)  $-N(R^7)S(=O)_2R^8,$
- (c)  $-N(R^7)-C(=O)R^8,$
- (d)  $-S(=O)_oR^7,$
- (e)  $-S(=O)_2N(R^7)(R^8),$
- (f)  $-C(=O)N(R^7)(R^8),$
- (g)  $-O-(R^7),$
- (h)  $-C(R^7)(R^8)OH,$
- (i)  $-C_{1-4}alquil-C(=O)NHS(=O)_2R^7,$
- (j)  $-C_{1-4}alquil-S(=O)_2NHC(=O)R^7,$
- (k)  $-C_{1-4}alquil-C(=O)-N(R^7)(R^8),$
- (l)  $-C_{1-4}alquil-N(R^7)C(=O)(R^8),$
- (m)  $-C_{1-4}alquil-N(R^7)S(=O)_2(R^8),$
- (n)  $-C_{1-4}alquil-S(=O)_2N(R^7)(R^8),$
- (o)  $-C_{1-4}alquil-C(R^7)(R^8)OH,$
- (p)  $-C_{1-4}alquil-O(R^7),$
- (q)  $-C_{1-6}alquil-C(=O)OH,$
- (r)  $-C_{2-6}alquenil-C(=O)OH,$
- (s)  $-C_{3-6}cicloalquil-C(=O)OH,$
- (t)  $-C_{3-6}cicloalquil-C(=O)NHS(=O)_2R^7,$

(u) -C<sub>3-6</sub>cicloalquil-S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)R<sup>7</sup>,

(v) -C<sub>3-6</sub>cicloalquil-C(=O)-N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),

(w) -C<sub>3-6</sub>cicloalquil-N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>(R<sup>8</sup>),

(x) -C<sub>3-6</sub>cicloalquil-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),

(y) -C<sub>3-6</sub>cicloalquil-N(R<sup>7</sup>)C(=O)O(R<sup>8</sup>),

(z) -C<sub>3-6</sub>cicloalquil-C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)OH,

(aa) -C<sub>3-6</sub>cicloalquil-O(R<sup>7</sup>),

(bb) -C(=O)OH,

(cc) arila,

(dd) heteroarila,

(ee) -C(=O)N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>(R<sup>8</sup>),

(ff) -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)C(=O)(R<sup>8</sup>),

(gg) -NHS(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),

(hh) -NHC(=O)N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),

(ii) -C<sub>3-6</sub>cicloalquila,

(jj) CF<sub>3</sub>,

(kk) heterociclo,

(ll) -C<sub>1-6</sub>alquila e

(mm) halogênio,

em que as partes de alquila de escolha (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q) e (ll), a parte de alquenila de escolha (r) e as partes de cicloalquila de escolha (s), (t), (u), (v), (w), (x), (y), (z) e (aa) são opcionalmente mono- ou dissustituídas por halogênio, CN, arila, C<sub>1-6</sub>alquila, halo C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>3-6</sub>cicloalquila, C<sub>1-6</sub>alcóxi ou C<sub>3-6</sub>cicloalcóxi e,

em que o arila de escolha (cc), o heteroarila de escolha (dd) e o heterociclo de escolha (kk) são opcionalmente mono- ou dissustituídos por substituintes selecionados de halogênio, hidroxila, nitro, C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>1-6</sub>alcóxi, halo C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>3-6</sub>cicloalquila, C<sub>3-6</sub>cicloalcóxi, -NH(C<sub>1-6</sub>alquil), -NH(C<sub>3-6</sub>cicloalquil), -N(C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>2</sub>, -N(C<sub>3-6</sub>cicloalquil)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>0</sub>C<sub>1-6</sub>alquila, -S(=O)<sub>0</sub>C<sub>3-6</sub>cicloalquila e CN;

R<sup>5</sup> é selecionado do grupo que consiste em:

- (a) hidrogênio,
- (b) -C<sub>1-6</sub>alquila,
- (c) -C<sub>1-4</sub>alquil(R<sup>7</sup>),
- (d) arila,
- (e) heteroarila,
- (f) -C<sub>3-6</sub>cicloalquila e
- (g) -C<sub>1-4</sub>alquil-C<sub>3-6</sub>cicloalquila,

em que as partes de alquila de escolha (b), (c) e (g), as partes de cicloalquila de escolha (f) e (g), são opcionalmente substituídas por halogênio ou C<sub>1-4</sub>alquila e

em que o arila de escolha (d) e o heteroarila de escolha (e), são opcionalmente mono- ou dissustituídos por substituintes selecionados

de halogênio, nitro, C<sub>1-6</sub>alquila, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>alcóxi, halo C<sub>1-6</sub>alquila, arila, heteroarila, C<sub>3-6</sub>cicloalquila, C<sub>3-6</sub>cicloalcóxi e CN;

R<sup>6</sup> é selecionado do grupo que consiste em:

- (a) -C<sub>1-6</sub>alquilarila,
- (b) -C<sub>1-6</sub>alquilheteroarila,
- (c) C<sub>3-6</sub>cicloalquila,
- (d) arila,
- (e) heteroarila e
- (f) -C<sub>1-6</sub>alquil(R<sup>7</sup>),

em que as partes de alquila de escolha (a), (b) e (f) e a parte de cicloalquila de escolha (c) são opcionalmente substituídas por halogênio ou C<sub>1-4</sub>alquila e

em que as partes de arila de escolha (a) e (d) e as partes de heteroarila de escolha (b) e (e), são opcionalmente mono- ou dissubstituídas por substituintes selecionados de halogênio, nitro, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>1-6</sub>alcóxi, halo C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>3-6</sub>cicloalquila, C<sub>3-6</sub>cicloalcóxi, arila, heteroarila, heterociclo opcionalmente substituído por halogênio, -NH(C<sub>1-6</sub>alquil), -NH(C<sub>3-6</sub>cicloalquil), -N(C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>2</sub>, -N(C<sub>3-6</sub>cicloalquil)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>0</sub>C<sub>1-6</sub>alquila, -S(=O)<sub>0</sub>C<sub>3-6</sub>cicloalquila e CN;

R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> são cada um independentemente selecionados dos seguintes:

- (a) hidrogênio,
- (b) C<sub>1-6</sub>alquila,
- (c) C<sub>3-6</sub>cicloalquila,

(d) arila,

(e) heteroarila e

(f)  $\text{CF}_3$ ,

em que o alquila de escolha (b) e o cicloalquila de escolha (c) são opcionalmente mono-, di- ou trissubstituídos por halo e

em que o arila de escolha (d) e o heteroarila de escolha (e) são opcionalmente mono- ou dissustituidos por substituintes selecionados de halogênio,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{-CH}_3$ , nitro,  $\text{C}_{1-6}\text{alquila}$ ,  $\text{C}_{1-6}\text{alcóxi}$ ,  $\text{haloC}_{1-6}\text{alquila}$ ,  $\text{C}_{3-6}\text{cicloalquila}$ ,  $\text{C}_{3-6}\text{cicloalcóxi}$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{alquil})$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_{3-6}\text{cicloalquil})$ ,  $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{alquil})_2$ ,  $-\text{N}(\text{C}_{3-6}\text{cicloalquil})_2$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_0\text{C}_{1-4}\text{alquila}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_0\text{C}_{3-6}\text{cicloalquila}$ , arila, heteroarila, hidroxila e CN;

e

$\text{R}^9$  e  $\text{R}^{10}$  são cada um independentemente

(a) hidrogênio,

(b)  $-\text{C}_{1-6}\text{alquila}$ ,

(c) halogênio,

(d)  $\text{CF}_3$  e

(e)  $\text{C}_{1-6}\text{alcóxi}$ ,

em que o alquila de escolha (b) é opcionalmente mono-, di- ou trissubstituído por halogênio. No aspecto alternativo, a escolha (ii) de  $\text{R}^4$  e  $\text{R}^{4'}$  também pode ser mono ou dissustituída por halogênio, CN, arila,  $\text{C}_{1-6}\text{alquila}$ , halo  $\text{C}_{1-6}\text{alquila}$ ,  $\text{C}_{3-6}\text{cicloalquila}$ ,  $\text{C}_{1-6}\text{alcóxi}$  ou  $\text{C}_{3-6}\text{cicloalcóxi}$  halogênio; e a parte de alquila de escolha (e) é opcionalmente mono-, di- ou trissubstituída por halogênio e a escolha (e) de  $\text{R}^9$  e  $\text{R}^{10}$  também pode

ser mono-, di- ou trissubstituída por halogênio

**[0037]** Dentro deste gênero há um subgênero em que:

A2 é A2a e A2a é um fenila substituído, uma pirimidina substituída, uma pirazina substituída ou uma piridina substituída;

R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são cada um independentemente selecionados de:

- (a) hidrogênio,
- (b) halogênio,
- (c) CF<sub>3</sub>,
- (d) C<sub>1-6</sub>alquila e
- (e) -O-(R<sup>7</sup>),

em que a parte de alquila de escolha (d) é opcionalmente substituída por halogênio;

R<sup>3</sup> é selecionado do grupo que consiste em:

- (a) hidrogênio,
- (b) -O-(R<sup>7</sup>),
- (c) -N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>(R<sup>8</sup>) e
- (d) -C<sub>1-6</sub>alquila,

em que a parte de alquila de escolha (d) é opcionalmente substituída por halogênio ou hidroxila;

R<sup>4</sup> e R<sup>4'</sup> são cada um independentemente selecionados do grupo que consiste em:

- (a) hidrogênio,
- (b)  $-N(R^7)S(=O)_2R^8$ ,
- (c)  $-N(R^7)-C(=O)R^8$ ,
- (d)  $-O-(R^7)$ ,
- (e)  $-C(R^7)(R^8)OH$ ,
- (f)  $-C_{1-4}alquil-S(=O)_2NHC(=O)R^7$ ,
- (g)  $-C_{1-4}alquil-N(R^7)S(=O)_2(R^8)$ ,
- (h)  $-C_{1-4}alquil-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ ,
- (i)  $-C_{1-4}alquil-O(R^7)$ ,
- (j)  $-C_{1-6}alquil-C(=O)OH$ ,
- (k)  $-C_{3-6}cicloalquil-C(=O)OH$ ,
- (l)  $-C_{3-6}cicloalquil-N(R^7)S(=O)_2(R^8)$ ,
- (m)  $-C_{3-6}cicloalquil-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ ,
- (n)  $-C_{3-6}cicloalquil-O(R^7)$ ,
- (o)  $-C(=O)OH$ ,
- (p)  $-C(=O)N(R^7)S(=O)_2(R^8)$ ,
- (q)  $-S(=O)_2N(R^7)C(=O)(R^8)$ ,
- (r)  $-NHS(=O)_2N(R^7)(R^8)$ ,
- (s)  $-C_{3-6}cicloalquila$ ,

(t)  $\text{CF}_3$ ,

(u) heterociclo,

(v)  $-\text{C}_{1-6}\text{alquila}$  e

(w) halogênio,

em que as partes de alquila de escolha (f), (g), (h), (i), (j) e (v) e as partes de cicloalquila de escolha (k), (l), (m), (n) e (s), são opcionalmente mono- ou dissustituídas por halogênio, CN, arila,  $\text{C}_{1-6}\text{alquila}$ , halo  $\text{C}_{1-6}\text{alquila}$ ,  $\text{C}_{3-6}\text{cicloalquila}$ ,  $\text{C}_{1-6}\text{alcóxi}$  ou  $\text{C}_{3-6}\text{cicloalcóxi}$  e

em que o heterociclo de escolha (u) é opcionalmente mono- ou dissustituído por substituintes selecionados de halogênio, hidroxila, nitro,  $\text{C}_{1-6}\text{alquila}$ ,  $\text{C}_{1-6}\text{alcóxi}$ , halo  $\text{C}_{1-6}\text{alquila}$ ,  $\text{C}_{3-6}\text{cicloalquila}$ ,  $\text{C}_{3-6}\text{cicloalcóxi}$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{alquil})$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_{3-6}\text{cicloalquil})$ ,  $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{alquil})_2$ ,  $-\text{N}(\text{C}_{3-6}\text{cicloalquil})_2$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_0\text{C}_{1-6}\text{alquila}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_0\text{C}_{3-6}\text{cicloalquila}$  e CN;

$\text{R}^5$  é selecionado do grupo que consiste em:

(a) hidrogênio,

(b)  $-\text{C}_{1-6}\text{alquila}$  e

(c)  $-\text{C}_{1-4}\text{alquil}(\text{R}^7)$ ,

em que as partes de alquila de escolha (b) e (c) são opcionalmente substituídas por halogênio ou  $\text{C}_{1-4}\text{alquila}$ ;

$\text{R}^6$  é selecionado do grupo que consiste em:

(a)  $-\text{C}_{1-6}\text{alquilarila}$ ,

(b)  $-\text{C}_{1-6}\text{alquilheteroarila}$  e

(c)  $-C_{1-6}alquil(R^7)$ ,

em que as partes de alquila de escolha (a), (b) e (c) são opcionalmente substituídas por halogênio ou  $C_{1-4}alquila$  e

em que a parte de arila de escolha (a) e a parte de heteroarila de escolha (b), são opcionalmente mono- ou dissustituídas por substituintes selecionados de halogênio, nitro,  $CF_3$ ,  $C_{1-6}alquila$ ,  $C_{1-6}alcóxi$ , halo  $C_{1-6}alquila$ ,  $C_{3-6}cicloalquila$ ,  $C_{3-6}cicloalcóxi$ , arila, heteroarila, heterociclo opcionalmente substituído por halogênio,  $-NH(C_{1-6}alquil)$ ,  $-NH(C_{3-6}cicloalquil)$ ,  $-N(C_{1-6}alquil)_2$ ,  $-N(C_{3-6}cicloalquil)_2$ ,  $-S(=O)oC_{1-6}alquila$ ,  $-S(=O)oC_{3-6}cicloalquila$  e  $CN$ .

**[0038]** Dentro deste subgênero há uma classe em que:

$R^4$  e  $R^{4'}$  são cada um independentemente selecionados do grupo que consiste em:

(a)  $-C(R^7)(R^8)OH$ ,

(b)  $-N(R^7)S(=O)_2R^8$ ,

(c)  $-O-(R^7)$ ,

(d)  $-C_{1-6}alquil-C(=O)OH$ ,

(e)  $-C(=O)OH$ ,

(f)  $-NHS(=O)_2N(R^7)(R^8)$ ,

(g)  $C_{3-6}cicloalquila$ ,

(h)  $CF_3$ ,

(i) heterociclo,

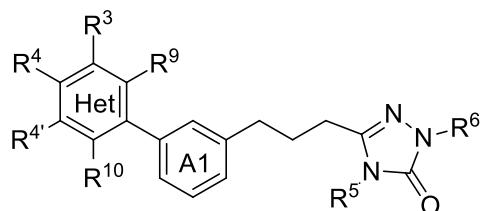
(j) -C<sub>1-6</sub>alquila e

(k) halogênio,

em que as partes de alquila de escolha (d) e (j) e a parte de cicloalquila de escolha (g) são opcionalmente mono- ou dissustituídas por halo, CN, arila, C<sub>1-6</sub>alquila, halo C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>3-6</sub>cicloalquila, C<sub>1-6</sub>alcóxi ou C<sub>3-6</sub>cicloalcóxi e

em que o heterociclo de escolha (i) é opcionalmente mono- ou dissustituído por substituintes selecionados de halogênio, hidroxila, nitro, C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>1-6</sub>alcóxi, halo C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>3-6</sub>cicloalquila, C<sub>3-6</sub>cicloalcóxi, -NH(C<sub>1-6</sub>alquil), -NH(C<sub>3-6</sub>cicloalquil), -N(C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>2</sub>, -N(C<sub>3-6</sub>cicloalquil)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>o</sub>C<sub>1-6</sub>alquila, -S(=O)<sub>o</sub>C<sub>3-6</sub>cicloalquila e CN.

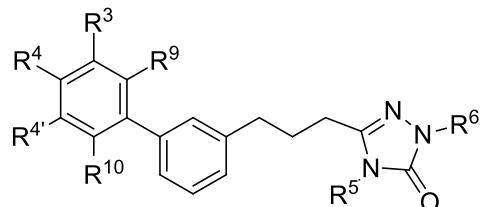
**[0039]** Dentro desta classe há uma subclasse em que da Fórmula 1a



1a

ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma.

**[0040]** Dentro desta subclasse há uma subsubclasse em que da Fórmula 1b



1b

ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma.

**[0041]** Em algumas modalidades, R<sup>3</sup> não é hidrogênio. Em algumas modalidades, R<sup>4</sup> não é hidrogênio. Em algumas modalidades, R<sup>3</sup> não é hidrogênio; e R<sup>4</sup> não é hidrogênio.

**[0042]** Em um aspecto, são descritos aqui os compostos a seguir:

ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,

ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-4-il)acético,

ácido 3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico,

ácido 3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico,

ácido 1-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-etóxi-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropanocarboxílico,

ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-etóxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,

ácido 1-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropanocarboxílico,

ácido 1-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropanocarboxílico,

ácido 3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-metóxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico,

ácido 3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-

triazol-3-il)propil)-4-etóxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico,

ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-propóxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,

N-(6-(3-(3-(1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)fenil)piridin-3-il)benzenossulfonamida,

ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-metóxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,

ácido 1-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropanocarboxílico,

ácido 2-(4-(benzilóxi)-3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,

ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-(ciclopropilmetóxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,

ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,

ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-6-etóxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,

ácido 3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-propóxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico,

N-((3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)benzenossulfonamida,

ácido 3-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-metóxi-[1,1'-bifenil]-3-il)propanóico,

ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-

triazol-3-il)-1,1-difluoropropil)-4-etóxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,  
 N-(6-(3-(3-(1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1,1-difluoropropil)fenil)piridin-3-il)benzenossulfonamida,  
 ácido 2-(5-(6-(3-(1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)piridin-2-il)-2-metoxifenil)acético,  
 3-(3-(3'-(1*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)propil)-1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona,  
 ácido 2-(5-(4-(3-(1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)pirimidin-2-il)-2-etoxifenil)acético,  
 ácido 2-(5-(6-(3-(1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)pirimidin-4-il)-2-etoxifenil)acético,  
 ácido (3'-(3-(1-(4-(*tert*-Butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-3-metóxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acético,  
 ácido (3'-(3-(1-(4-(*tert*-Butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-3-etóxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acético,  
 ácido (3'-(3-(1-(4-(*tert*-Butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-3-propóxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acético,  
 ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-3-hidróxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acético,  
 ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-isopropóxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,  
 ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-(2-(dimetilamino)etóxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético  
 ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

**[0043]** Em outro aspecto a invenção é direcionada a uma composição farmacêutica que compreende um composto da Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um carreador farmaceuticamente aceitável.

**[0044]** Em outro aspecto a invenção é direcionada a um método de tratamento de um câncer que sofre impacto negativo através da diminuição em seu metabolismo de ácido graxo, através da administração de uma quantidade terapeuticamente eficiente de um composto da Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

**[0045]** Dentro deste aspecto há um gênero em que o câncer é selecionado de próstata, mama, ovariano, fígado, rim, cólon, pancreático, leucemia linfocítica crônica humana e melanoma.

**[0046]** Em outro aspecto a invenção é direcionada a um método de tratamento de câncer que envolve a administração de uma quantidade terapeuticamente eficiente de um composto da Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

**[0047]** Em outro aspecto a invenção é direcionada a um método de prevenção do início de e/ou da recorrência de leucemia mielóide aguda e crônica, bem como outros cânceres através da administração de uma quantidade terapeuticamente eficiente de um composto de acordo com a Reivindicação 1 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

## **DEFINIÇÕES**

**[0048]** O termo “paciente” inclui mamíferos tais como camundongos, ratos, bovinos, ovinos, suínos, coelhos, caprinos, equinos, macacos, cães, gatos e humanos.

**[0049]** O termo “halo” ou “halogênio” refere-se a qualquer radical de flúor, cloro, bromo ou iodo.

**[0050]** O termo “alquila” refere-se a uma cadeia de hidrocarboneto saturada que pode ser uma cadeia reta ou uma cadeia ramificada, que

contém o número indicado de átomos de carbono. Por exemplo, C<sub>1-6</sub>alquila indica que o grupo pode ter de 1 até 6 (inclusive) átomos de carbono no mesmo. Qualquer átomo pode ser opcionalmente substituído, por exemplo, por um ou mais substituintes. Os exemplos de grupos alquila incluem sem limitação metila, etila, *n*-propila, isopropila, *n*-butila, *sec*-butila e *tert*-butila.

**[0051]** O termo “haloalquila” refere-se a um grupo alquila, em que pelo menos um átomo de hidrogênio é substituído por halo. Em algumas modalidades, mais de um átomo de hidrogênio (por exemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ou 14) é substituído por halo. Nestas modalidades, os átomos de hidrogênio podem cada um ser substituídos pelo mesmo halogênio (por exemplo, flúor) ou os átomos de hidrogênio podem ser substituídos por uma combinação de halogênios diferentes (por exemplo, flúor e cloro). “Haloalquila” inclui ainda grupamentos alquila em que todos os hidrogênios foram substituídos por halo (algumas vezes referido aqui como perhaloalquila, por exemplo, perfluoroalquila, tal como trifluorometila). Qualquer átomo pode ser opcionalmente substituído, por exemplo, por um ou mais substituintes.

**[0052]** Como referido aqui, o termo “alcóxi” refere-se a um grupo da fórmula -O(alquil). Alcóxi pode ser, por exemplo, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, iso-butóxi, *sec*-butóxi, pentóxi, 2-pentóxi, 3-pentóxi ou hexilóxi. Similarmente, o termo “tioalcóxi” refere-se a um grupo da fórmula -S(alquil). Os termos “haloalcóxi” e “halotioalcóxi” referem-se a -O(haloalquil) e -S(haloalquil), respectivamente. O termo “sulfidrila” refere-se a -SH.

**[0053]** O termo “aralquila” refere-se a um grupamento alquila em que um alquil átomo de hidrogênio é substituído por um grupo arila. Um dos carbonos do grupamento alquila serve como o ponto de ligação do grupo aralquila com outro grupamento. Qualquer átomo do anel ou da cadeia pode ser opcionalmente substituído, por exemplo, por um ou mais substituintes. Os exemplos não limitantes de “aralquila” incluem grupos benzila, 2-feniletila e 3-fenilpropila.

**[0054]** O termo “alquenila” refere-se a uma cadeia de hidrocarboneto reta ou ramificada que contém o número indicado de átomos de carbono e que possui uma ou mais ligações duplas de carbono-carbono. Qualquer átomo pode ser opcionalmente substituído, por exemplo, por um ou mais substituintes. Os grupos alquenila podem incluir, por exemplo, vinila, alila, 1-butenila e 2-hexenila.

**[0055]** O termo “heterociclo” ou “heterocíclico”, quando utilizado aqui exceto quando citado, representa um sistema de anel monocíclico de 4, 5, 6 ou 7 membros estável ou heterocíclico bicíclico fundido de 6, 7, 8, 9, 10, 11 ou 12 membros estável que compreende pelo menos um anel não aromático (isto é, saturado ou parcialmente insaturado) que consiste em átomos de carbono e de um até quatro heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N, O e S, em que os heteroátomos de nitrogênio e enxofre podem opcionalmente ser oxidados e em que o heteroátomo de nitrogênio pode opcionalmente ser quaternizado. No caso de um “heterociclo” que é um grupo bicíclico, o segundo anel também pode ser um anel não aromático que consiste em átomos de carbono e de um até quatro heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N, O e S, como definido anteriormente ou o segundo anel pode ser um anel benzeno ou um “cicloalquila” ou um “cicloalquenila”, como definido imediatamente a seguir. Os exemplos de tais grupos heterocíclicos incluem, mas, sem limitação, azetidina, cromano, dihidrofurano, dihidropirano, dioxano, dioxolano, hexahidroazepina, imidazolidina, imidazolina, indolina, isocromano, isoindolina, isotiazolina, isotiazolidina, isoxazolina, isoxazolidina, morfolina, oxazolina, oxazolidina, oxetano, piperazina, piperidina, pirano, pirazolidina, pirazolina, pirrolidina, pirrolina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, tiamorfolina, tiazolina, tiazolidina, tiomorfolina e N-óxidos dos mesmos.

**[0056]** O termo “cicloalquila” refere-se a grupos hidrocarbonetos monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos ou outros policíclicos completamente saturados. Qualquer átomo pode ser opcionalmente substituído, por

exemplo, por um ou mais substituintes. Um carbono do anel serve como o ponto de ligação de um grupo cicloalquila com outro grupamento. Os grupamentos cicloalquila podem incluir, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila, adamantila e norbornila (biciclo[2.2.1]heptila).

**[0057]** O termo “cicloalquenila” refere-se a grupos hidrocarbonetos monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos ou outros policíclicos parcialmente insaturados. Um carbono do anel (por exemplo, saturado ou insaturado) é o ponto de ligação do substituinte cicloalquenila. Qualquer átomo pode ser opcionalmente substituído por exemplo, por um ou mais substituintes. Os grupamentos cicloalquenila podem incluir, por exemplo, ciclopentenila, ciclohexenila, ciclohexadienila ou norbornenila.

**[0058]** O termo “cicloalquileno”, quando utilizado aqui, refere-se a um grupo cicloalquila monocíclico divalente que possui o número indicado de átomos do anel.

**[0059]** O termo “heterocicloalquenilo”, quando utilizado aqui, refere-se a um grupo heterociclila monocíclico divalente que possui o número indicado de átomos do anel.

**[0060]** O termo “arila” quando utilizado aqui, é pretendido como significando qualquer anel de carbono monocíclico ou bicíclico estável de até 7 membros em cada anel, em que pelo menos um anel é aromático. Os exemplos de tais elementos arila incluem fenila, naftila, tetrahidronaftila, indanila ou bifenila.

**[0061]** O termo “heteroarila”, quando utilizado aqui exceto quando citado, representa um sistema de anel monocíclico de 5, 6 ou 7 membros estável ou bicíclico fundido de 9 ou 10 membros estável que compreende pelo menos um anel aromático, que consiste em átomos de carbono e de um até três heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N, O e S em que os heteroátomos de nitrogênio e enxofre podem ser opcionalmente oxidados e o heteroátomo de nitrogênio pode ser opcionalmente quaternizado. No caso de um “heteroarila” que é um grupo bicíclico, o segundo anel precisa ser aromático e não precisa

compreender um heteroátomo. Consequentemente, “heteroarila” inclui, por exemplo, um anel aromático monocíclico de 5, 6 ou 7 membros estável que consiste em átomos de carbono e de um até quatro heteroátomos, como definido imediatamente acima, fundido com um anel benzeno ou fundido com um “heterociclo”, um “cicloalquila” ou um “cicloalquenila”, como definido anteriormente. Os exemplos de tais grupos heteroarila incluem, mas, sem limitação, benzimidazol, benzisotiazol, benzisoxazol, benzofurano, isobenzofurano, benzotiazol, benzotiofeno, benzotriazol, benzoxazol, carbolina, cinolina, furano, furazano, imidazol, indazol, indol, indolizina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, ftalazina, pteridina, purina, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, quinazolina, quinolina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazina, triazol e N-óxidos dos mesmos.

**[0062]** O termo “acila”, quando utilizado aqui, refere-se àqueles grupos derivados de um ácido orgânico através da remoção da parte de hidróxi do ácido. Consequentemente, entende-se que acila inclui, por exemplo, acetila, propionila, butirila, decanoíla, pivaloíla, benzoíla e similares.

## **FORMAS E SAIS DOS COMPOSTOS**

**[0063]** Os compostos desta invenção podem conter um ou mais estereocentros e assim ocorrem na forma de racematos e misturas racêmicas, misturas enriquecidas enantiometricamente, enantiômeros isolados, diastereoisômeros individuais e misturas diastereoisoméricas. Os compostos desta invenção também podem ser representados em inúmeras formas tautoméricas, em tais casos, a invenção inclui expressamente todas as formas tautoméricas dos compostos descritos aqui, muito embora apenas uma única forma tautomérica possa ser representada. Todas tais formas tautoméricas de tais compostos são expressamente incluídas na presente invenção.

**[0064]** Os compostos desta invenção incluem os compostos por si só, bem como seus sais e seus pró-fármacos, se aplicável. Um sal, por exemplo, pode ser formado entre um ânion e um substituinte carregado positivamente (por exemplo, amônio) sobre um composto descrito aqui. Os ânions adequados incluem cloreto, brometo, iodeto, sulfato, nitrato, fosfato, citrato, metanossulfonato, trifluoroacetato e acetato. Similarmente, um sal também pode ser formado entre um cátion e um substituinte carregado negativamente (por exemplo, carboxilato) sobre um composto descrito aqui. Os cátions adequados incluem íon sódio, íon potássio, íon magnésio, íon cálcio e um cátion de amônio tal como íon tetrametilamônio.

**[0065]** Quando utilizado aqui, “saís farmaceuticamente aceitáveis” referem-se a derivados em que o composto original é modificado através da produção de saís de ácido ou de base do mesmo. Os exemplos de saís farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas, sem limitação, saís minerais ou de ácido orgânico de resíduos básicos tais como aminas; saís alcalinos ou orgânicos de resíduos ácidos tais como ácidos carboxílicos; e similares. Os saís farmaceuticamente aceitáveis incluem os saís não tóxicos convencionais ou os saís de amônio quaternário do composto original formados, por exemplo, partindo de ácidos inorgânicos ou orgânicos não tóxicos. Por exemplo, tais saís não tóxicos convencionais incluem aqueles derivados de ácidos inorgânicos tais como clorídricos, bromídricos, sulfúricos, sulfâmicos, fosfônicos, nítricos e similares; e os saís preparados partindo de ácidos orgânicos tais como acéticos, propiônicos, succínicos, glicólicos, esteáricos, lácticos, málicos, tartáricos, cítricos, ascórbicos, pamóicos, maléicos, hidroximaléicos, fenilacéticos, glutâmicos, benzóicos, salicílicos, sulfanílicos, 2-acetoxibenzóicos, fumáricos, toluenossulfônicos, metanossulfônicos, etano disulfônicos, oxálicos, isetiônicos e similares.

**[0066]** Quando o composto da presente invenção for básico, os saís podem ser preparados partindo de ácidos não tóxicos farmaceuticamente aceitáveis, incluindo ácidos inorgânicos e orgânicos. Tais ácidos

incluem ácido acético, benzenossulfônico, benzóico, canforsulfônico, cítrico, etanossulfônico, fumárico, glucônico, glutâmico, bromídrico, clorídrico, isetiônico, láctico, maléico, málico, mandélico, metanossulfônico, mágico, nítrico, pamóico, pantotênico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenossulfônico e similares. Em um aspecto da invenção os sais são ácidos cítricos, bromídricos, clorídricos, maléicos, fosfóricos, sulfúricos, fumáricos e tartáricos.

**[0067]** Quando o composto da presente invenção for ácido, os sais podem ser preparados partindo de bases não tóxicas farmacêuticamente aceitáveis, incluindo bases inorgânicas e orgânicas. Tais sais que podem ser preparados incluem um sal de lítio, um sal de sódio, um sal de potássio, um sal de magnésio, um sal de cálcio, um sal de diciclohexilamina, um sal de N-metil-D-glucamina, um sal de tris(hidroximetil)metylamina, um sal de arginina, um sal de lisina e similares.

**[0068]** Listas de sais adequados são encontradas em Remington's Pharmaceutical Sciences, 17<sup>a</sup> ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418; *Journal of Pharmaceutical Science*, **66**, 2 (1977); e "Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use A Handbook; Wermuth, C. G. e Stahl, P. H. (eds.) Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002 [ISBN 3-906390-26-8] cada um dos quais é aqui incorporado como referência em suas totalidades.

**[0069]** Os compostos podem ser marcados radioativamente com isótopos radioativos, tais como, por exemplo, trítio, iodo-125 ou carbono-14. É pretendido que todas as variações isotópicas dos compostos da invenção, radioativas ou não, sejam abrangidas dentro do âmbito da invenção.

**[0070]** Em algumas modalidades, os átomos de hidrogênio dos compostos descritos aqui podem ser substituídos por átomos de deutério.

**[0071]** Em algumas modalidades, os compostos da Fórmula I são preparados na forma de pró-fármacos. Os pró-fármacos são geralmente

precursores de fármacos que, após a administração a um indivíduo e a absorção subsequente, são convertidos em uma espécie ativa ou mais ativa através de algum processo, tal como conversão através de uma via metabólica. Os exemplos de pró-fármacos incluem C<sub>1-6</sub> alquil ésteres de grupos de ácido carboxílico, que, após a administração a um indivíduo, são capazes de fornecer compostos ativos.

## **COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS**

**[0072]** O termo “carreador farmaceuticamente aceitável” refere-se a um carreador ou um adjuvante que pode ser administrado a um paciente, junto com um composto desta invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e que não destrói a atividade farmacológica do mesmo e é não tóxico quando administrado em doses suficientes para fornecer uma quantidade terapêutica do composto.

**[0073]** O termo “composição” quando utilizado aqui é pretendido como abrangendo um produto que compreende os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, bem como qualquer produto que resulta, diretamente ou indiretamente, da combinação dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas. Tal termo em relação à composição farmacêutica, é pretendido como abrangendo um produto que compreende o(s) ingrediente(s) ativo(s) e o(s) ingrediente(s) inerte(s) que constitui(em) o carreador, bem como qualquer produto que resulta, diretamente ou indiretamente, da combinação, da complexação ou da agregação de quaisquer dois ou mais dos ingredientes ou da dissociação de um ou mais dos ingredientes ou de outros tipos de reações ou interações de um ou mais dos ingredientes. Consequentemente, as composições farmacêuticas da presente invenção abrangem qualquer composição produzida através da mistura de um composto da presente invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um carreador farmaceuticamente aceitável. Por “farmaceuticamente aceitável” entende-se o carreador, o diluente ou o

excipiente tem que ser compatível com os outros ingredientes da formulação e não deletério para o receptor do mesmo.

**[0074]** A presente invenção inclui dentro de seu âmbito pró-fármacos dos compostos desta invenção. Em geral, tais pró-fármacos serão derivados funcionais dos compostos desta invenção que são facilmente conversíveis *in vivo* no composto requerido. Assim, nos métodos de tratamento da presente invenção, os termos “a administração de” ou “administrando um” composto devem abranger o tratamento dos vários estados de saúde descritos com o composto especificamente divulgado ou com um composto que não pode ser especificamente divulgado, mas que se converte no composto especificado *in vivo* após a administração ao paciente. Os procedimentos convencionais para a seleção e para a preparação de derivados de pró-fármacos adequados são descritos, por exemplo, em “Design of Prodrugs,” ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985. Os metabolitos destes compostos incluem espécies ativas produzidas após a introdução dos compostos desta invenção no meio biológico.

**[0075]** A quantidade administrada depende da formulação, da rota de administração do composto etc. e é em geral empiricamente determinada em testes de rotina e variações necessariamente ocorrerão dependendo do alvo, do hospedeiro e da rota de administração etc. Em geral, a quantidade de composto ativo em uma dose unitária de preparação pode ser variada ou ajustada desde aproximadamente 1, 3, 10 ou 30 até aproximadamente 30, 100, 300 ou 1000 mg, de acordo com a aplicação particular. Para conveniência, a dosagem diária total pode ser dividida e administrada em partes durante o dia se desejado.

## USOS

**[0076]** Em um aspecto a invenção divulgada aqui é direcionada a compostos da Fórmula I e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, que são úteis no tratamento de câncer de próstata, mama,

ovariano, fígado, rim, cólon, pancreático, leucemia linfocítica crônica humana, melanoma e outros cânceres. Em outro aspecto a invenção é direcionada a um método de prevenção do início de e/ou da recorrência de leucemia mielóide aguda e crônica, bem como outros cânceres. A invenção inclui ainda composições farmacêuticas que compreendem uma quantidade terapeuticamente eficiente de composto da Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. A invenção divulgada aqui também se direciona a métodos de tratamento de câncer de próstata, mama, ovariano, fígado, rim, cólon, pancreático, leucemia linfocítica crônica humana, melanoma e outros cânceres. A invenção divulgada aqui é adicionalmente direcionada a métodos de tratamento de câncer de próstata, mama, cólon, pancreático, leucemia linfocítica crônica humana, melanoma e outros cânceres que compreendem a administração de uma quantidade terapeuticamente eficiente de um antagonista de PPAR $\alpha$  seletivo. Os métodos incluem a administração ao indivíduo de uma quantidade eficiente de um composto da Fórmula (I) (e/ou um composto de qualquer uma das outras fórmulas descritas aqui) ou um sal (por exemplo, um sal farmaceuticamente aceitável) do mesmo que é definido em qualquer lugar aqui. Em outro aspecto, o uso de um composto da Fórmula (I) (e/ou um composto de qualquer uma das outras fórmulas descritas aqui) ou um sal (por exemplo, um sal farmaceuticamente aceitável) do mesmo que é definido em qualquer lugar aqui na preparação de ou para uso como, um medicamento para o tratamento (por exemplo, controle, alívio ou retardo da progressão de) ou para a prevenção (por exemplo, retardo do início de ou redução do risco de desenvolvimento) de uma ou mais doenças, distúrbios ou estados de saúde causados por ou associados com, câncer de próstata, mama, ovariano, fígado, rim, cólon, pancreático, leucemia linfocítica crônica humana, melanoma e outros cânceres.

**[0077]** Em um aspecto a invenção é direcionada a um método de tratamento de um câncer que sofre impacto negativo através da diminuição em seu metabolismo via oxidação de ácidos graxos, que

compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente eficiente de um composto da Fórmula I (e/ou um composto de qualquer uma das outras fórmulas descritas aqui) ou um sal (por exemplo, um sal farmaceuticamente aceitável). Em outro aspecto, a invenção é direcionada a um método de tratamento de um câncer que possui um metabolismo que é dependente da oxidação de ácidos graxos, que compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente eficiente de um composto da Fórmula I (e/ou um composto de qualquer uma das outras fórmulas descritas aqui) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

## **ADMINISTRAÇÃO**

**[0078]** Os compostos e as composições descritos aqui podem, por exemplo, ser administrados de forma oral, de forma parenteral (por exemplo, de forma subcutânea, de forma intracutânea, de forma intravenosa, de forma intramuscular, de forma intra-articular, de forma intra-arterial, de forma intrassinovial, de forma intrasternal, de forma intratecal, de forma intralesional e através de técnicas de injeção ou infusão intracraniana), através de spray de inalação, de forma tópica, de forma retal, de forma nasal, de forma bucal, através de um reservatório implantado, através de injeção, de forma subdermal, de forma intraperitoneal, de forma transmucosa ou em uma preparação oftálmica, com uma dosagem variando desde aproximadamente 0,01 mg/kg até aproximadamente 1000 mg/kg, (por exemplo, desde aproximadamente 0,01 até aproximadamente 100 mg/kg, desde aproximadamente 0,1 até aproximadamente 100 mg/kg, desde aproximadamente 1 até aproximadamente 100 mg/kg, desde aproximadamente 1 até aproximadamente 10 mg/kg) a cada 4 até 120 horas ou de acordo com os requerimentos do fármaco particular. As inter-relações de dosagens para animais e humanos (com base em miligramas por metro quadrado de superfície corporal) são descritas por

Freireich e outros, Cancer Chemother. Rep. 50, 219 (1966). A área de superfície corporal pode ser determinada aproximadamente partindo da altura e do peso do paciente. Ver, por exemplo, Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N.Y., 537 (1970). Em certas modalidades, as composições são administradas através de administração oral ou por injeção. Os métodos apresentados aqui incluem a administração de uma quantidade eficiente de composto ou composição de composto para atingir o efeito desejado ou determinado. Tipicamente, as composições farmacêuticas desta invenção serão administradas de aproximadamente 1 até aproximadamente 6 vezes por dia ou alternativamente, na forma de uma infusão contínua. Tal administração pode ser utilizada como uma terapia crônica ou aguda.

**[0079]** Doses menores ou maiores que aquelas citadas acima podem ser necessárias. A dosagem e os regimes de tratamento específicos para qualquer paciente particular dependerão de uma variedade de fatores, incluindo a atividade do composto específico empregado, a idade, o peso corporal, o estado de saúde geral, o sexo, a dieta, o tempo de administração, a taxa de excreção, a combinação de fármacos, a gravidez e o curso da doença, do estado de saúde ou dos sintomas, da disposição do paciente à doença, ao estado de saúde ou aos sintomas e o julgamento do médico que está fazendo o tratamento.

**[0080]** As formas de dosagem incluem desde aproximadamente 0,05 miligrama até aproximadamente 2.000 miligramas (por exemplo, desde aproximadamente 0,1 miligrama até aproximadamente 1.000 miligramas, desde aproximadamente 0,1 miligrama até aproximadamente 500 miligramas, desde aproximadamente 0,1 miligrama até aproximadamente 250 miligramas, desde aproximadamente 0,1 miligrama até aproximadamente 100 miligramas, desde aproximadamente 0,1 miligrama até aproximadamente 50 miligramas ou desde aproximadamente 0,1 miligrama até aproximadamente 25 miligramas) de um composto da Fórmula I (e/ou um composto de qualquer uma das outras fórmulas descritas aqui) ou

um sal (por exemplo, um sal farmaceuticamente aceitável) do mesmo que é definido em qualquer lugar aqui. As formas de dosagem também podem incluir um carreador farmaceuticamente aceitável e/ou um agente terapêutico adicional.

**[0081]** Em um aspecto os compostos da invenção podem ser coadministrados com um ou mais agentes anticâncer adicionais. Os agentes anticâncer adicionais incluem, mas, sem limitação agentes alquilantes tal como ciclofosfamida, clorambucil, mecloreetamina, ifosfamida ou melfalan; antimetabólicos tal como metotrexato, citarabina, fludarabina, 6-mercaptopurina, azatiopreno, pirimidinas ou 5-fluorouracila; agentes antimitóticos tal como vincristina, paclitaxel, vinorelbina ou docetaxel; inibidores de topoisomerase tal como doxorrubicina ou irinotecan; derivados de platina tal como cisplatina, carboplatina ou oxaliplatina; agentes terapêuticos hormonais tal como tamoxifen; inibidores de aromatase tal como bicalutamida, anastrozol, exemestano ou letrozol; inibidores de sinalização tal como imatinib, gefitinib ou erlotinib; anticorpos monoclonais tal como rituximab, trastuzumab, gemtuzumab ou ozogamicina; agentes de diferenciação tal como tretinoína ou trióxido arsênico; agentes anti-angiogênicos tal como bevacizumab, sorafinib ou sunitinib; modificadores de resposta biológica tal como interferon-alfa; inibidores de topoisomerase tal como camptotecinas (incluindo irinotecan e topotecan), amsacrina, etoposídeo, fosfato de etoposídeo ou teniposídeo; antibióticos citotóxicos tal como actinomicina, antraciclinas incluindo doxorrubicina, daunorrubicina, valrubicina, idarrubicina, epirubicina, bleomicina, plicamicina ou mitomicina; alcaloides de vinca tal como vincristina, vinblastina, viorelbina ou vindesina; ou podofilotoxinas tais como etoposídeo e teniposídeo; ou inibidores de mTOR tais como rapamicina, temsirolimus e everolimus.

**[0082]** Outros agentes anticâncer para uso em combinação com os compostos incluem um ou mais dos seguintes: abiraterona, adriamicina, dactinomicina, bleomicina, vinblastina, cisplatina,

acivicina; aclarrubicina; cloridrato de acodazol; acronina; adozelesin; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginase; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; cloridrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesin; sulfato de bleomicina; brequinar sódio; bropirimina; busulfan; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatina; carmustina; cloridrato de carrubicina; carzelesin; cedefingol; clorambugila; cirolemicina; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; cloridrato de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatina; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; doxorrubicina; cloridrato de doxorrubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; cloridrato de eflornitina; elsamitrucin; enloplatina; enpromato; epipropidina; cloridrato de epirrubicina; erbulozol; cloridrato de esorrubicina; estramustina; sódio fosfato de estramustina; etanidazol; etoposídeo; fosfato de etoposídeo; etoprina; everolimus; cloridrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracila; flurocitabina; fosquidona; fostriecina sódio; gemcitabina; cloridrato de gemcitabina; hidroxiuréia; cloridrato de idarrubicina; ifosfamida; iimofosina; interleucina II (incluindo interleucina II recombinante ou rIL2), interferon alfa-2a; interferon alfa-2b; interferon alfa-n1; interferon alfa-n3; interferon beta-1 a; interferon gama-1 b; iproplatina; cloridrato de irinotecan; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; cloridrato de liarozol; lometrexol sódio; lomustina; cloridrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; cloridrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalan; menogarila; mercaptopurina; metformina, metotrexato; metotrexato sódio; metoprina; meturedopa; mitindomida; mitocarcin; mitocromin; mitogilin; mitomalcin; mitomicina; mitosper; mitotano; cloridrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazoie; nogalamicina; ormaplatina; oxisuran; pegaspargase; peliomicina;

pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobroman; pipossulfan; cloridrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfimer sódio; porfiromicina; prednimustina; cloridrato de procarbazina; puromicina; cloridrato de puromicina; pirazofurin; rapamicina; riboprina; rogletimida; safingol; cloridrato de safingol; semustina; simtrazeno; sparfosato sódio; sparsomicina; cloridrato de spirogermânio; spiromustina; espiroplatina; estreptonigrina; streptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalan sódio; tegafur; cloridrato de teloxantrona; temoporfin; temsirolimus; teniposídeo; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurin; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelin; cloridrato de tubulozol; uracil mostarda; uredepa; vaproetida; verteporfin; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartarato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatina; zinostatina; cloridrato de zorrubicina.

**[0083]** Em certas modalidades, os agentes adicionais podem ser administrados separadamente, como parte de um regime de inúmeras doses, dos compostos desta invenção (por exemplo, sequencialmente ou em programações sobrepostas diferentes com a administração de um ou mais compostos da Fórmula (I) (e/ou um composto de qualquer uma das outras fórmulas incluindo quaisquer subgêneros ou compostos específicos das mesmas)). Em outras modalidades, estes agentes podem ser parte de uma forma de dosagem única, misturados junto com os compostos desta invenção em uma única composição. Ainda em outra modalidade, estes agentes podem ser fornecidos na forma de uma dose separada que é administrada aproximadamente ao mesmo tempo que um ou mais compostos da Fórmula (I) (e/ou um composto de qualquer uma das outras fórmulas incluindo quaisquer subgêneros ou compostos específicos das mesmas) são administrados (por exemplo,

simultaneamente com a administração de um ou mais compostos da Fórmula (I) (e/ou um composto de qualquer uma das outras fórmulas incluindo quaisquer subgêneros ou compostos específicos das mesmas)). Quando as composições desta invenção incluem uma combinação de um composto das fórmulas descritas aqui e um ou mais agentes terapêuticos ou profiláticos adicionais, tanto o composto quanto o agente adicional podem estar presentes em níveis de dosagem entre aproximadamente 1 até 100% e mais preferencialmente entre aproximadamente 5 até 95% da dosagem normalmente administrada em um regime de monoterapia.

**[0084]** As composições desta invenção podem conter quaisquer carreadores, adjuvantes ou veículos farmaceuticamente aceitáveis não tóxicos convencionais. Em alguns casos, o pH da formulação pode ser ajustado com ácidos, bases ou tampões farmaceuticamente aceitáveis para aumentar a estabilidade dos composto formulado ou sua forma de fornecimento.

**[0085]** As composições desta invenção podem ser administradas de forma oral em qualquer forma de dosagem aceitável oralmente incluindo, mas não limitada a, cápsulas, comprimidos, emulsões e suspensões aquosas, dispersões e soluções. No caso de comprimidos para uso oral, os carreadores que são comumente utilizados incluem lactose e amido de milho. Agentes lubrificantes, tal como estearato de magnésio, também são tipicamente adicionados. Para administração oral em uma forma de cápsula, os diluentes úteis incluem lactose e amido de milho seco. Quando suspensões aquosas e/ou emulsões são administradas de forma oral, o ingrediente ativo pode ser suspenso ou dissolvido em uma fase oleosa que é então combinada com agentes emulsificantes e/ou de suspensão. Se desejado, certos agentes adoçantes e/ou aromatizantes e/ou corantes podem ser adicionados.

## **FUNÇÃO BIOLÓGICA**

**[0086]** A utilidade da invenção pode ser demonstrada por um ou mais dos métodos a seguir ou outros métodos conhecidos na arte:

*Ensaio Repórter com PPARa Humano*

**[0087]** A seleção de compostos de teste em relação às atividades agonistas ou antagonistas contra receptores de PPARa humano foi realizada utilizando um kit comercial, Human PPARa Reporter Assay System (Indigo Biosciences, Cat. #IB00111).

**[0088]** Este sistema de ensaio de receptor nuclear utiliza células de mamífero não humano de propriedade para fornecer expressão em alto nível constitutiva de PPARa Humano. Devido ao fato de que estas células incorporam um gene repórter de luciferase que responde a PPARa, a quantificação da atividade da luciferase expressa fornece uma medida substituta sensível de atividade de PPARa nas células tratadas. A aplicação primária deste sistema de ensaio repórter está na seleção de amostras de teste para quantificar qualquer atividade funcional, agonista ou antagonista, que estas podem exercer contra o PPARa humano. Embora este ensaio possa ser utilizado para medir agonismo, cada um dos Exemplos, infra, exibe antagonismo ao invés de agonismo. Sucintamente, as células repórteres são fornecidas dentro dos poços da placa de ensaio e então imediatamente dosadas com os compostos de teste. Após uma incubação durante toda a noite, os meios de tratamento são descartados e o Reagente de Detecção da Luciferase (LDR) é adicionado. A intensidade da emissão de luz partindo da reação de luciferase resultante fornece uma medida sensível que é diretamente proporcional ao nível relativo de ativação de PPARa nas células repórteres.

*Ensaios de Seletividade do Alvo*

**[0089]** Para determinar a seletividade da espécie, um Mouse PPARa Reporter Assay System foi utilizado (Indigo Biosciences, Cat.

#M00111). A atividade dos compostos de teste de antagonizar ou agonizar outras isoformas de PPAR humano, por exemplo  $\beta/\delta$  e  $\gamma$ , foi avaliada utilizando os kits correspondentes da Indigo Biosciences (Cat. #IB00121 e #IB00101, respectivamente). Em adição à atividade de PPAR, os compostos também foram selecionados em relação à atividade contra outros receptores de hormônios nucleares incluindo Receptor de Estrogênio  $\beta$ , Receptor de Glucocorticoide e Receptor da Tireoide  $\beta$  utilizando kits disponíveis comercialmente (Indigo Biosciences, Cat. #IB00411, IB00201 e IB01101, respectivamente). Cada sistema de ensaio da Indigo Biosciences utiliza tecnologia análoga à do kit de PPAR $\alpha$  humano, com a variância sendo que as células utilizadas cada ensaio foram engenheiradas para superexpressarem o receptor de interesse. Em adição, o agonista do receptor apropriado (incluído com cada kit) foi utilizado em ~EC80 para ensaios em que a potência do antagonista estava sendo analisada.

#### Seletividade do Alvo – Resultados do Ensaio de Contrasseleção

Exemplo	PPAR alfa IC <sub>50</sub> (nM)	PPAR beta/delta IC <sub>50</sub> (nM)	PPAR gama IC <sub>50</sub> (nM)	Receptor da Tireoide $\beta$ IC <sub>50</sub> (nM)	Receptor de Glucocorticoide IC <sub>50</sub> (nM)	Receptor de Estrogênio $\beta$ IC <sub>50</sub> (nM)
6	58	13265	39845	30849	18191	19444

#### Medida da oxidação de ácidos graxos utilizando $^3\text{H}$ palmitato

**[0090]** A oxidação de ácidos graxos é medida utilizando o metabolismo de  $^3\text{H}$  palmitato em  $^3\text{H}_2\text{O}$  como descrito anteriormente (Nieman e outros, 2011). Sucintamente, as células (por exemplo, HepG2, PC3 e CLL) são plaqueadas em meio de crescimento e é permitido que sofram adesão durante toda a noite. As células são então tratadas com composto ou 40  $\mu\text{M}$  de etomoxir (um inibidor da oxidação de ácidos graxos) como controle. Após o tratamento, as células são

lavadas com DPBS seguido pela incubação em tampão de ensaio (meio de crescimento,  $^3\text{H}$  palmitato e composto). Após a incubação, o meio é coletado e as proteínas precipitadas com ácido tricloroacético a 5%. O precipitado é pelotizado por centrifugação e o sobrenadante é coletado. Qualquer  $^3\text{H}$  palmitato remanescente no sobrenadante é então removido por purificação em uma coluna de troca aniónica Dowex. O  $^3\text{H}_2\text{O}$  é então medido através de contagem por cintilação.

#### Medida da viabilidade celular

**[0091]** As células CLL purificadas foram cultivadas a  $2 \times 10^5$  células/200  $\mu\text{L}$  de RPMI1640 suplementado com FCS a 10% em placas de 96 poços sob várias condições de tratamento. A determinação da viabilidade celular de CLL se baseava na análise do potencial transmembrana mitocondrial ( $\Delta\Psi_m$ ) utilizando iodeto de 3,3'-dihexiloxacarbocianina (DiOC<sub>6</sub>) (Invitrogen) e na permeabilidade da membrana da célula ao iodeto de propídio (PI) (Sigma). Para ensaios de viabilidade, 100  $\mu\text{L}$  da cultura de célula foram coletados nos pontos de tempo indicados e transferidos para tubos de polipropileno contendo 100  $\mu\text{L}$  de 40  $\mu\text{M}$  de DiOC<sub>6</sub> e 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de PI no meio de cultura. As células foram então incubadas a 37 °C durante 15 min e analisadas dentro de 30 min por citometria de fluxo utilizando um citômetro de fluxo Accuri C6. A porcentagem de células viáveis foi determinada através da obstrução do fluxo de células positivas para PI e brilhantes para DiOC<sub>6</sub>.

#### Modelo de PD in vivo: Alterações induzidas por agonista de PPAR alfa na expressão gênica no fígado

**[0092]** Camundongos CD-1 foram tratados com composto de teste 1-2 horas antes da ingestão oral forçada com o agonista de PPAR alfa WY14,643 (3 mg/kg). Para o modelo farmacodinâmico de 1 dia, os animais foram submetidos à eutanásia 6 horas após o tratamento com

agonista. Para o modelo farmacodinâmico de 3 dias, os camundongos foram dosados novamente com antagonista e WY14,643 no dia 2 e no dia 3. Neste caso, os camundongos foram submetidos à eutanásia 6 horas após WY14,643 no dia 3. Após o término, o sangue foi coletado para análise de DMPK. O fígado foi coletado, colocado em Trizol e armazenado a -80 °C até o processamento. O RNA foi extraído do tecido descongelado e homogeneizado utilizando métodos de isolamento de RNA com Trizol padronizados. A RT-PCR foi realizada no RNA extraído utilizando iniciadores específicos para genes regulados por PPAR alfa. A PCR quantitativa foi realizada no cDNA resultante e a expressão foi normalizada em relação à β-actina.

Modelo de câncer *in vivo*: modelo de B16F10 de metástase pulmonar

**[0093]** As células B16F10 foram cultivadas em meio de crescimento padronizado, coletadas quando aproximadamente 50% confluentes e injetadas em camundongos C57BL/6 através da veia caudal (50.000 células por camundongo em 200 µL). Os camundongos foram tratados diariamente com composto de teste. No dia 21, os camundongos foram submetidos à eutanásia. Os pulmões foram coletados e colocados dentro de solução de Fekete durante toda a noite para facilitar a visualização dos tumores. Os nódulos pretos foram enumerados.

**[0094]** A Figura 1 mostra a inibição da metástase de células de melanoma B16F10 para o pulmão após doses orais do Exemplo 6 a 0,3, 3 e 30 mg/kg. As análises estatísticas foram realizadas por ANOVA com o Teste post-hoc de Comparação Múltipla de Dunnett para determinar as diferenças estatísticas do grupo de tratamento com o veículo. \* significa P<0,05, enquanto \*\*\* significa P<0,001.

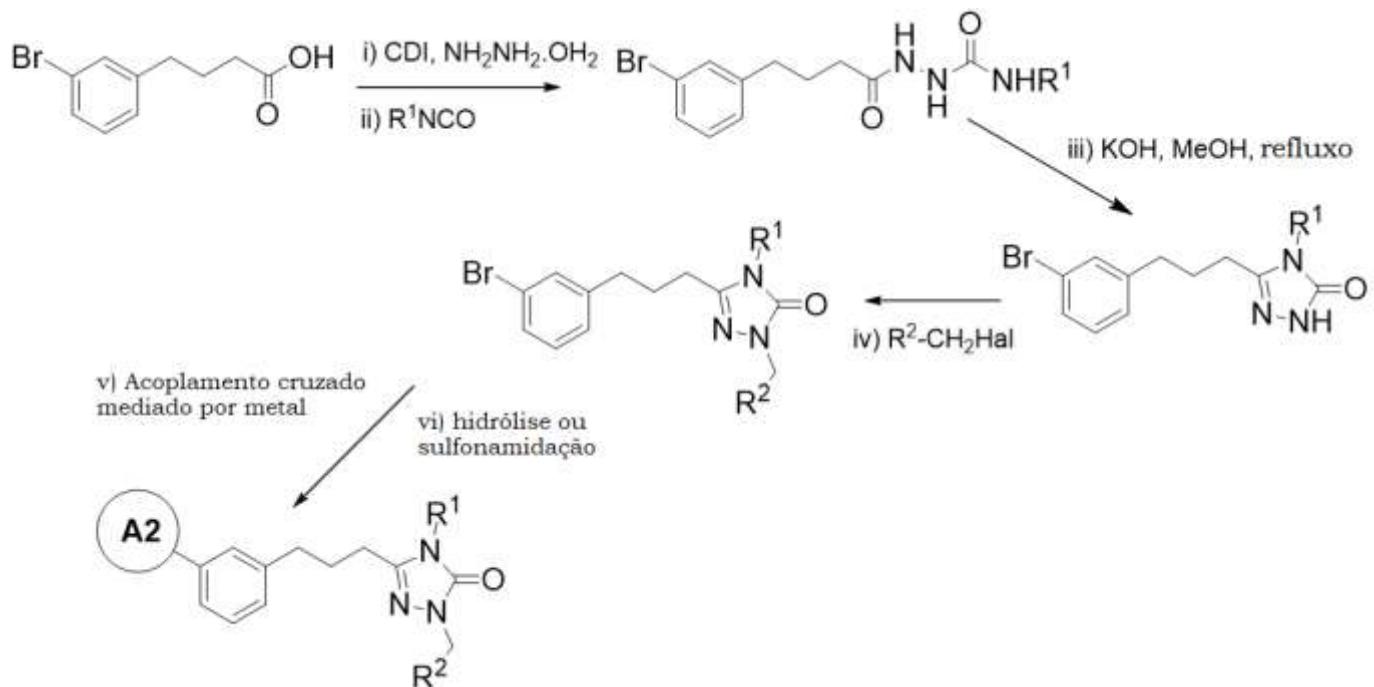
## SÍNTESE

**[0095]** Os materiais de partida utilizados para a síntese são

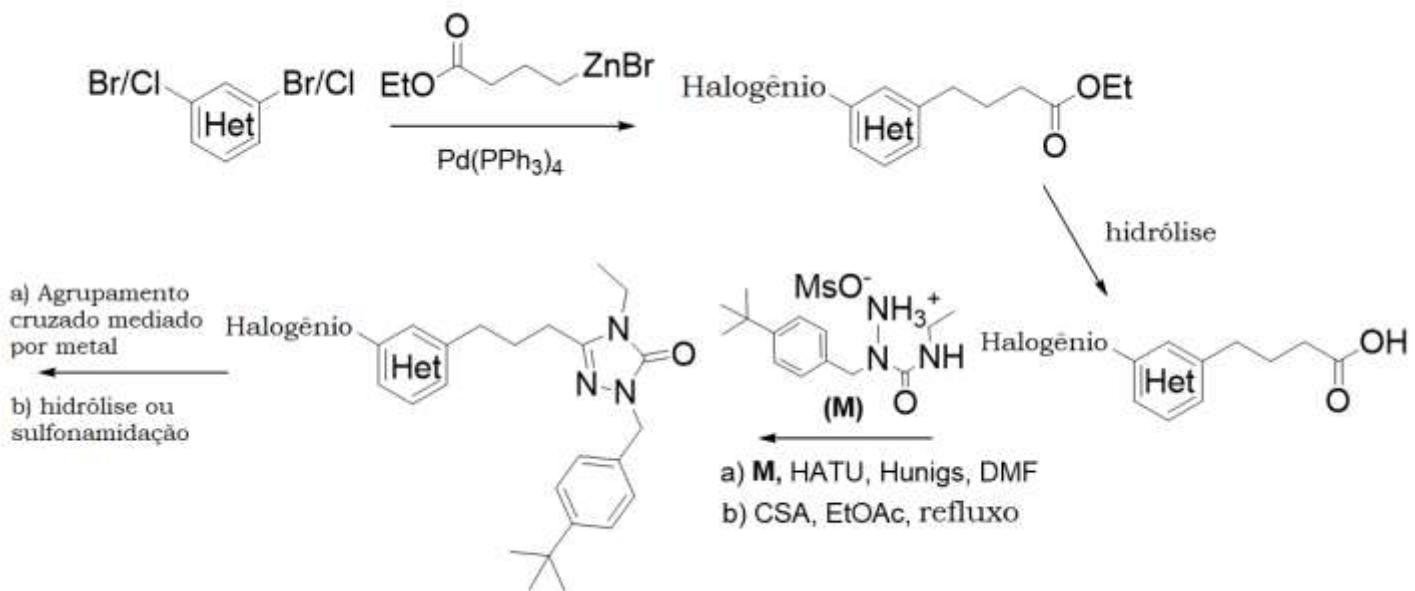
sintetizados ou obtidos de fontes comerciais, tais como, mas não limitadas a, Sigma-Aldrich, Fluka, Acros Organics, Alfa Aesar, VWR Scientific e similares. Os métodos gerais para a preparação dos compostos podem ser modificados através do uso de reagentes apropriados e condições para a introdução dos vários grupamentos encontrados nas estruturas são fornecidas aqui.

**[0096]** Em algumas modalidades, os compostos descritos aqui são preparados como descrito no esquema de síntese geral a seguir.

### Esquema Genérico de Síntese para Exemplos de Compostos

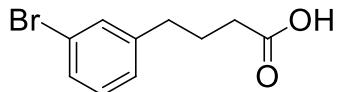


Para Heterociclo que contém anéis centrais:



### Preparação de Intermediários

#### Ácido 4-(3-bromofenil)butanóico

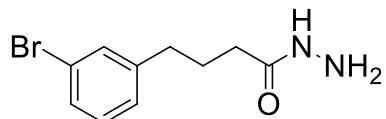


**[0097]** *Etapa 1:* A uma solução de 3-bromobenzaldeído (5,00 g, 27,0 mmoles) em DMF (18 mL) foi adicionado cianeto de sódio (331 mg, 6,8 mmoles) e a solução resultante foi aquecida a 45 °C durante 30 min. Uma solução de acrilonitrila (1,55 mL, 23,7 mmoles) em DMF (2 mL) foi adicionada em gotas ao longo de um período de 20 minutos e o aquecimento foi mantido durante 3 h. Foi permitido que a solução resfriasse após o que o AcOH (1 mL) foi adicionado, a mistura de reação foi fracionada entre EtOAc e água, a fase orgânica foi extraída, seca ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e evaporada *in vacuo*. O resíduo foi purificado utilizando cromatografia em sílica gel (0 até 30% de EtOAc em hexanos) para fornecer 3,1 g de 4-(3-bromofenil)-4-oxobutanonitrila na forma de um óleo amarelo.

**[0098]** *Etapa 2:* A uma solução da nitrila isolada (3,1 g, 13,0 mmoles) em etileno glicol (22 mL) foram adicionados água (0,5 mL),

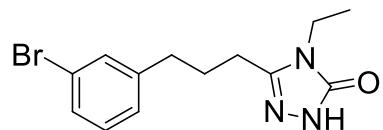
hidrazina monohidratada (1,5 mL) e hidróxido de potássio (3,34 g). A mistura de reação foi aquecida até 195 °C até que a análise por LCMS indicasse reação completa, após o que foi permitida que essa esfriasse até a temperatura ambiente, fosse diluída com água e acidificada até pH ~2 com HCl a 2 N. A solução resultante foi extraída com EtOAc, seca ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e evaporada *in vacuo*. A purificação do resíduo em sílica gel (0 até 30% de acetona em hexanos) forneceu 2,9 g do ácido do título.

**4-(3-Bromofenil)butanohidrazida:**



**[0099]** A uma solução de ácido 4-(3-bromofenil)butanóico (2,9 g, 11,9 mmoles) em THF (50 mL) foi adicionado carbonildiimidazol (2,32 g, 14,3 mmoles) e agitado durante 1,5 h. A hidrazina monohidratada (2,4 mL, ~4eq.) foi adicionada e a reação foi completada após 30 minutos como julgado pela análise de LCMS. A solução foi fracionada entre EtOAc e água, a fase orgânica foi extraída, seca ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e evaporada para fornecer o composto do título que foi então utilizado sem purificação adicional.

**3-(3-(3-Bromofenil)propil)-4-etil-1*H*-1,2,4-triazol-5(*4H*)-ona:**

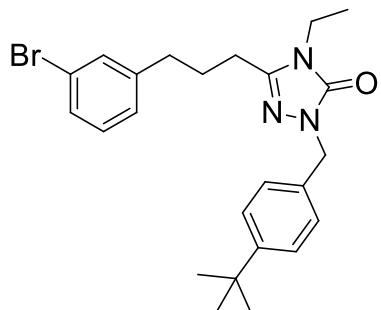


**[00100]** *Etapa 1:* A 4-(3-bromofenil)butanohidrazida isolada previamente (11,9 mmoles) foi dissolvida em THF (50 mL) ao qual foi adicionado isocianato de etila (1,13 mL, 14,3 mmoles). Após agitação à temperatura ambiente durante 12 h, a solução foi evaporada até a

segura para fornecer 2-(4-(3-bromofenil)butanoil)-N-etylhidrazinacarboxamida que foi então utilizada sem purificação adicional.

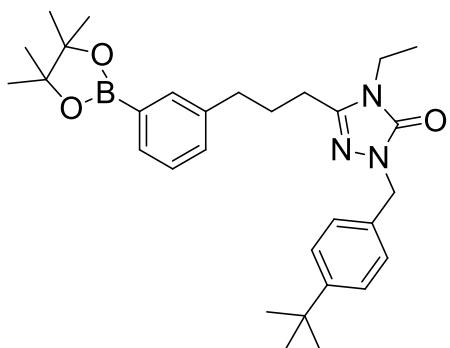
**[00101]** *Etapa 2:* A uma solução da carboxamida isolada em MeOH (50 mL) foi adicionado KOH (6 g) e a mistura de reação foi aquecida até o refluxo durante 16 h. Após a reação completa que foi julgada pela análise de LCMS, o solvente foi removido e o resíduo diluído em DCM e acidificado com HCl a 1 N com refrigeração. A extração da mistura resultante com DCM, a secagem da fase orgânica ( $\text{MgSO}_4$ ), a filtração e a evaporação do filtrado *in vacuo* forneceram 3-(3-(3-bromofenil)propil)-4-etyl-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona bruta que podia ser purificada em sílica gel (0 até 100% de EtOAc em hexanos).

**3-(3-(3-Bromofenil)propil)-1-(4-(tert-butil)benzil)-4-etil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona:**



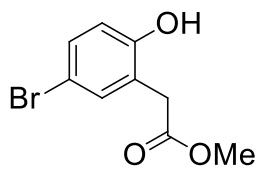
**[00102]** A uma solução de 3-(3-(3-bromofenil)propil)-4-etyl-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona (27,7 g, 89,3 mmoles) em DMF (200 mL) foi adicionado carbonato de potássio (40,0 g, 288,7 mmoles) seguido por 4-*tert*-butilbenzilbrometo (17,2 mL, 93,8 mmoles) e a suspensão resultante foi agitada vigorosamente durante 48 h à temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com EtOAc, lavada com água (x2), seca ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e evaporada *in vacuo*. A purificação do resíduo em sílica gel (0 até 50% de EtOAc em hexanos) forneceu o composto do título na forma de um óleo incolor.

**1-(4-(*tert*-Butil)benzil)-4-etil-3-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxab  
orolan-2-il)fenil)propil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona:**



**[00103]** A uma solução de 3-(3-(3-bromofenil)propil)-1-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona (11,7 g, 25,5 mmoles) em dioxano (150 mL) foi adicionado acetato de potássio (7,5 g, 76,5 mmoles), bis(pinacolato)diboron (7,8 g, 30,7 mmoles) e Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (750 mg). A solução resultante foi purgada com nitrogênio seco durante 15 minutos e então aquecida até 85 °C durante um período de 3 h. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi fracionado entre EtOAc e água. A fase orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e evaporada para fornecer o boronato bruto. Este foi adicionalmente purificado em sílica gel, eluindo com 0 até 50% de EtOAc em hexanos, para fornecer o boronato do título na forma de um óleo incolor.

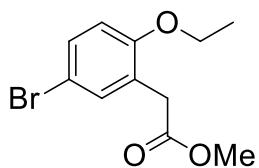
**2-(5-Bromo-2-hidroxifenil)acetato de metila:**



**[00104]** A uma solução de ácido 2-(2-hidroxifenil)acético (15.6 g, 103 mmoles) em MeOH (350 mL) foi adicionado tribrometo de tetrabutilamônio (50 g, 103 mmoles) em pequenas partes ao longo de um período de 10 minutos. Após agitação à temperatura ambiente

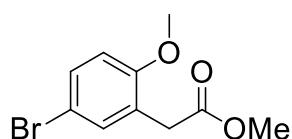
durante 24 h, o solvente foi evaporado e o resíduo coletado em EtOAc, lavado com HCl a 1 N, extraído com EtOAc, as fases orgânicas secas ( $\text{MgSO}_4$ ), filtradas e evaporadas. O resíduo foi purificado em sílica gel eluindo com um gradiente de 30% de EtOAc em hexanos para fornecer o composto do título na forma de um sólido incolor.

**2-(5-Bromo-2-etoxifenil)acetato de metila:**



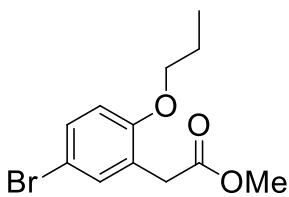
**[00105]** A uma solução de 2-(5-bromo-2-hidroxifenil)acetato de metila (1,0 g, 4,1 mmoles) em DMF (8 mL) foram adicionados carbonato de césio (2,66 g, 8,2 mmoles) e iodoetano (392  $\mu\text{L}$ , 4,9 mmoles) e agitados à temperatura ambiente durante 2 h. Após o término, a mistura de reação foi fracionada entre EtOAc e água, a fase orgânica foi separada, lavada com água, seca ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e evaporada *in vacuo*. O resíduo foi purificado em sílica gel eluindo com um gradiente de 0 até 10% de EtOAc em hexanos para fornecer o composto do título na forma de um óleo incolor.

**2-(5-Bromo-2-metoxifenil)acetato de metila**



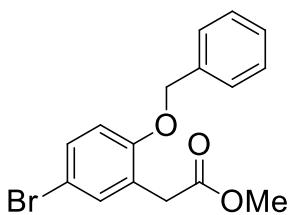
**[00106]** Preparado de maneira análoga ao derivado de etila mencionado anteriormente utilizando iodeto de metila como eletrófilo.

**2-(5-Bromo-2-propoxifenil)acetato de metila**



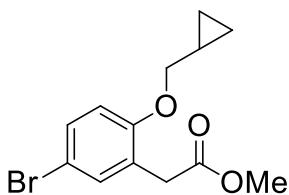
**[00107]** Preparado de maneira análoga ao derivado de etila mencionado anteriormente utilizando 1-bromopropano como eletrófilo.

**2-(2-(Benzilóxi)-5-bromofenil)acetato de metila**



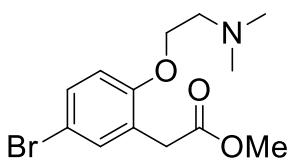
**[00108]** Preparado de maneira análoga ao derivado de etila mencionado anteriormente utilizando benzilbrometo como eletrófilo.

**2-(5-Bromo-2-(ciclopropilmetóxi)fenil)acetato de metila**



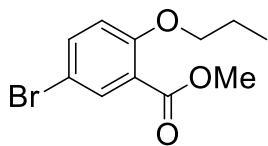
**[00109]** Preparado de maneira análoga ao derivado de etila mencionado anteriormente utilizando (bromometil)ciclopropano como eletrófilo.

**2-(5-Bromo-2-(2-(dimetilamino)etóxi)fenil)acetato de metila**



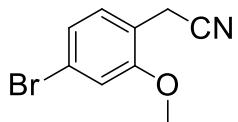
**[00110]** Preparado de maneira análoga ao derivado de etila mencionado anteriormente utilizando cloridrato de 2-cloro-*N,N*-dimetilamina como eletrófilo na presença de quantidade catalítica de iodeto de tetrabutilamônio. Purificado em sílica utilizando um gradiente de 0 até 60% de acetona em hexanos.

### **5-Bromo-2-propoxibenzoato de metila**



**[00111]** Preparado de maneira análoga ao 2-(5-bromo-2-etoxifenil)acetato de metila, mas começando com 5-bromo-metilsalicilato como material de partida.

### **2-(4-Bromo-2-metoxifenil)acetonitrila**

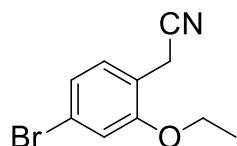


**[00112]** *Etapa 1:* A uma solução de 5-bromo-2-metilfenol (1,5 g, 8,0 mmoles) em DMF (10 mL) foi adicionado  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3,9 g, 12,0 mmoles) seguido por iodometano (0,55 mL, 8,8 mmoles). A suspensão resultante foi agitada vigorosamente durante 24 após as quais esta foi diluída com EtOAc e lavada com água. A fase orgânica foi seca ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada, evaporada *in vacuo* e o resíduo foi purificado em sílica gel (gradiente de 0 até 5% de EtOAc em hexanos) para fornecer 4-bromo-2-metóxi-1-metilbenzeno na forma de um óleo incolor.

**[00113]** *Etapa 2:* A uma solução de 4-bromo-2-metóxi-1-metilbenzeno (1,2 g, 6,0 mmoles) em  $\text{CCl}_4$  (15 mL) foi adicionada *N*-bromossuccinimida (1,17 g, 6,5 mmoles) e peróxido de benzoíla (50 mg). A mistura resultante foi aquecida sob refluxo durante 6 h, permitida

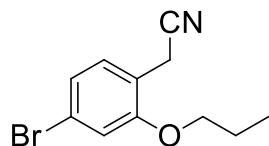
que resfriasse, evaporada e o resíduo foi purificado em sílica gel eluindo com um gradiente de 0 até 10% de EtOAc em hexanos. O brometo isolado (440 mg, 1,6 mmoles) foi então dissolvido em DMF (2 mL) e cianeto de potássio (204 mg, 3,1 mmoles) foi adicionado. Após agitação durante 48 h à temperatura ambiente, a solução foi diluída com EtOAc, lavada com água, a fase orgânica foi separada, seca ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e evaporada *in vacuo*. A purificação do resíduo em sílica gel (0 até 10% de EtOAc em hexanos) forneceu o composto do título.

#### **2-(4-Bromo-2-etoxifenil)acetonitrila**



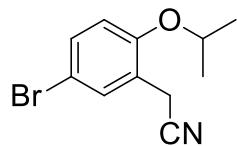
**[00114]** Preparada de maneira análoga ao derivado de metóxi utilizando iodoetano na Etapa 1.

#### **2-(4-Bromo-2-propoxifenil)acetonitrila**



**[00115]** Preparada de maneira análoga ao derivado de metóxi utilizando 1-bromopropano na Etapa 1.

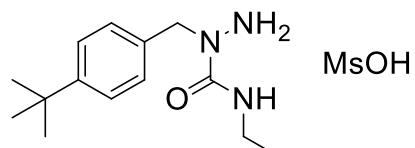
#### **2-(5-Bromo-2-isopropoxifenil)acetonitrila**



**[00116]** Preparada de maneira análoga à 2-(4-bromo-2-ethoxifenil)acetonitrila utilizando 4-bromo-2-metilfenol como material de

partida e alquilando o fenol sob as condições a seguir: A uma solução de 4-bromo-2-metilfenol (3,5 g, 18,7 mmoles) em DMSO (10 mL) foram adicionados K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,2 g, 37,5 mmoles) e 2-iodopropano (2,25 mL, 22,5 mmoles) e a suspensão resultante foi aquecida até 60 °C em um frasco selado durante 16 h. Após reação completa a solução foi diluída em EtOAc, lavada com água, a fase orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e evaporada *in vacuo*. O resíduo isolado foi purificado em sílica gel (0 até 5% de EtOAc em hexanos) para fornecer 4-bromo-1-isopropóxi-2-metilbenzeno na forma de um óleo incolor.

**1-(4-(*tert*-Butil)benzil)-N-ethylhidrazinacarboxamida, monometanossulfonato (Intermediário M)**



**[00117]** *Etapa 1:* Em um frasco de agitação Parr de 500 mL foi dissolvido 2-(4-(*tert*-butil)benzilideno)hidrazina-carboxilato de (*E*)-*tert*-butila (15,0 g, 54,0 mmoles, preparado de acordo com o procedimento descrito em Braden, T. M. e outros, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, 11, 431-440) em *i*PrOH (75 mL) e EtOAc (25 mL). A este foi então adicionado o catalisador de Adam (0,7 g, 0,3 mmol) e a suspensão resultante foi vigorosamente desoxigenada *via* purga da subsuperfície com nitrogênio. O recipiente de reação foi então conectado com um agitador Parr e a suspensão de reação foi agitada sob 50 psi de H<sub>2</sub> durante 3 dias (ou até que nenhum consumo adicional de gás hidrogênio pudesse ser discernido). Neste ponto, o H<sub>2</sub> em excesso foi descarregado do recipiente e a reação foi imediatamente extinguida com DCM. O catalisador desativado foi então removido *via* filtração através de um bloco de celite umedecido com DCM e os compostos insolúveis foram lavados vigorosamente com DCM. O filtrado obtido dessa maneira foi concentrado *in vacuo* para fornecer um óleo incolor. Este resíduo foi

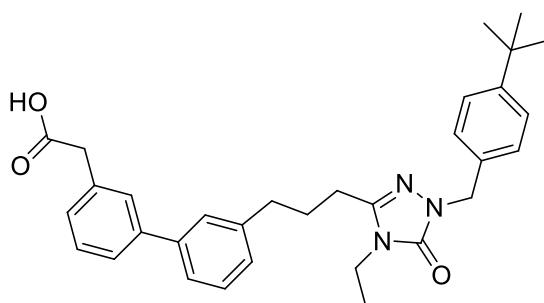
então transferido na forma de uma solução de *i*PrOH (100 mL) para um frasco de agitação Parr de 500 mL e foi adicionada uma outra batelada de catalisador de Adam (0,7 g, 0,3 mmol). Após a desoxigenação *via* purga da subsuperfície com nitrogênio, a suspensão resultante foi agitada sob 50 psi de H<sub>2</sub> durante mais 2 dias. Finalmente, o H<sub>2</sub> em excesso foi descarregado do recipiente e a reação foi extinguida com DCM. Os compostos insolúvel foram então removidos *via* filtração através de um bloco de celite umedecido com DCM e o leito de celite foi lavado vigorosamente com DCM. A concentração do filtrado obtido dessa maneira *in vacuo* forneceu 15,1 g de 2-(4-(*tert*-butil)benzil)hidrazinacarboxilato de *tert*-butila (rendimento quantitativo).

**[00118]** *Etapa 2:* Em um frasco de fundo arredondado de 1 L seco em forno equipado com um agitador magnético foi dissolvido o 2-(4-(*tert*-butil)benzil)hidrazinacarboxilato de *tert*-butila (15,1 g, 54,0 mmoles) em DCM anidro (500 mL). A este foi então adicionado isocianato de etila puro (6,7 mL, 86 mmoles) em gotas ao longo de um período de 15 min e foi permitido que a solução resultante fosse agitada sob nitrogênio à temperatura ambiente ao longo de 48 h. Os compostos voláteis foram então removidos *in vacuo* e o resíduo resultante foi coevaporado com heptanos (3 x 500 mL) para fornecer 19,5 g de 2-(4-(*tert*-butil)benzil)-2-(etilcarbamoil)hidrazinacarboxilato de *tert*-butila (rendimento quantitativo).

**[00119]** *Etapa 3:* Em um frasco de fundo arredondado de 1 L seco em forno equipado com um agitador magnético foi dissolvido o 2-(4-(*tert*-butil)benzil)-2-(etilcarbamoil)hidrazinacarboxilato de *tert*-butila (19,5 g, 54,0 mmoles) em DCM anidro (500 mL). A este foi então adicionado MsOH puro (4,7 mL, 73 mmoles) em gotas ao longo de um período de 15 min e foi permitido que a solução resultante fosse agitada sob nitrogênio à temperatura ambiente ao longo de 16 h. Os compostos voláteis foram então removidos *in vacuo* e o resíduo resultante foi coevaporado com DCM (3 x 500 mL) e MeOH (3 x 500 mL) para fornecer

19,1 g (99% de rendimento) de intermediário (**M**) na forma de uma espuma amarela pálida.

**Exemplo 1: Ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(tert-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético**

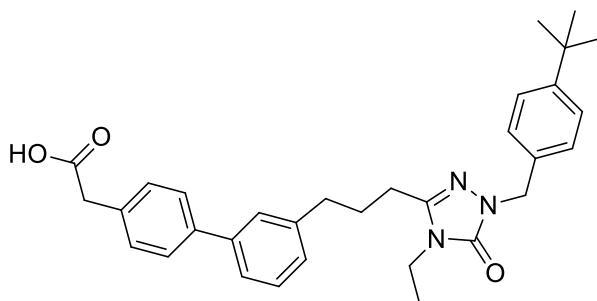


**[00120]** *Etapa 1:* A uma solução de 3-(3-(3-bromofenil)propil)-1-(4-(tert-butil)benzil)-4-etil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona (250 mg, 0,55 mmol) em uma mistura de DME (5 mL) e água (2 mL) foram adicionados carbonato de potássio (191 mg, 1,38 mmol) e ácido 3-eticocarbonilmetilfenilborônico (191 mg, 0,66 mmol). Após purgar a mistura com nitrogênio, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, cat.) foi adicionado e a reação foi aquecida a 85 °C durante 3 h. Foi permitido que a reação resfriasse, fosse fracionada entre EtOAc e água, a fase orgânica foi extraída, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e evaporada *in vacuo*. O resíduo foi purificado em sílica gel eluindo com um gradiente de 0 até 60% de EtOAc em hexanos para fornecer o éster do composto do título.

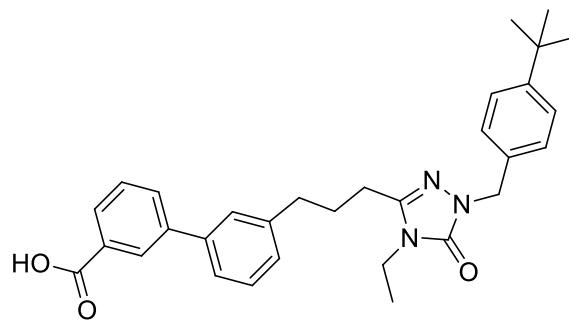
**[00121]** *Etapa 2:* A uma solução do éster mencionado anteriormente (200 mg, 0,37 mmol) em uma mistura de THF (4 mL), MeOH (2 mL) e água (2 mL) foi adicionado hidróxido de lítio monohidratado (100 mg, 2,4 mmoles) e a reação foi agitada à temperatura ambiente até que a hidrólise do éster completa fosse evidente que é determinada pela análise de LCMS. O ácido cítrico sólido foi adicionado para ajustar o pH em ~4 e a solução foi fracionada entre EtOAc e água. A fase orgânica foi extraída, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e evaporada para fornecer o ácido do título na forma de um sólido incolor.

**[00122]** Os exemplos a seguir (2-4,6-11, 13, 15-19, 28-30, 32 e 33) foram preparados de uma maneira análoga ao Exemplo 1 utilizando o parceiro de acoplamento de ácido borônico (ou éster de pinacol) disponível comercialmente necessário e hidrólise subsequente.

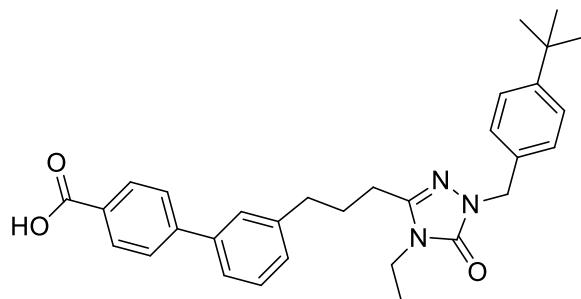
**Exemplo 2: Ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(tert-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-4-il)acético**



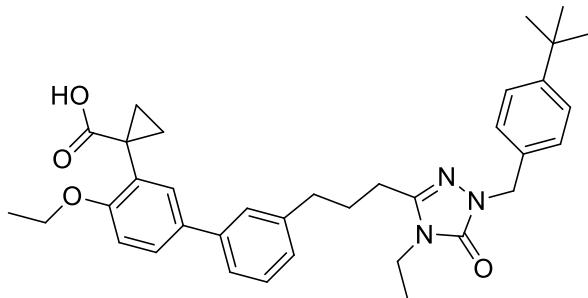
**Exemplo 3: Ácido 3'-(3-(1-(4-(tert-butil)benzil)-4-etyl-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico**



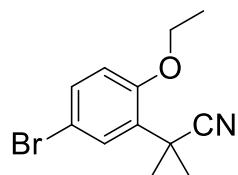
**Exemplo 4: Ácido 3'-(3-(1-(4-(tert-butil)benzil)-4-etyl-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico**



**Exemplo 5: Ácido 1-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-etóxi-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropanocarboxílico**



*Preparação de 1-(5-bromo-2-etoxifenil)ciclopropanocarbonitrila*



**[00123]** *Etapa 1:* A uma solução de 4-bromo-2-metilfenol (5,0 g, 26,7 mmoles) em DMF (20 mL) foram adicionados Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13,0 g, 39,9 mmoles) e iodoetano (2,6 mL, 32,5 mmoles). A reação foi agitada vigorosamente durante 24 após as quais a suspensão foi fracionada entre EtOAc e água, a fase orgânica foi extraída, lavada com água, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e evaporada para fornecer 4-bromo-1-etóxi-2-metilbenzeno utilizado sem purificação adicional.

**[00124]** *Etapa 2:* A uma solução de 4-bromo-1-etóxi-2-metilbenzeno (5,0 g, 23,1 mmoles) em CCl<sub>4</sub> (80 mL) foram adicionados N-bromossuccinimida (4,93 g, 27,6 mmoles) e peróxido de benzoila (100 mg, cat.). A mistura de reação foi então aquecida até o refluxo durante um período de 3 h após o qual foi permitido que esta fosse resfriada, parcialmente evaporada então filtrada para remover a succinimida. O filtrado foi então evaporado até a secura para fornecer o benzilbrometo que foi utilizado sem purificação adicional.

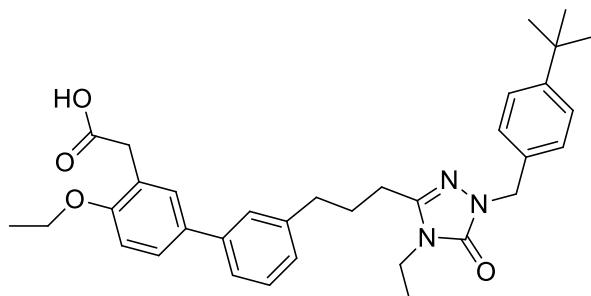
**[00125]** *Etapa 3:* Ao 4-bromo-2-(bromometil)-1-etoxibenzeno bruto

(23,1 mmoles) isolado previamente foram adicionados DMF (20 mL) e cianeto de potássio (2,26 g, 34,7 mmoles) e a suspensão foi agitada à temperatura ambiente durante 48 h. A mistura de reação foi fracionada entre EtOAc e água, a fase orgânica foi separada, seca ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e evaporada para fornecer uma mistura dos derivados de mono e bis cianometila. A purificação da mistura utilizando cromatografia em sílica gel (0 até 10% de EtOAc em hexanos) forneceu 2,5 g de 2-(5-bromo-2-etoxifenil)acetonitrila.

**[00126]** *Etapa 4:* À 2-(5-bromo-2-etoxifenil)acetonitrila (1,0 g, 4,16 mmoles) em 2 mL de KOH aquoso (50%) foram adicionados brometo de tetrabutilâmônio (200 mg) e 1,2-dibromoetano (541  $\mu\text{L}$ , 6,2 mmoles) e aquecidos em um frasco selado a 50 °C com agitação vigorosa durante 4 h. A mistura foi fracionada entre EtOAc e HCl a 1 N, a fase orgânica foi separada, seca ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e evaporada *in vacuo*. A 1-(5-bromo-2-etoxifenil)ciclopropanocarbonitrila fornecida foi utilizada sem purificação adicional.

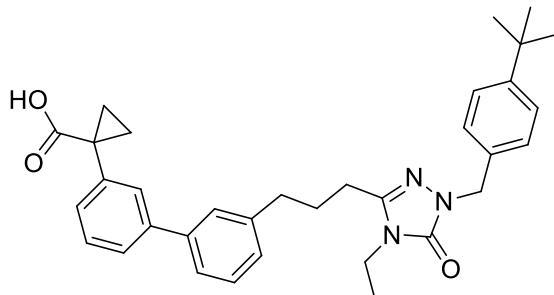
**[00127]** O Exemplo 5 foi preparado de forma análoga ao exemplo 1 utilizando 1-(5-bromo-2-etoxifenil)ciclopropanocarbonitrila como o parceiro de acoplamento. Além disso, a hidrólise da nitrila resultante após o acoplamento cruzado foi realizada utilizando KOH em etíleno glicol e água a 150 °C.

**Exemplo 6: Ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-di hidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-etóxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético**

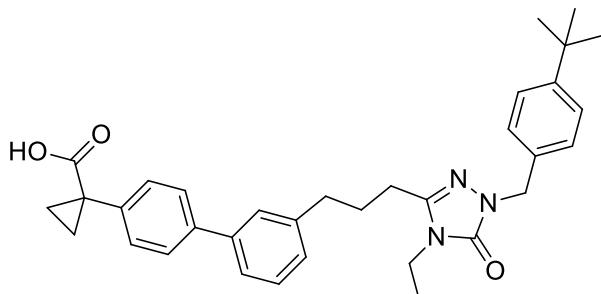


**Exemplo 7: Ácido 1-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-di**

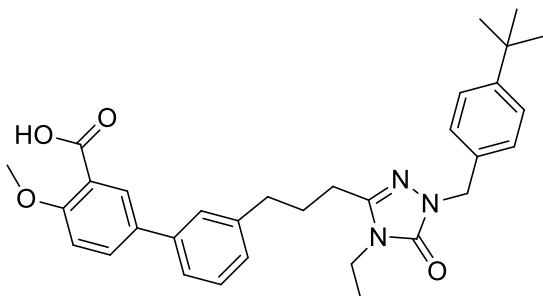
**hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)propil-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropanoca  
rbo xílico**



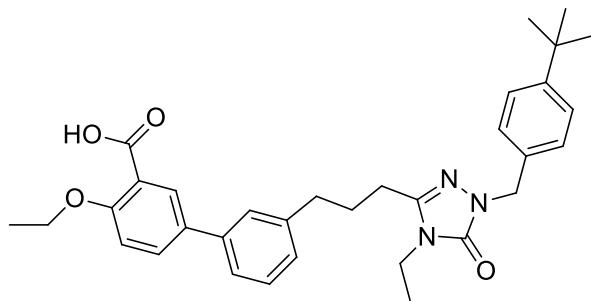
**Exemplo 8: Ácido 1-(3'-(3-(1-(4-(tert-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropano carboxílico**



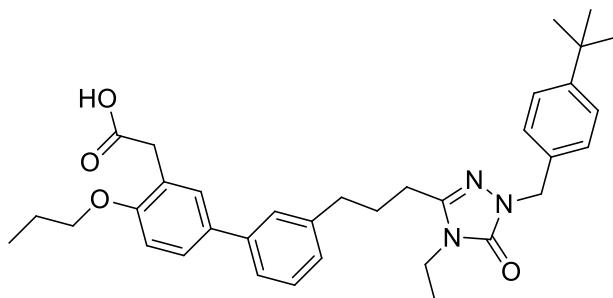
**Exemplo 9: Ácido 3'-(3-(1-(4-(tert-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-metóxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico**



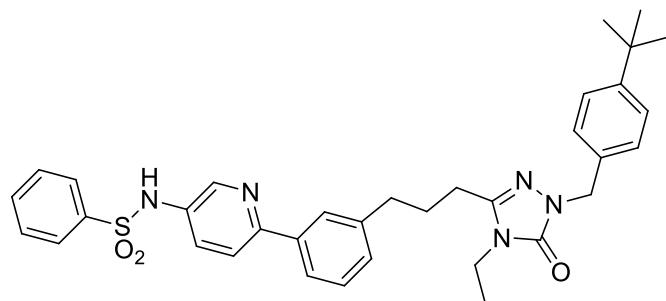
**Exemplo 10: Ácido 3'-(3-(1-(4-(tert-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-etóxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico**



**Exemplo 11:** Ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-propóxi-[1,1'-bifenil]-3-il) acético



**Exemplo 12:** N-(6-(3-(3-(4-(*tert*-Butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)fenil)piridin-3-il)benzenossulfonamida

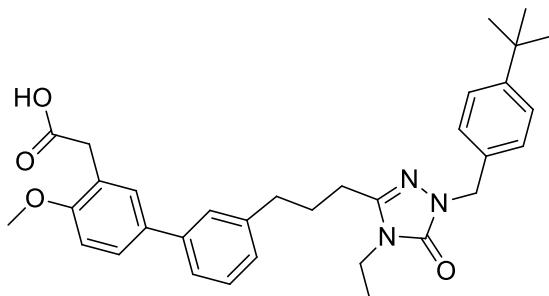


**[00128]** Etapa 1: A uma solução de 3-(3-(3-bromofenil)propil)-1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona (300 mg, 0,6 mmol) em uma mistura de DME (5,5 mL) e água (2,5 mL) foram adicionados carbonato de potássio (250 mg, 1,80 mmol) e 3-amino-6-bromopiridina (135 mg, 0,78 mmol). Após purgar a mistura com nitrogênio, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>

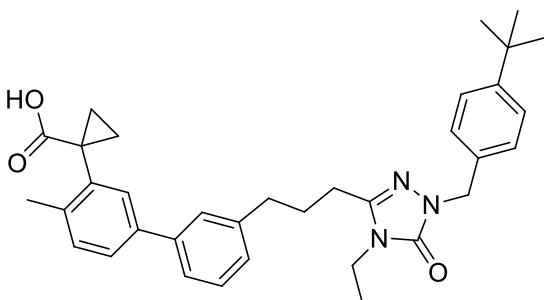
(30 mg, cat.) foi adicionado e a reação foi aquecida a 85 °C durante 6 h. Foi permitido que a reação fosse resfriada, fracionada entre EtOAc e água, a fase orgânica foi extraída, seca ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e evaporada *in vacuo*. O resíduo foi purificado em sílica gel eluindo com um gradiente de 0 até 60% de EtOAc em hexanos para fornecer 3-(3-(3-(5-aminopiridin-2-il)fenil)propil)-1-(4-(tert-butil)benzil)-4-etil-1H-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona.

**[00129]** *Etapa 2:* A uma solução da 3-(3-(3-(5-aminopiridin-2-il)fenil)propil)-1-(4-(tert-butil)benzil)-4-etil-1H-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona isolada (50 mg, 0,106 mmol) em piridina (0,8 mL) foi adicionado cloreto de benzenossulfonila (14  $\mu\text{L}$ , 0,106 mmol). Após agitação durante 48 h, a mistura de reação foi diluída com EtOAc, lavada com água, seca ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e evaporada *in vacuo*. O resíduo isolado foi purificado em sílica gel eluindo com um gradiente de 0 até 5% MeOH em  $\text{CHCl}_3$  para fornecer o composto do título.

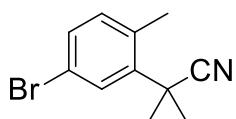
**Exemplo 13: Ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(tert-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-metóxi-[1,1'-bifenil]-3-il) acético**



**Exemplo 14: Ácido 1-(3'-(3-(1-(4-(tert-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropanocarboxílico**



*Preparação de 1-(5-bromo-2-metilfenil)ciclopropanocarbonitrila*



**[00130]** *Etapa 1:* A uma suspensão de LiAlH<sub>4</sub> (0,75 g, 3,11 mmoles) em éter dietílico (8 mL) a 0 °C foi adicionada uma solução de 5-bromo-2-metilbenzoato de metila (949 mg, 4,14 mmoles) em éter dietílico (2 mL) em gotas. Foi permitido que a mistura de reação aquecesse lentamente até a temperatura ambiente, então foi extinguida com EtOAc, fracionada entre EtOAc e HCl a 2 N e extraída (EtOAc). A fase orgânica foi lavada com água, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e evaporada *in vacuo* para fornecer o álcool bruto que pode ser utilizado sem purificação adicional.

*Etapa 2:* Ao álcool mencionado anteriormente (818 mg, 4,1 mmoles) em éter dietílico (10 mL) resfriado até 0 °C foi adicionado PBr<sub>3</sub> (0,2 mL, 2,07 mmoles) e agitado a 0 °C durante 1 h. A reação foi então extinguida com água, diluída com éter, lavada com solução de bicarbonato de sódio, a fase orgânica foi separada e seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e evaporada fornecendo 726 mg do brometo de benzila.

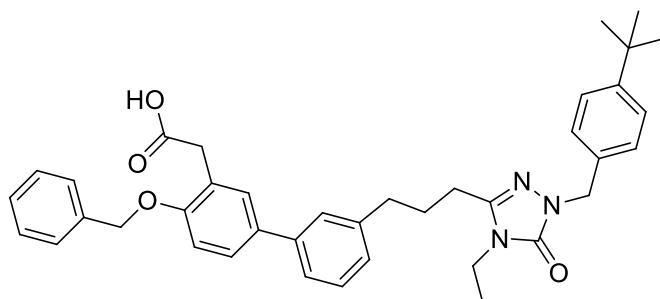
*Etapa 3:* Ao 4-bromo-2-(bromometil)-1-metilbenzeno (726 mg, 2,75 mmoles) em DMF (8 mL) foi adicionado cianeto de sódio (142 mg, 2,89 mmoles) e a suspensão resultante foi aquecida até 50 °C durante 4 h. A mistura de reação foi diluída com EtOAc, lavada com água então

salmoura, seca ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e evaporada *in vacuo*. O resíduo isolado foi purificado em sílica gel eluindo com um gradiente de 0 até 50% de EtOAc em hexanos para fornecer 2-(5-bromo-2-metilfenil)acetonitrila.

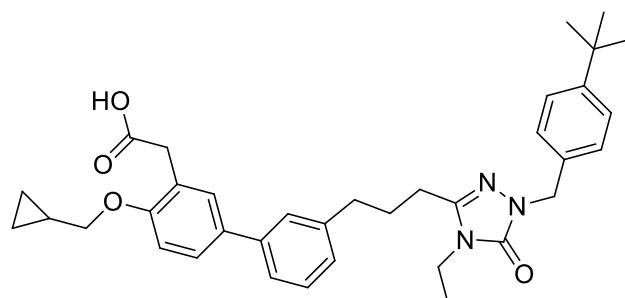
**[00131]** *Etapa 4:* A 1-(5-bromo-2-metilfenil)ciclopropanocarbonitrila foi então preparada de forma análoga ao método descrito no Exemplo 5, Etapa 4.

**[00132]** O Exemplo 14 foi completado sob as mesmas condições que são descritas para o Exemplo 5.

**Exemplo 15: Ácido 2-(4-(benzilóxi)-3'-(3-(1-(4-(tert-butil)benzil)-4-etyl-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético**

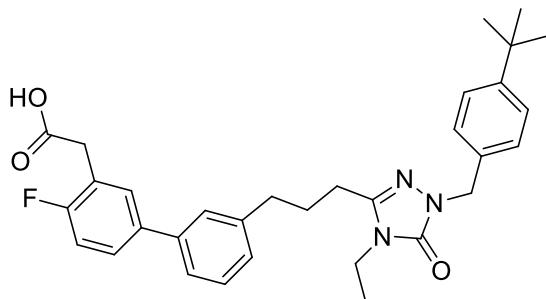


**Exemplo 16: Ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(tert-butyl)benzil)-4-etyl-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-(ciclopropilmetóxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético**

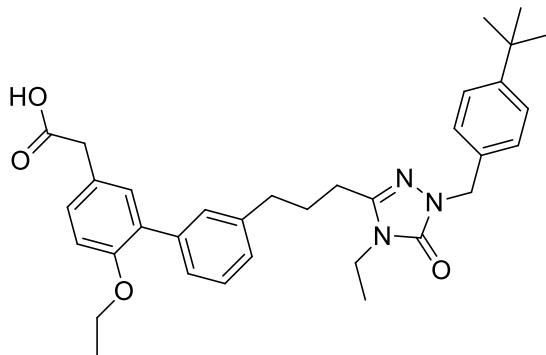


**Exemplo 17: Ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(tert-butyl)benzil)-4-etyl-5-oxo-4,5-**

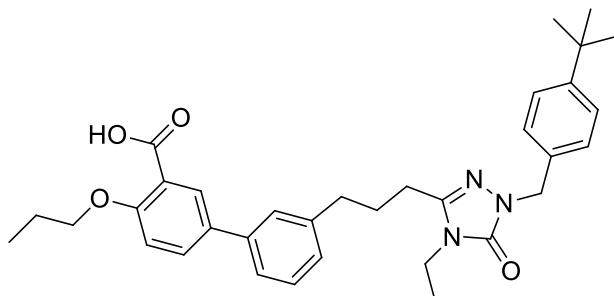
**dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acético**



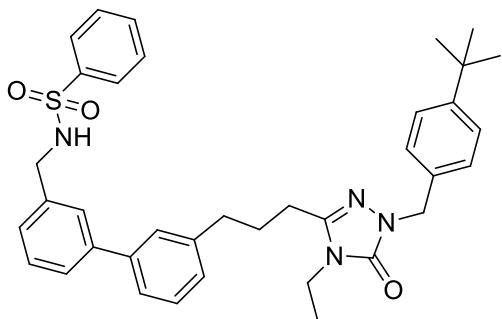
**Exemplo 18: Ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-6-etóxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético**



**Exemplo 19: Ácido 3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-propóxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico**



**Exemplo 20: N-((3'-(3-(1-(4-(*tert*-Butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)benzenossulfonamida**

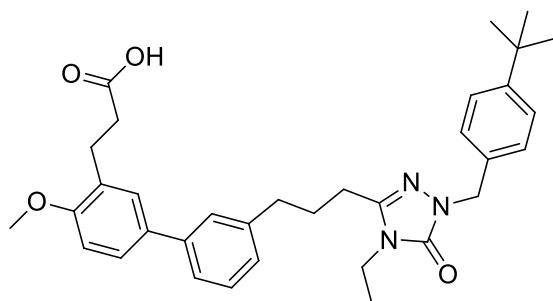


**[00133]** *Etapa 1:* Uma mistura de 1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-3-(3-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona (223 mg, 0,443 mmol), 3-bromobenzil amina (98 mg, 0,532 mmol, 1,2 eq) e carbonato de potássio (183 mg, 1,33 mmol, 3eq) foi coletada em solução de DME (2 mL) e água (1 mL). A esta tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (52 mg, 0,0443 mmol, 0,1 eq) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada a 85 °C sob uma atmosfera de N<sub>2</sub> durante 24 h. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e o solvente foi removido sob vácuo. O material bruto foi fracionado entre água e EtOAc. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 20 mL) e a camada orgânica foi seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O solvente foi evaporado *in vacuo* para a obtenção do produto bruto. O produto bruto foi purificado em cromatografia em coluna “flash” (sílica gel, 0-70% de EtOAc, 10% de Metanol, 2,5% de trietilamina/Hexanos) para fornecer um sólido branco (84 mg, 40% de rendimento) LC-MS: 483 (M+H)<sup>+</sup>.

**[00134]** *Etapa 2:* Uma mistura de 3-(3-(3’-(aminometil)-[1,1’-bifenil]-3-il)propil)-1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona (35 mg, 0,0726 mmol) e sulfonilcloreto benzeno (10 μL, 0,0798 mmol, 1,1 eq) foi agitada em piridina (1 mL) à temperatura ambiente durante 24 h. A mistura foi vertida sobre diclorometano (40 mL) e lavada com CuSO<sub>4</sub> saturado, água e salmoura. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e evaporadas sob vácuo para a obtenção do produto bruto. O produto bruto foi purificado em HPLC em fase inversa para fornecer uma espuma branca (10 mg, 33 %). LC-MS:

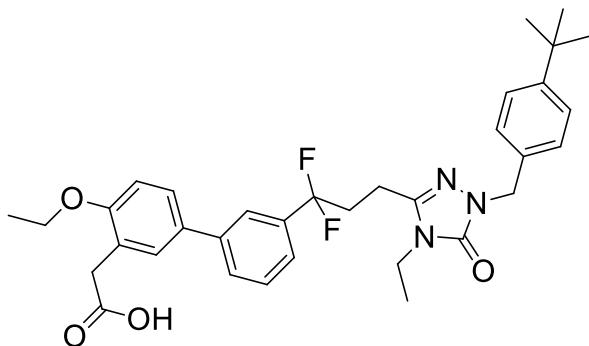
623 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

**Exemplo 21: Ácido 3-(3'-(3-(1-(tert-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-metóxi-[1,1'-bifenil]-3-il)propanóico**



**[00135]** Uma mistura de 1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-3-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona (70 mg, 0,139 mmol), ácido 3-(5-bromo-2-metoxifenil) propanoico (43 mg, 0,167 mmol, 1,2 eq) e fosfato de potássio tribásico (118 mg, 0,556 mmol, 4 eq) foi coletada em solução de DME (2 mL) e água (1 mL). A esta tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (4 mg, ,0034 mmol, 0,025 eq) e 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenila (5 mg, 0,011 mmol, 0,08 eq) foram adicionados e a mistura resultante foi agitada a 85 °C sob uma atmosfera de N<sub>2</sub> durante 24 h. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e o solvente foi removido sob vácuo. O material bruto foi fracionado entre água e EtOAc. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 20 mL) e a camada orgânica foi seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O solvente foi evaporado *in vacuo* para a obtenção do produto bruto. O produto bruto foi purificado em HPLC em fase inversa para fornecer um sólido branco (10 mg, 13% de rendimento) LC-MS: 556 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

**Exemplo 22: Ácido 2-(3'-(3-(1-(tert-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1,1-difluoropropil)-4-etóxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético**



**[00136]** *Etapa 1:* A uma solução de 4-(3-bromofenil)-4-oxobutanonitrila (1,11 g, 4,66 mmoles) em tolueno (10 mL) foi adicionado Deoxifluor (8,63 mL, 23,31 mmoles, solução a 2,7 M em Tolueno) seguido por EtOH (0,16 mL, 2,80 mmoles). A mistura foi agitada a 80 °C durante 16 h. A solução foi resfriada até a temperatura ambiente e diluída com éter dietílico e uma solução de NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado. A camada orgânica foi separada e lavada sequencialmente com NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado, HCl aquoso a 1 M e água. As fases orgânicas foram concentradas e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna utilizando gradiente de 0%-65% de EtOAc/Hexanos como eluente para fornecer 0,570 g (47% de rendimento) de 4-(3-bromofenil)-4,4-difluorobutanonitrila.

**[00137]** *Etapa 2:* 4-(3-Bromofenil)-4,4-difluorobutanonitrila (0,57 g, 2,19 mmoles), etileno glicol (20 mL), água (2 mL) e KOH (0,701 g, 17,53 mmoles) foram combinados e aquecidos a 80 °C durante 16 h. A solução foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com EtOAc e extinguida com HCl aquoso a 1 M. As fases orgânicas foram separadas e lavadas sequencialmente com HCl aquoso a 0,1 M e salmoura, filtradas através de um plugue de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/papel e concentradas. As fases orgânicas concentradas e o resíduo foram purificados por cromatografia em coluna utilizando gradiente de 0%-50% de acetona/hexanos como eluente para fornecer 0,386 g (63% de rendimento) de ácido 4-(3-bromofenil)-4,4-difluorobutanóico.

**[00138]** *Etapa 3:* Ácido 4-(3-bromofenil)-4,4-difluorobutanóico (0,20

g, 0,717 mmol), base de Hunig (0,33 mL, 1,86 mmol) e hexafluorofosfato de2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3- tetrametilurônio (0,327 g, 0,86 mmol) foram combinados em DMF anidra (7 mL). A solução de reação foi agitada durante 40 min à temperatura ambiente, então o intermediário (**M**) (0,248 g, 0,717 mmol) foi adicionado. Foi permitido que a solução resultante fosse agitada à temperatura ambiente durante 16 h. A mistura de reação foi então diluída com EtOAc e HCl aq. a 1 N. As fases orgânicas foram separadas e lavadas sequencialmente com NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado, água e salmoura. O extrato orgânico foi então seco em sulfato de sódio e filtrado. A concentração do filtrado forneceu 2-(4-(3-bromofenil)-4,4-difluorobutanoil)-1-(4-(*tert*-butil)benzil)-*N*-ethylhidrazinacarboxamida bruta, que foi utilizada como estava na etapa seguinte.

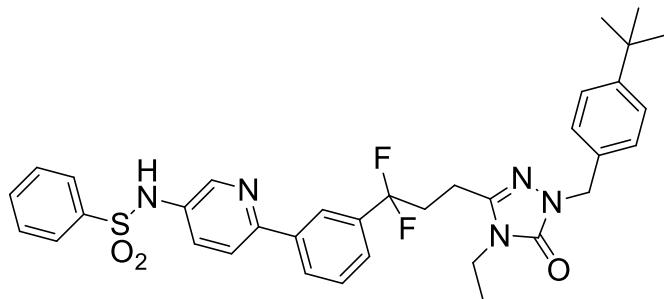
**[00139]** *Etapa 4:* A uma solução em EtOAc (8 mL) de 2-(4-(3-bromofenil)-4,4-difluorobutanoil)-1-(4-(*tert*-butil)benzil)-*N*-ethylhidrazinacarboxamida (0,365 g, 0,717 mmol) foi adicionado ácido canforsulfônico (0,18 g, 0,717 mmol) e a solução resultante foi aquecida em refluxo durante 16 h. A mistura de reação foi então diluída com EtOAc e HCl aq. a 1 N. As fases orgânicas foram lavadas sequencialmente com NaOH a 1 M e água e então concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna utilizando gradiente de 10%-90% de EtOAc/hexanos como eluente para fornecer 0,140 g (40% de rendimento, duas etapas) de 3-(3-(3-bromofenil)-3,3-difluoropropil)-1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona.

**[00140]** *Etapa 5:* Sob uma atmosfera de nitrogênio, 3-(3-(3-bromofenil)-3,3-difluoropropil)-1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona (0,040 g, 0,081 mmol) e 2-(2-etóxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metila (0,029 g, 0,089 mmol) foram dissolvidos em dioxano (3 mL) ao qual foi então adicionada uma solução de NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado (1 mL). A solução resultante foi então purgada na subsuperfície com N<sub>2</sub> durante 5 minutos após os quais, Pd(PPh)<sub>4</sub> (0,016 g, 0,014 mmol) foi adicionado. A mistura

resultante foi agitada em um recipiente de pressão selado a 90 °C durante 16 h. A solução foi resfriada até a temperatura ambiente e diluída com EtOAc e água. As fases orgânicas foram lavadas mais uma vez com água e a solução foi filtrada através de um plugue de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/papel e concentradas. O resíduo foi purificado por TLC preparatória utilizando 20% de acetona/hexanos como eluente para fornecer 0,029 g de 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1,1-difluoropropil)-4-etóxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acetato de metila (59% de rendimento).

**[00141]** *Etapa 6:* A uma solução de 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1,1-difluoropropil)-4-etóxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acetato de metila (0,029 g, 0,048 mmol) em THF (1 mL) e MeOH (1 mL) foram adicionados água (0,62 mL) e LiOH aq. a 1 M (0,38 mL, 0,37 mmol). A mistura resultante foi então agitada a 35 °C durante 48 h. Os solventes foram evaporados e o resíduo tratado com EtOAc e uma solução de ácido cítrico aq. a 20%. A camada orgânica foi separada e extraída com água (2X). As fases orgânicas foram concentradas para fornecer 0,029 g (100% de rendimento) do composto do título na forma de um sólido marrom. LCMS (ESI), M+H 592.

**Exemplo 23: N-(6-(3-(3-(1-(4-(*tert*-Butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1,1-difluoropropil)fenil)piridin-3-il) benzenossulfonamida**



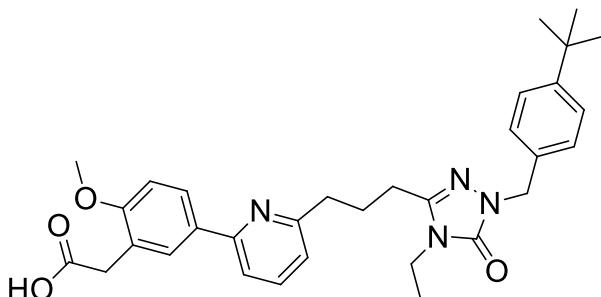
**[00142]** *Etapa 1:* 3-(3-(3-Bromofenil)-3,3-difluoropropil)-1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona (0,110 g, 0,223 mmol),

bis(pinacolato)diborano (0,074 g, 0,290 mmol), KOAc (0,066 g, 0,669 mmol) foram dissolvidos em dioxano (4 mL) e a solução resultante foi purgada na subsuperfície com N<sub>2</sub> durante 5 minutos após os quais, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,016 g, 0,014 mmol) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada em um recipiente de pressão selado a 85 °C durante 16 h. A solução foi resfriada até a temperatura ambiente e diluída com DCM e água. As fases orgânicas foram lavadas mais uma vez com água e a solução foi filtrada através de um plugue de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/papel e concentradas. O resíduo foi purificado por TLC preparatória utilizando 40% de EtOAc/hexanos como eluente para fornecer 0,065 g de 1-(4-(*tert*-butil)benzil)-3-(3,3-difluoro-3-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propil)-4-etil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona (54% de rendimento).

**[00143]** *Etapa 2:* Sob uma atmosfera de nitrogênio, 1-(4-(*tert*-butil)benzil)-3-(3,3-difluoro-3-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propil)-4-etil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona (0,065 g, 0,120 mmol) da etapa anterior e *N*-(6-bromopiridin-3-il)benzenossulfonamida (0,042 g, 0,133 mmol) foram dissolvidas em dioxano (3 mL). A esta solução foi então adicionada uma solução de NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado (1 mL) e a mistura bifásica resultante foi então purgada na subsuperfície com N<sub>2</sub> durante 5 minutos. Finalmente, Pd(PPh)<sub>4</sub> (0,014 g, 0,012 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada em um recipiente de pressão selado a 85 °C durante 16 h. A solução foi resfriada até a temperatura ambiente, evaporada e diluída com EtOAc e salmoura/água 1:1. As fases orgânicas foram lavadas mais uma vez com água e salmoura. As fases orgânicas foram então filtradas através de um plugue de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/papel e concentradas. O resíduo foi purificado por LCMS preparatória (C<sub>18</sub> fase inversa) utilizando 0% até 100% de CH<sub>3</sub>CN/água como eluente para fornecer 0,013 g do composto do título (17% de rendimento). LCMS (ESI), M+H 646.

**Exemplo 24: Ácido 2-(5-(6-(3-(1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-**

**dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)piridin-2-il)-2-metoxifenil) acéti  
co**



**[00144]** *Etapa 1:* A uma solução degaseificada (purgada) de 2-bromo-6-cloropiridina (2,0 g, 10,4 mmoles) em THF (75 mL) foi adicionado Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (200 mg) seguido por uma solução de brometo de (4-etóxi-4-oxobutil)zinco(II) (0,5 M em THF; 20,8 mL, 20,8 mmoles). Após agitação à temperatura ambiente durante 2 h, a solução foi vertida sobre uma mistura de gelo e HCl a 1 N, extraída com EtOAc, a fase orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e evaporada. O resíduo isolado foi purificado em sílica gel (0 até 30% de EtOAc em hexanos) para fornecer 1,4 g de 4-(6-cloropiridin-2-il)butanoato de etila.

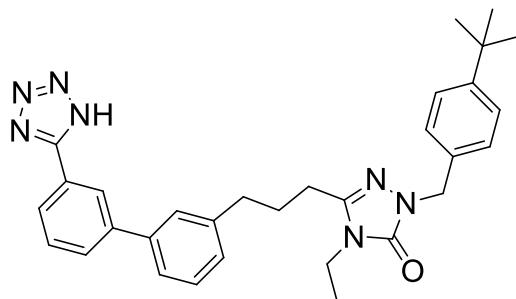
**[00145]** *Etapa 2:* Hidróxido de lítio monohidratado (400 mg) foi adicionado a uma solução de 4-(6-cloropiridin-2-il)butanoato de etila (1,4 g, 7,0 mmoles) em uma mistura de THF (20 mL), MeOH (8 mL) e água (8 mL). Após agitação à temperatura ambiente durante 1 h, a solução foi diluída com EtOAc e água. O ácido cítrico sólido foi então adicionado até que um pH ácido fosse conseguido e a fase orgânica foi separada, lavada com água, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e evaporada para fornecer o ácido 4-(6-cloropiridin-2-il)butanoico. O produto bruto obtido dessa maneira foi utilizado sem purificação adicional.

**[00146]** *Etapa 3:* A uma solução de ácido 4-(6-cloropiridin-2-il)butanoico (600 mg, 3,0 mmoles) em DMF (15 mL) foi adicionado HATU (1,3 g, 3,42 mmoles) seguido por DIPEA (1,6 mL) e agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. O intermediário (**M**) (1,2 g, 3,47 mmoles) foi então adicionado e foi permitido que a solução fosse

agitada à temperatura ambiente durante 24 h. A mistura de reação foi fracionada entre EtOAc e água, a fase orgânica foi separada, seca ( $\text{MgSO}_4$ ) e filtrada. Ao filtrado foi então adicionado o ácido canforsulfônico (697 mg, 3,0 mmoles) e a mistura resultante foi aquecida até o refluxo durante 24 h. Após resfriamento, a solução foi neutralizada após a adição de  $\text{NaHCO}_3$  aquoso saturado. A fase orgânica foi então separada, seca ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e evaporada *in vacuo*. O resíduo obtido dessa maneira foi purificado em sílica gel, eluindo com um gradiente de 0 até 80% de EtOAc em hexanos para fornecer 1-(4-(*tert*-butil)benzil)-3-(3-(6-cloropiridin-2-il)propil)-4-etil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona.

**[00147]** *Etapa 4:* O composto do título foi então obtido como descrito previamente para o Exemplo 1, no qual o boronato requerido foi acoplado de forma cruzada e o éster exultante foi então hidrolisado sob as mesmas condições.

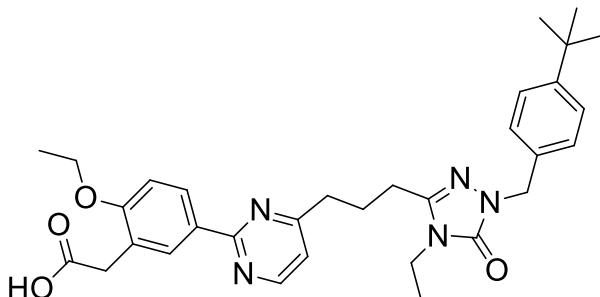
**Exemplo 25: 3-(3-(3'-(1*H*-Tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)propil)-1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona**



**[00148]** Uma mistura de 3-(3-(3'-bromo-[1,1'-bifenil]-3-il)propil)-1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona (112 mg, 0,245 mmol), ácido 3-(tetrazol-5-il)fenilborônico (46 mg, 0,245 mmol, 1,0 eq) e fosfato de potássio tribásico (208 mg, 0,980 mmol, 4 eq) foram coletados em uma solução de DME (2 mL) e água (1 mL). A esta foram adicionados tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (6 mg, 0,0061 mmol, 0,025 eq) e 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenila (20 mg, 0,049

mmol, 0,2 eq) e a mistura resultante foi agitada a 85 °C sob uma atmosfera de N<sub>2</sub> durante 24 h. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e o solvente foi removido sob vácuo. O material bruto foi então fracionado entre água e EtOAc. A camada aquosa foi separada e extraída adicionalmente com EtOAc (3 x 20 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O solvente foi evaporado *in vacuo* para a obtenção do produto bruto. O produto bruto foi purificado em HPLC em fase inversa para fornecer um sólido branco (20 mg, 16% de rendimento) LC-MS: 521 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplo 26: Ácido 2-(5-(4-(3-(1-(4-(tert-Butil)benzil)-4-etyl-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)pirimidin-2-il)-2-etoxifenil)acético**



**[00149]** *Etapa 1:* A uma solução em THF de 2,4-dicloropirimidina (1,00 g, 6,71 mmoles) foi adicionado a 0 °C o brometo de (4-etóxi-4-oxobutil)zinco(II) (13,42 mL, 6,71 mmoles, 0,5 M em THF) seguido por Pd(PPh)<sub>4</sub> (0,194 g, 0,167 mmol). Foi então permitido que a mistura de reação obtida dessa maneira aquecesse lentamente até a temperatura ambiente. Por TLC, foi observado que esta reação tinha parado após 1,5 h, assim outra ponta de espátula de Pd(PPh)<sub>4</sub> foi então adicionada e foi permitido que a reação continuasse à temperatura ambiente durante mais 16 h. A mistura de reação foi então vertida em solução de HCl aq. a 0,5 M gelada e diluída com EtOAc e salmoura. As fases orgânicas foram separadas, lavadas mais uma vez com água e então concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna

utilizando gradiente de 0%-50% de EtOAc/hexanos como eluente para fornecer 0,930 g (60% de rendimento) de 4-(2-cloropirimidin-4-il)butanoato de etila.

**[00150]** *Etapa 2:* Sob uma atmosfera de nitrogênio, 4-(2-cloropirimidin-4-il)butanoato de etila (0,193 g, 0,842 mmol) e 2-(2-etóxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetonitrila de etila (0,220 g, 0,766 mmol) foram dissolvidos em dioxano (8 mL) ao qual foi adicionada uma solução de NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado (4 mL). A solução resultante foi então purgada na subsuperfície com N<sub>2</sub> durante 5 minutos após os quais, Pd(PPh)<sub>4</sub> (0,088 g, 0,077 mmol) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada em um recipiente de pressão selado a 85 °C durante 16 h. A solução foi resfriada até a temperatura ambiente, evaporada e diluída com EtOAc e salmoura. A camada aquosa foi extraída mais duas vezes com DCM e as fases orgânicas combinadas foram concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna utilizando gradiente de 0%-60% de EtOAc/hexanos como eluente para fornecer 0,144 g (54% de rendimento) de 4-(2-(3-(cianometil)-4-etoxyfenil)pirimidin-4-il)butanoato.

**[00151]** *Etapa 3:* A uma solução de 4-(2-(3-(cianometil)-4-etoxyfenil)pirimidin-4-il)butanoato de etila (0,360 g, 1,02 mmol) em THF (8 mL) e MeOH (8 mL) foi adicionado LiOH aq. a 1 M (8,02 mL, 8,02 mmoles). A mistura resultante foi então agitada à temperatura ambiente durante 1,5 h. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi tratado com EtOAc e uma solução de ácido cítrico aq. a 20%. A camada orgânica foi separada e lavada com água (2X). As fases orgânicas foram então filtradas através de um plugue de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/papel e concentradas. O ácido 4-(2-(3-(cianometil)-4-etoxyfenil)pirimidin-4-il)butanoico bruto resultante obtido dessa maneira foi utilizado diretamente na etapa seguinte.

**[00152]** *Etapa 4:* Ácido 4-(2-(3-(cianometil)-4-etoxyfenil)pirimidin-4-il)butanoico (0,32 g, 0,984 mmol), base de Hunig (0,45 mL, 1,86 mmol) e hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-

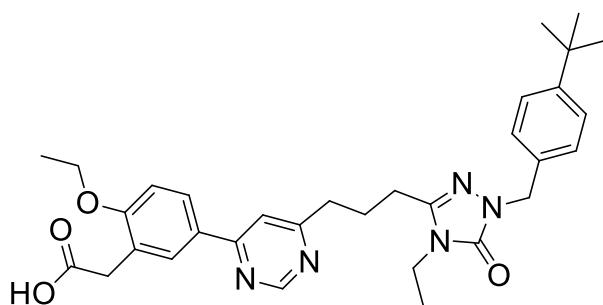
urônio (0,449 g, 1,18 mmol) foram combinados em DMF anidra (10 mL). A solução de reação foi agitada durante 40 min à temperatura ambiente antes do intermediário (**M**) (0,248 g, 0,717 mmol), dissolvido em uma quantidade mínima de DMF, ser adicionado em gotas. Foi permitido que a solução resultante fosse agitada à temperatura ambiente durante 16 h. A mistura de reação foi então evaporada e diluída com EtOAc e água. As fases orgânicas foram lavadas sequencialmente com NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado e salmoura, secas em sulfato de sódio, filtradas e o filtrado foi concentrado. A 1-(4-(*tert*-butil)benzil)-2-(4-(2-(3-(cianometil)-4-etoxifenil)pirimidin-4-il)butanoil)-*N*-etilhidrazinacarboxamida bruta obtida dessa maneira foi utilizada como estava na etapa seguinte.

**[00153]** *Etapa 5:* A uma solução em EtOAc (10 mL) de 1-(4-(*tert*-butil)benzil)-2-(4-(2-(3-(cianometil)-4-etoxifenil)pirimidin-4-il)butanoil)-*N*-etilhidrazinacarboxamida (0,547 g, 0,982 mmol) foi adicionado o ácido canforsulfônico (0,228 g, 0,982 mmol) e a solução resultante foi aquecida em refluxo durante 16 h. A mistura de reação foi então diluída com EtOAc e salmoura. As fases orgânicas foram separadas e lavadas sequencialmente com NaOH a 1 M, água e salmoura. O extrato orgânico foi então seco em sulfato de sódio, filtrado e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna utilizando gradiente de 0%-50% de acetona/hexanos como eluente para fornecer 0,300 g (57% de rendimento, três etapas) de 2-(5-(4-(3-(1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etyl-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)pirimidin-2-il)-2-etoxyfenil)acetonitrila.

**[00154]** *Etapa 6:* A uma solução de 2-(5-(4-(3-(1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etyl-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)pirimi-din-2-il)-2-etoxyfenil)acetonitrila (0,100 g, 0,186 mmol) em etileno glicol (6 mL) e água (1,5 mL) foi adicionado KOH a 18 M (0,104 mL, 1,86 mmol). A mistura resultante foi então agitada a 120 °C durante 16 h. A reação foi extinguida com HCl aq. a 1 M (1,86 mL, 1,86 mmol) e o resíduo foi diluído com EtOAc e água. A camada orgânica foi separada e lavada adicionalmente com água (2X). As fases orgânicas foram então filtradas

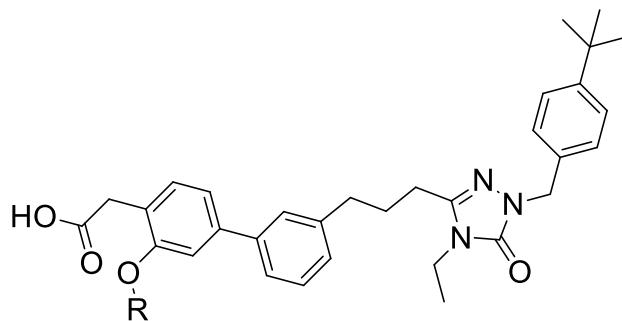
através de um plugue de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ /papel e concentradas. As fases orgânicas foram concentradas para fornecer 0,095 g (92% de rendimento) do composto do título na forma de um sólido amarelo. LCMS (ESI),  $\text{M}+\text{H}$  558.

**Exemplo 27: Ácido 2-(5-(6-(3-(1-(4-(tert-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)pirimidin-4-il)-2-etoxifenil)acético**

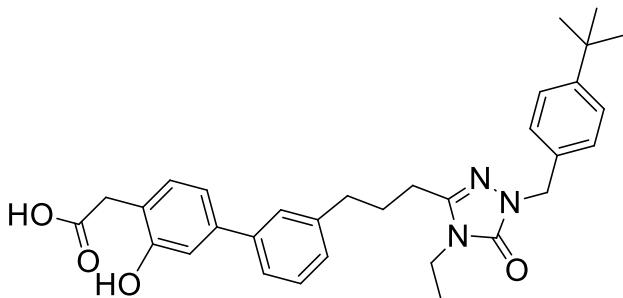


**[00155]** O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 26, mas utilizando no lugar a 4,6-dicloropirimidina disponível comercialmente requerida na primeira etapa. LCMS (ESI),  $\text{M}+\text{H}$  558.

**Exemplos 28 ( $\text{R} = \text{Me}$ ), 29 ( $\text{R} = \text{Et}$ ) e 30 ( $\text{R} = n\text{Pr}$ ); Ácido (3'-(3-(1-(4-(tert-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-3-alcóxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acético**



**Exemplo 31: Ácido 2-(3'-(3-(1-(tert-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-3-hidróxi-[1,1'-bifenil]-4-il) acético**



**[00156]** *Etapa 1:* Em um frasco de reação com tampa de rosca de 75 mL equipado com um agitador magnético foram combinados 1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-3-(3-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona (300 mg, 0,60 mmol), 2-(benzilóxi)-5-bromobenzoato de metila (200 mg, 0,60 mmol) e K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (330 mg, 2,4 mmoles) em DME (4 mL) e água (2 mL). A mistura bifásica resultante foi então purgada na subsuperfície com N<sub>2</sub> durante 15 min após os quais, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (14 mg, 0,015 mmol) e 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenila (25 mg, 0,060 mmol) foram adicionados em uma parte rápida. A suspensão bifásica agora amarela dourada foi purgada na subsuperfície com N<sub>2</sub> durante mais 15 min antes do recipiente ser fortemente selado e então aquecido a 85 °C durante 15 h. Foi permitido que a suspensão de reação agora laranja escuro resfriasse até a temperatura ambiente, fosse diluída com *tert*-butil metil éter e lavada sequencialmente com HCl aq. a 10%, água e salmoura. O extrato orgânico obtido dessa maneira foi então seco em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, descolorido com carvão ativado e finalmente filtrado através de um bloco de celite umedecido com éter. Os compostos insolúveis foram lavados adicionalmente com *tert*-butil metil éter e o filtrado obtido dessa maneira foi concentrado *in vacuo*. A purificação do produto bruto obtido

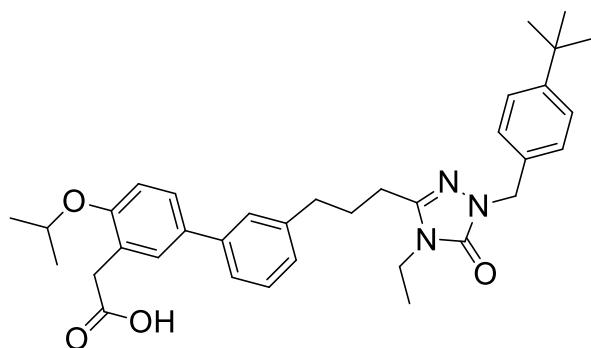
dessa maneira através de cromatografia em coluna ( $\text{SiO}_2$ , eluição do gradiente, 4:1 Hex: EtOAc → EtOAc) forneceu 2-(3-(benzilóxi)-3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato na forma de um óleo amarelo pálido (190 mg, 49% de rendimento).

**[00157]** *Etapa 2:* Em um frasco de agitação Parr de 500 mL foi dissolvido o 2-(3-(benzilóxi)-3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato de metila (190 mg, 29 mmoles) da etapa anterior em MeOH (10 mL). A este foi então adicionado Pd/C (10% p/p úmido, 120 mg, 0,06 mmol) e a suspensão resultante foi vigorosamente desoxigenada *via* purga da subsuperfície com nitrogênio. O recipiente de reação foi então conectado com um agitador Parr e a suspensão de reação foi agitada sob 50 psi de  $\text{H}_2$  durante 5 h. O  $\text{H}_2$  em excesso foi descarregado do recipiente e a reação foi imediatamente extinguida com DCM. O catalisador desativado foi então removido *via* filtração através de um bloco de celite umedecido com DCM e os compostos insolúveis foram lavados vigorosamente com DCM. O filtrado obtido dessa maneira foi concentrado *in vacuo* para fornecer um sólido amarelo pálido. A purificação do produto bruto obtido dessa maneira através de cromatografia em coluna ( $\text{SiO}_2$ , eluição do gradiente, 4:1 Hex: EtOAc → EtOAc) forneceu 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-3-hidróxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato de metila na forma de um sólido amarelo pálido (110 mg, 66% de rendimento).

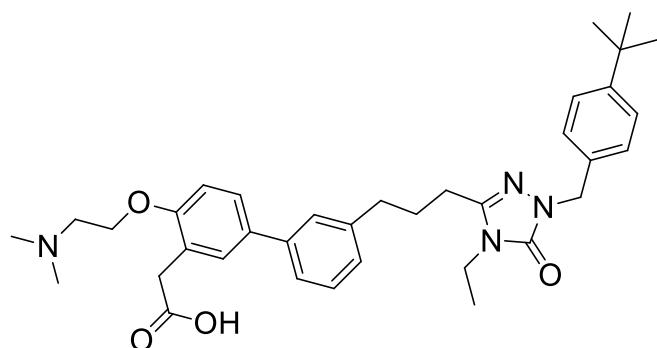
**[00158]** *Etapa 3:* Em um frasco de fundo arredondado de 50 mL equipado com um agitador magnético foi adicionado 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-3-hidróxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato de metila (35 mg, 0,065 mmol) da etapa anterior em THF (1 mL) e MeOH (0,5 mL). A este foi então adicionado LiOH aq. a 2 N (0,2 mL, 0,4 mmol) e a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h. Os compostos voláteis foram então removidos *in vacuo* e o resíduo resultante foi acidificado com HCl aq. a

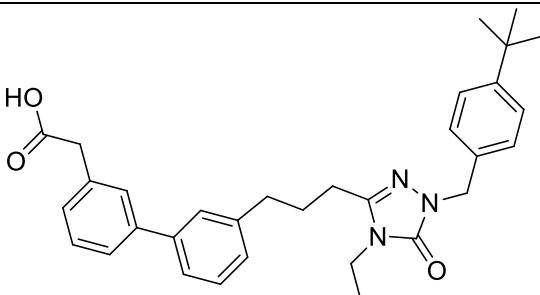
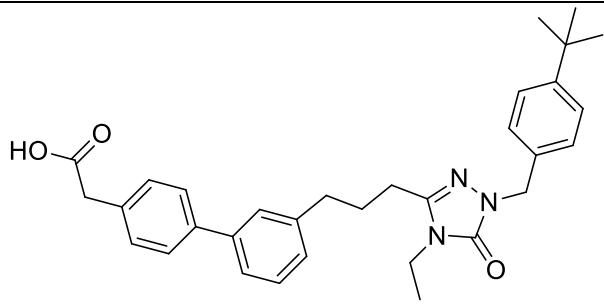
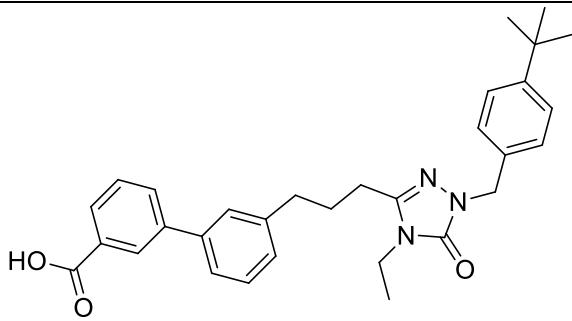
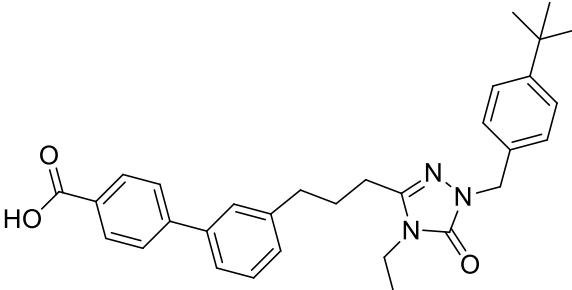
1 N e extraído com DCM (3 x 10 mL). Os extratos orgânicos combinados foram então lavados adicionalmente com água e salmoura, secos em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e filtrados. A concentração do filtrado obtido dessa maneira *in vacuo* forneceu o composto do título na forma de um sólido branco (33 mg, 66% de rendimento). LC-MS: 528 (M+H)<sup>+</sup>, 526 (M-H)<sup>+</sup>.

**Exemplo 32: Ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(tert-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-isopropóxi-[1,1'-bifenil]-3-il) acético**

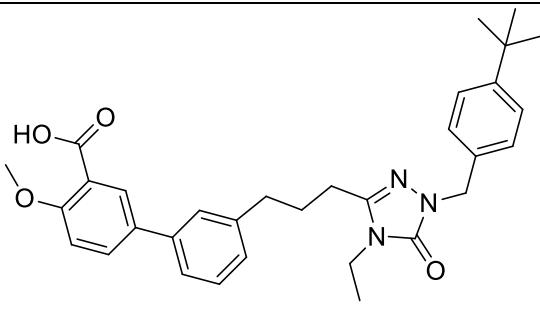
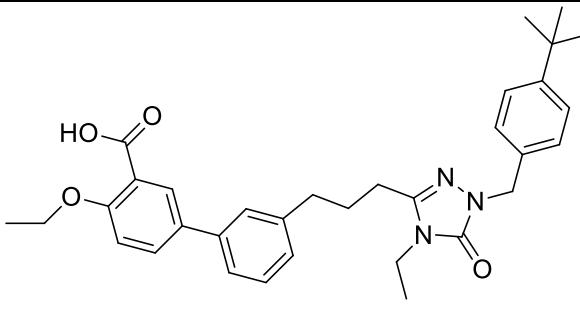
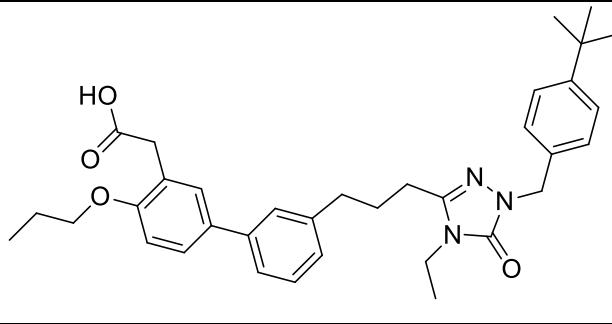
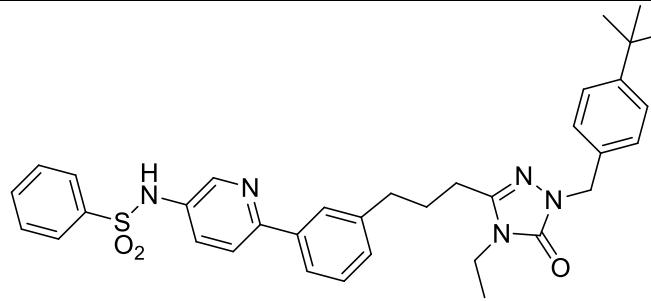


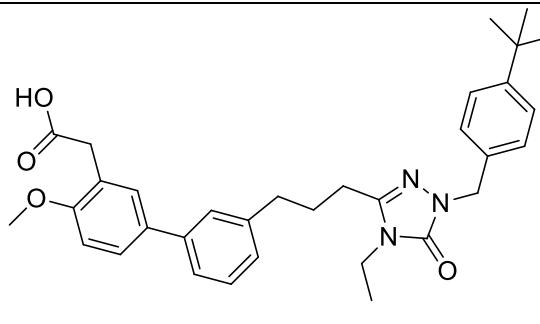
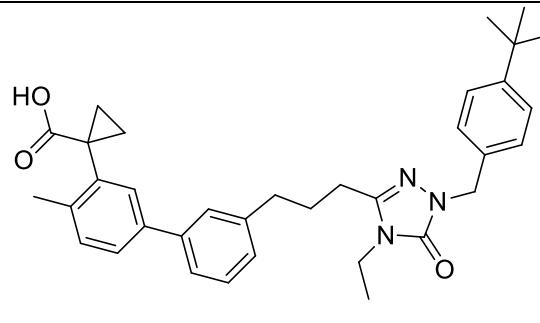
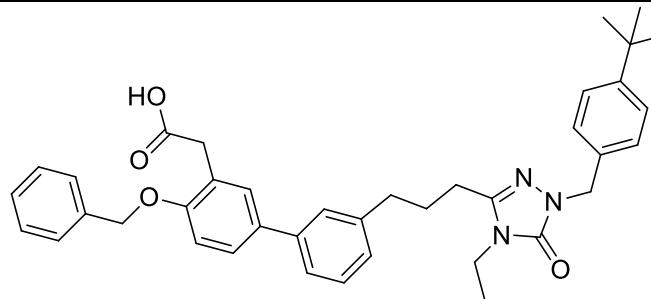
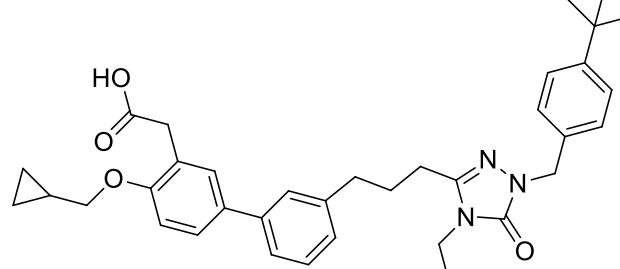
**Exemplo 33: Ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(tert-butil)benzil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-(dimetilamino)etóxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético**

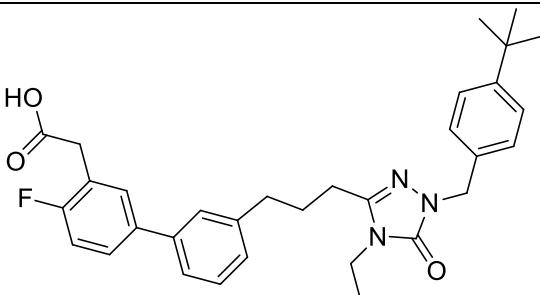
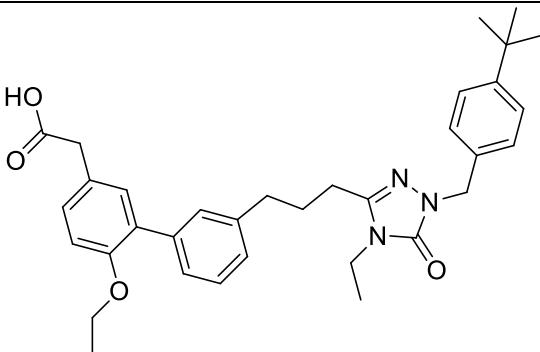
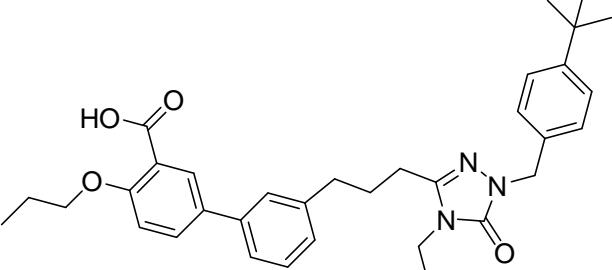
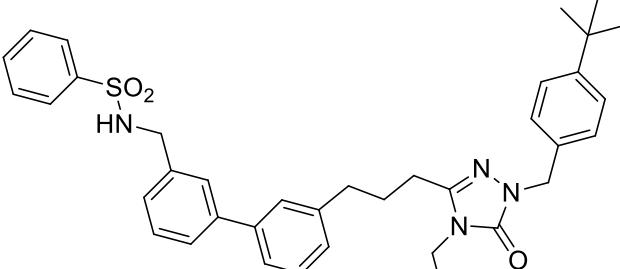


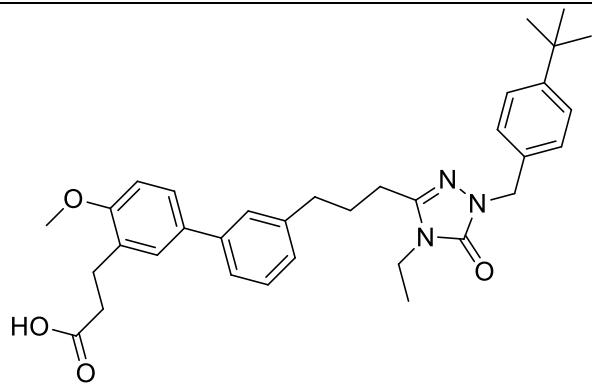
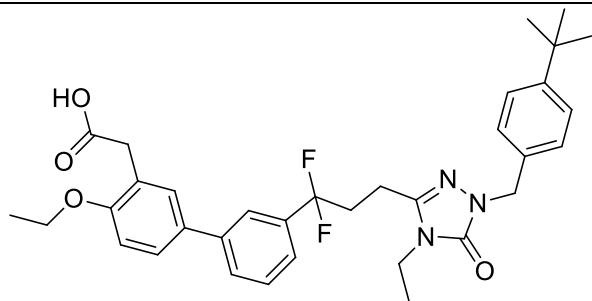
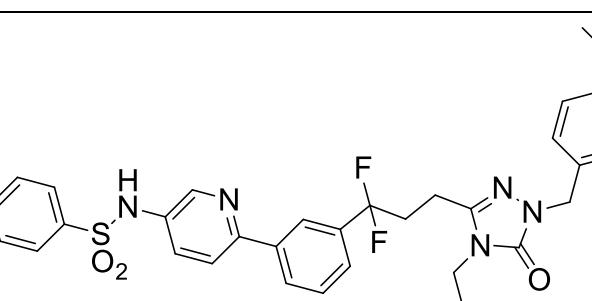
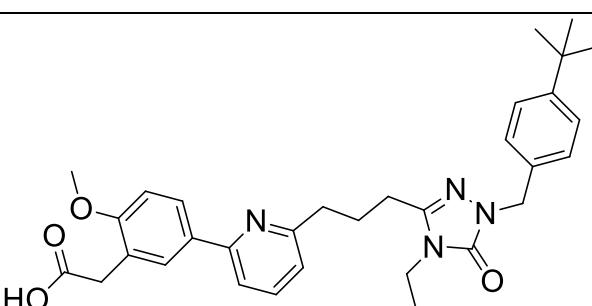
<b>Exemplo</b>	<b>Estrutura</b>	<b>Ensaio Repórter com PPAR<math>\alpha</math> Humano - IC<sub>50</sub> da Luciferase (nM)</b>	<b>MS(ESI)</b>
1		346	512 (M+H)
2		324	512 (M+H)
3		1333	498 (M+H)
4		110	498 (M+H)

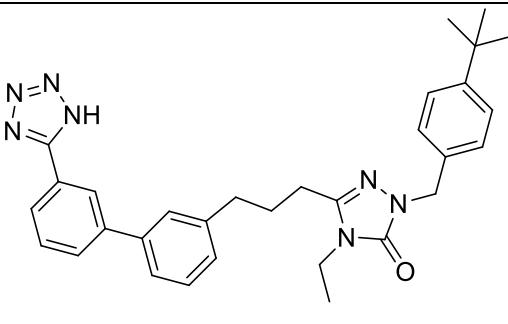
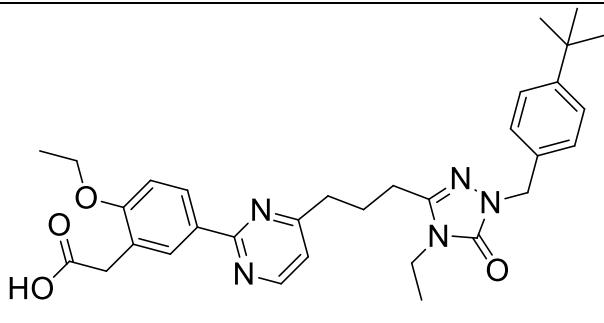
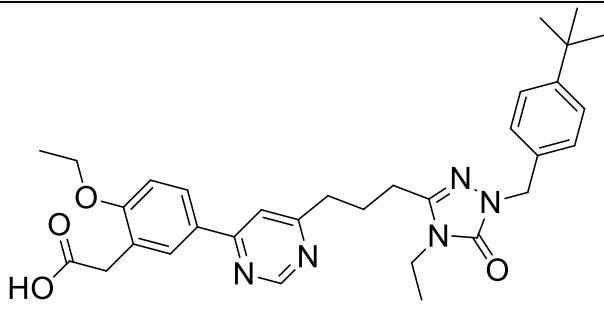
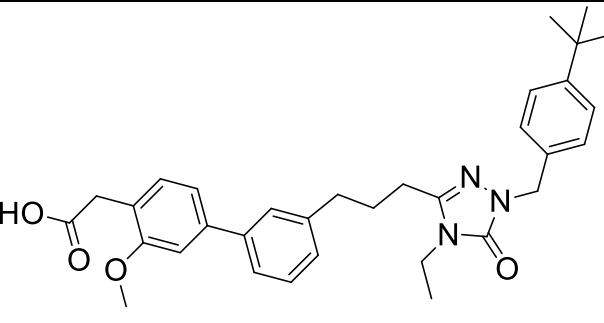
<b>Exemplo</b>	<b>Estrutura</b>	<b>Ensaio Repórter com PPAR<math>\alpha</math> Humano - IC<sub>50</sub> da Luciferase (nM)</b>	<b>MS(ESI)</b>
5		137	582 (M+H)
6		58	554 (M-H)
7		77	538 (M+H)
8		487	538 (M+H)

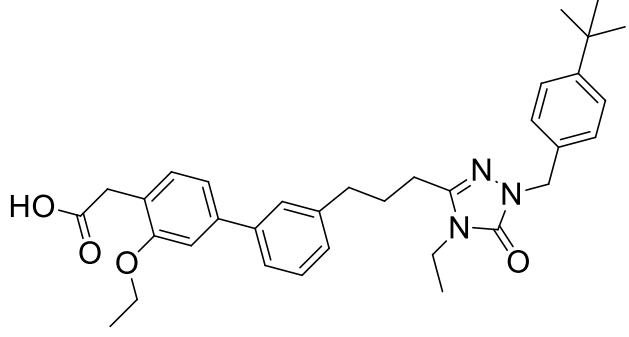
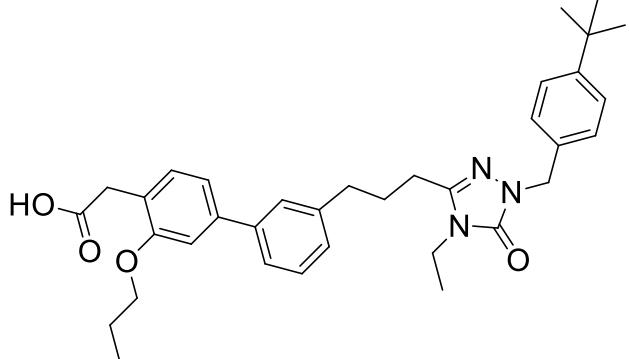
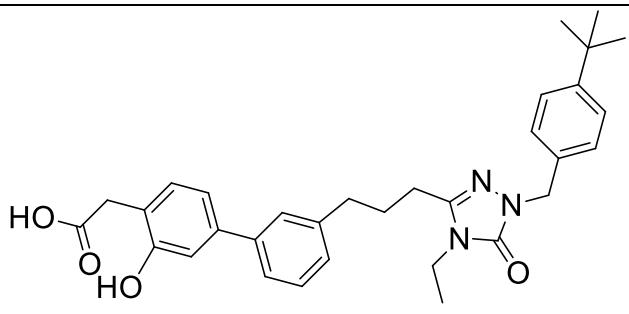
<b>Exemplo</b>	<b>Estrutura</b>	<b>Ensaio Repórter com PPAR<math>\alpha</math> Humano - IC<sub>50</sub> da Luciferase (nM)</b>	<b>MS(ESI)</b>
9		548	528 (M+H)
10		211	542 (M+H)
11		48	570 (M+H)
12		302	610 (M+H)

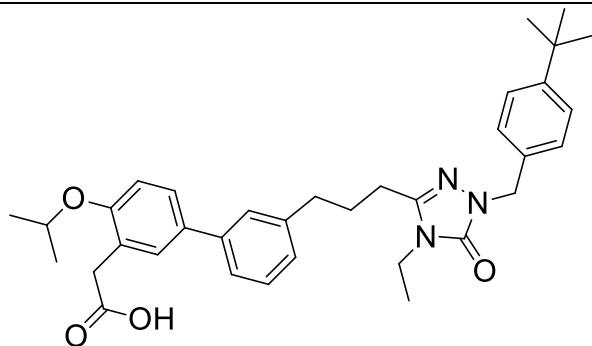
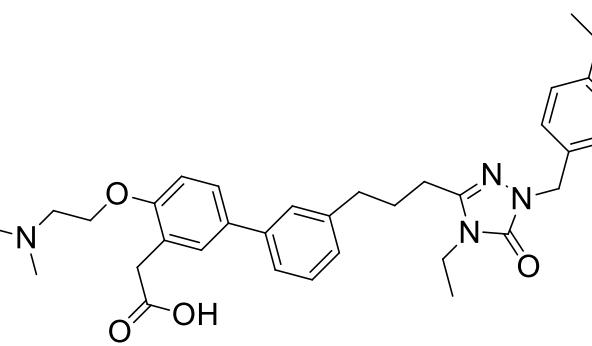
<b>Exemplo</b>	<b>Estrutura</b>	<b>Ensaio Repórter com PPAR<math>\alpha</math> Humano - IC<sub>50</sub> da Luciferase (nM)</b>	<b>MS(ESI)</b>
13		197	542 (M+H)
14		234	552 (M+H)
15		122	618 (M+H)
16		141	582 (M+H)

<b>Exemplo</b>	<b>Estrutura</b>	<b>Ensaio Repórter com PPAR<math>\alpha</math> Humano - IC<sub>50</sub> da Luciferase (nM)</b>	<b>MS(ESI)</b>
17		83	530 (M+H)
18		750	556 (M+H)
19		119	556 (M+H)
20		896	623 (M+H)

<b>Exemplo</b>	<b>Estrutura</b>	<b>Ensaio Repórter com PPAR<math>\alpha</math> Humano - IC<sub>50</sub> da Luciferase (nM)</b>	<b>MS(ESI)</b>
21		610	556 (M+H)
22		64	592 (M+H)
23		659	646 (M+H)
24		2531	543 (M+H)

<b>Exemplo</b>	<b>Estrutura</b>	<b>Ensaio Repórter com PPAR<math>\alpha</math> Humano - IC<sub>50</sub> da Luciferase (nM)</b>	<b>MS(ESI)</b>
25		2293	521 (M+H)
26		1238	558 (M+H)
27		3431	558 (M+H)
28		140	542 (M+H)

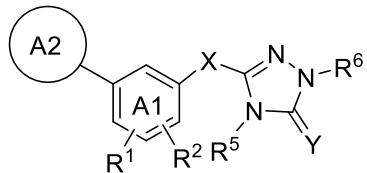
<b>Exemplo</b>	<b>Estrutura</b>	<b>Ensaio Repórter com PPAR<math>\alpha</math> Humano - IC<sub>50</sub> da Luciferase (nM)</b>	<b>MS(ESI)</b>
29		59	556 (M+H)
30		36	570 (M+H)
31			528 (M+H)

<b>Exemplo</b>	<b>Estrutura</b>	<b>Ensaio Repórter com PPAR<math>\alpha</math> Humano - IC<sub>50</sub> da Luciferase (nM)</b>	<b>MS(ESI)</b>
32			570 (M+H)
33			599 (M+H)

**[00159]** Embora modalidades preferidas da presente invenção tenham sido mostradas e descritas aqui, será óbvio para os peritos na arte que tais modalidades são fornecidas apenas com a finalidade de exemplo. Inúmeras variações, alterações e substituições ocorrerão agora aos peritos na arte sem se afastar da invenção. Deve ser entendido que várias alternativas para as modalidades da invenção descritas aqui podem ser empregadas na prática da invenção. É pretendido que as Reivindicações a seguir definam o âmbito da invenção e que os métodos e as estruturas dentro do âmbito destas Reivindicações e seus equivalentes sejam cobertos aqui.

## REIVINDICAÇÕES

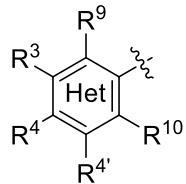
### 1. Composto, da Fórmula I



**ou Sal Farmaceuticamente Aceitável do Mesmo, caracterizado** por que:

A1 é fenila (um grupo cíclico de átomos com a fórmula C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) ou um anel heteroaromático de 6 membros que possui 1, 2 ou 3 N no anel heteroaromático;

A2 é A2a



A2a em que Het é fenila ou piridil;

X é selecionado do grupo que consiste em -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, cada um opcionalmente mono- ou dissustituído por halogênio;

Y é O;

R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são cada um independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio e halogênio;

R<sup>3</sup> é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e halogênio;

$R^4$  e  $R^{4'}$  são cada um independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio,  $-N(R^7)S(=O)_2R^8$ ,  $-O-R^7$ ,  $-C_{1-6}$  alquil- $C(=O)OH$ ,  $-C_{3-6}$ cicloalquil- $C(=O)OH$ ,  $-C(=O)OH$ ,  $-C_{1-6}$ alquil, halogênio,  $-O-C_{1-6}$ alquil- $N(R^7)(R^8)$ , heteroaril de 5 membros e  $-C_{1-4}$ alquil- $N(R^7)S(=O)_2(R^8)$ ;

$R^5$  é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio e  $-C_{1-6}$ alquil;

$R^6$  é selecionado a partir do grupo que consiste em  $-C_{1-6}$ alquil (aryl de 6 a 10 membros) e  $-C_{1-6}$ alquil (heteroaril de 5 a 10 membros); em que o aril e o heteroaril são opcionalmente mono- ou dissubstituídos com substituintes selecionados do grupo que consiste em halogênio e  $C_{1-6}$ alquil;

$R^7$  e  $R^8$  são cada um independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio,  $-C_{1-6}$ alquil, aril de 6 membros,  $-C_{1-6}$ alquil- $C_{3-6}$ cicloalquil e  $-C_{1-6}$ alquil (aryl de 6 membros);

$R^9$  e  $R^{10}$  são cada um independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio e  $C_{1-6}$ alcoxi.

**2. Composto**, de acordo com a Reivindicação 1, **ou Sal Farmaceuticamente Aceitável do Mesmo, caracterizado** por que:

X é selecionado de  $-CH_2CH_2CH_2-$  e  $-CF_2CH_2CH_2-$ .

**3. Composto**, de acordo com a Reivindicação 1, **ou Sal Farmaceuticamente Aceitável do Mesmo, caracterizado** por que:

A2a é fenila.

**4. Composto**, de acordo com a Reivindicação 1, **ou Sal Farmaceuticamente Aceitável do Mesmo, caracterizado** por que:

$R^1$  e  $R^2$  são cada um hidrogênio.

**5. Composto**, de acordo com a Reivindicação 1, ou **Sal Farmaceuticamente Aceitável do Mesmo, caracterizado** por que:

$R^3$  é hidrogênio.

**6. Composto**, de acordo com a Reivindicação 1, ou **Sal Farmaceuticamente Aceitável do Mesmo, caracterizado** por que:

$R^4$  e  $R^{4'}$  são cada um independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, -O-R<sup>7</sup>, -C<sub>1-6</sub>alquil-C(=O)OH, -C<sub>3-6</sub>cicloalquil-C(=O)OH, -C(=O)OH e -C<sub>1-6</sub>alquil.

**7. Composto**, de acordo com a Reivindicação 1, ou **Sal Farmaceuticamente Aceitável do Mesmo, caracterizado** por que:

$R^4$  e  $R^{4'}$  são cada um independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, -O-R<sup>7</sup>, -C<sub>1-6</sub>alquil-C(=O)OH, -C<sub>3-6</sub>cicloalquil-C(=O)OH e -C(=O)OH.

**8. Composto**, de acordo com a Reivindicação 1, ou **Sal Farmaceuticamente Aceitável do Mesmo, caracterizado** por que:

$R^5$  é -C<sub>1-6</sub>alquil.

**9. Composto**, de acordo com a Reivindicação 1, ou **Sal Farmaceuticamente Aceitável do Mesmo, caracterizado** por que:

$R^6$  é C<sub>1-6</sub>alquil(fenil) opcionalmente mono- ou dissustituído com C<sub>1-6</sub>alquil.

**10. Composto**, de acordo com a Reivindicação 1, ou **Sal Farmaceuticamente Aceitável do Mesmo, caracterizado** por que:

$R^7$  e  $R^8$  são cada um independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio e -C<sub>1-6</sub>alquil.

**11. Composto**, de acordo com a Reivindicação 1, **ou Sal Farmaceuticamente Aceitável do Mesmo, caracterizado** por que:

$R^9$  e  $R^{10}$  são cada um independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio e C<sub>1-6</sub>alcoxi.

**12. Composto**, de acordo com a Reivindicação 1, **ou Sal Farmaceuticamente Aceitável do Mesmo, caracterizado** por que:

A1 é fenila ou piridina;

Het é fenila;

$R^1$  e  $R^2$  são cada um independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio e halogênio:

$R^3$  é hidrogênio:

$R^4$  e  $R^{4'}$  são cada um independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, -N( $R^7$ )S(=O)<sub>2</sub> $R^8$ , -O- $R^7$ , -C<sub>1-6</sub>alquil-C(=O)OH, -C<sub>3-6</sub>cicloalquil-C(=O)OH, -C(=O)OH, -C<sub>1-6</sub>alquil, halogênio, -O-C<sub>1-6</sub>alquil-N( $R^7$ )( $R^8$ ), heteroaril de 5 membros e -C<sub>1-4</sub>alquil-N( $R^7$ )S(=O)<sub>2</sub>( $R^8$ );

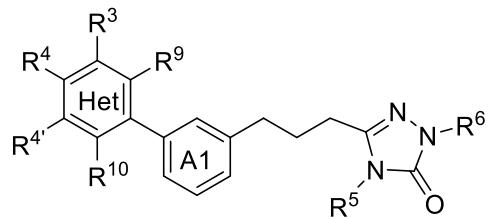
$R^5$  é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e -C<sub>1-6</sub>alquil;

$R^6$  é selecionado a partir do grupo que consiste em -C<sub>1-6</sub>alquil(aril de 6 a 10 membros) e -C<sub>1-6</sub>alquil(heteroaril de 5 a 10membros); em que o aril e o heteroaril são opcionalmente mono- ou dissubstituídos com substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio e C<sub>1-6</sub>alquil;

$R^7$  e  $R^8$  são cada um independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, -C<sub>1-6</sub>alquil, aril de 6 membros, -C<sub>1-6</sub>alquil-C<sub>3-6</sub>cicloalquil e -C<sub>1-6</sub>alquil(aril de 6 membros); e

$R^9$  e  $R^{10}$  são cada um independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio e C<sub>1-6</sub>alcoxi.

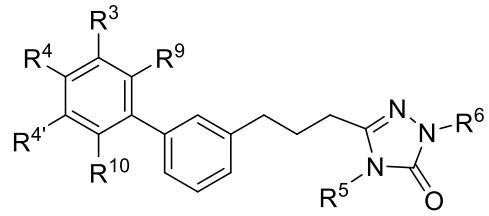
**13. Composto**, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizado** por que é da Fórmula 1a



1a

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

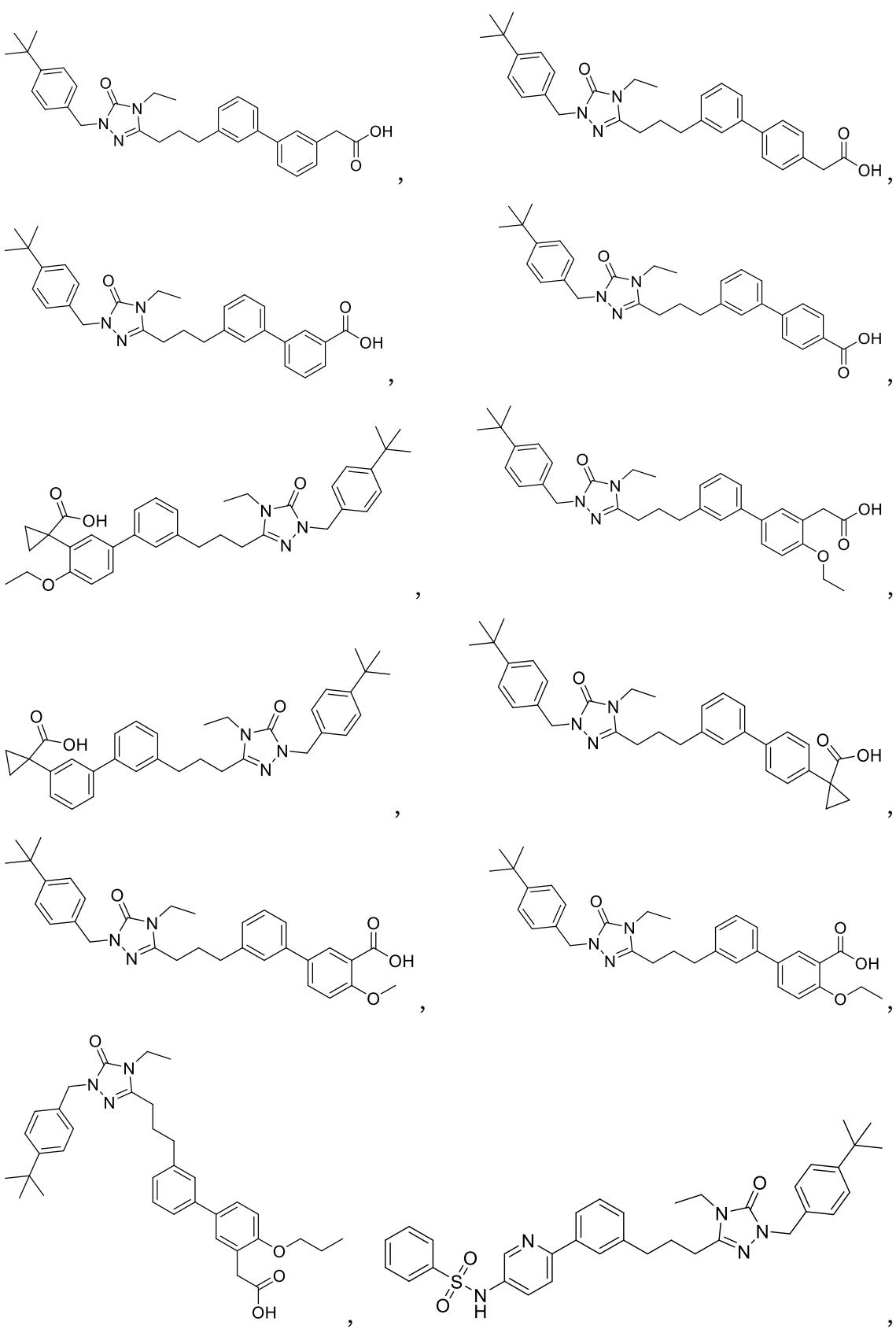
**14. Composto**, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizado** por que da Fórmula 1b

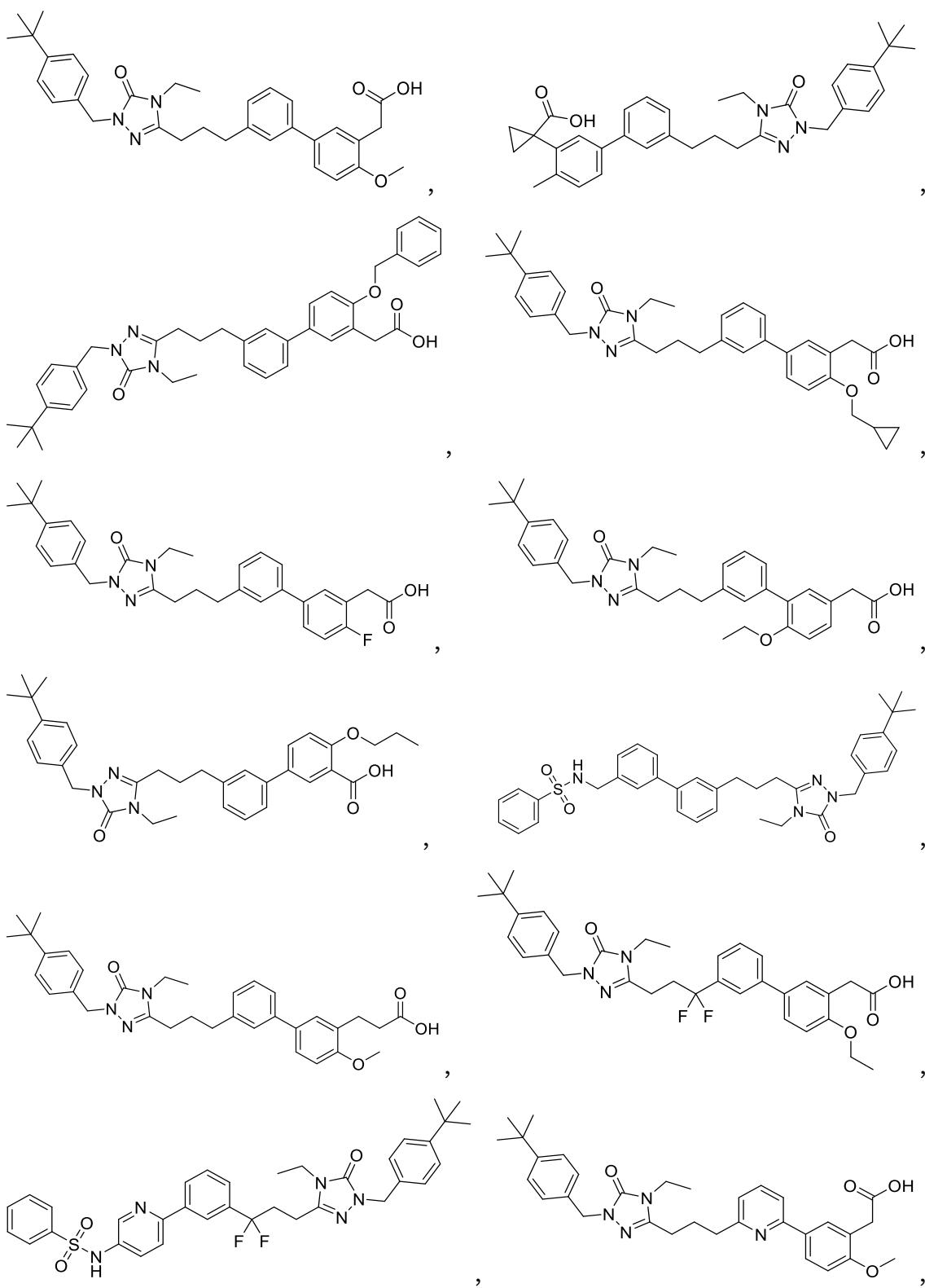


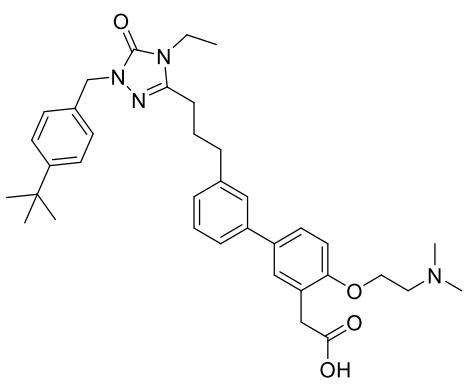
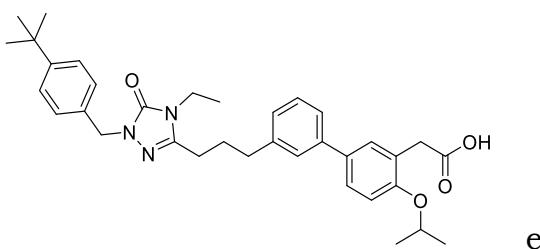
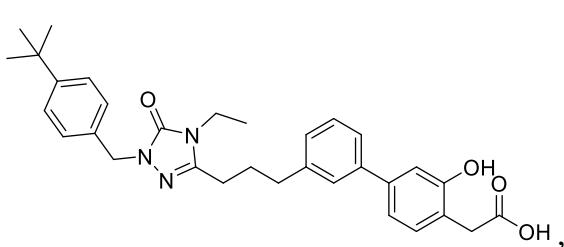
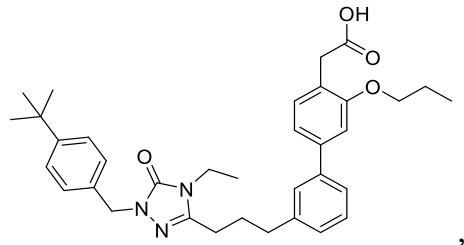
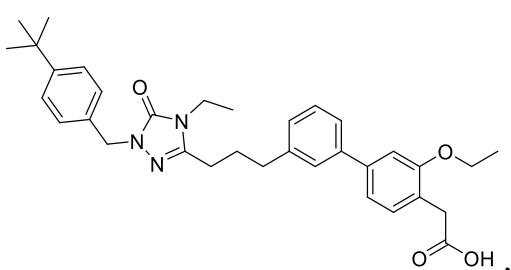
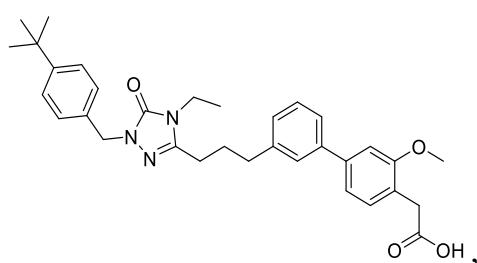
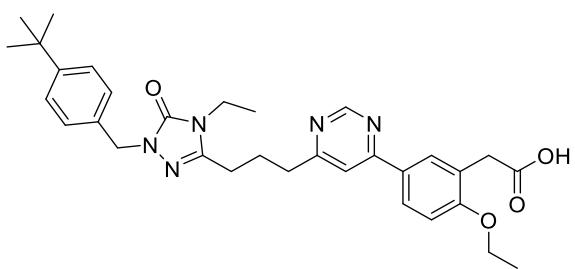
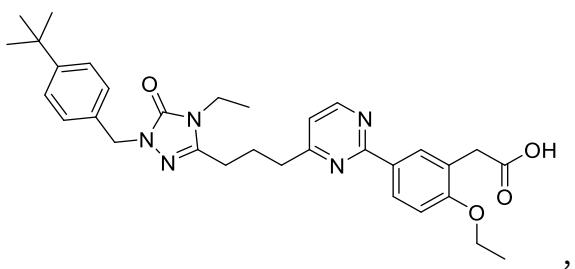
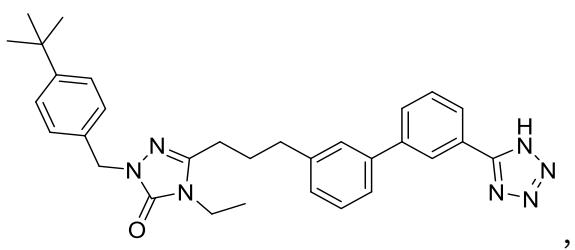
1b

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

**15. Composto**, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizado** por que é selecionado do grupo que consiste em:





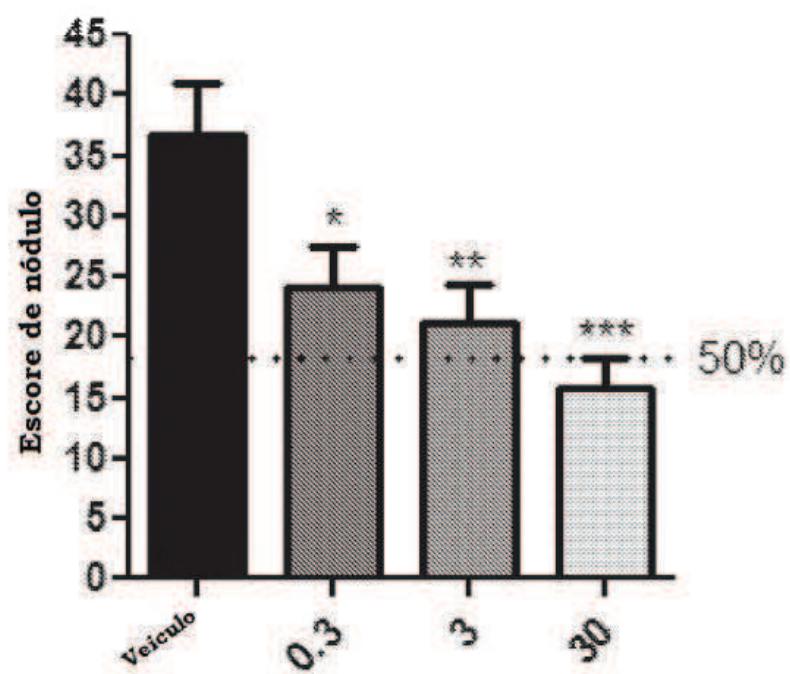


, ou um sal farmaceuticamente aceitável

do mesmo.

**16. Composição Farmacêutica, caracterizada** por que comprehende um composto, conforme definido na Reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um carreador farmacêuticamente aceitável.

**17. Uso de Composto**, conforme definido em qualquer uma das Reivinicações de 1 a 15, **ou Composição Farmacêutica**, conforme definida na Reivindicação 16, **caracterizado** por que é para o fabrico de medicamentos para o tratamento de câncer.



**Figura 1**