



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

**(21) BR 112013016928-1 A2**



**(22) Data do Depósito: 30/12/2011**

**(43) Data da Publicação Nacional: 27/10/2020**

**(54) Título:** COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS E O USO DOS MESMOS COMO INIBidores DE GLICOGÊNIO SINTASE QUINASE-3

**(51) Int. Cl.:** C07D 401/12; C07D 401/14; C07D 405/14; A61K 31/4709; A61P 25/28; (...).

**(30) Prioridade Unionista:** 10/08/2011 US 61/521,868; 30/12/2010 US 61/428,478.

**(71) Depositante(es):** ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO. KG.

**(72) Inventor(es):** SEAN COLM TURNER; HELMUT MACK; MARGARETHA HENRICA MARIA BAKKER; MARCEL VAN GAALEN; CAROLIN HOFT; WILFRIED HORNBERGER.

**(86) Pedido PCT:** PCT EP2011074272 de 30/12/2011

**(87) Publicação PCT:** WO 2012/089828 de 05/07/2012

**(85) Data da Fase Nacional:** 28/06/2013

**(57) Resumo:** COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS E O USO DOS MESMOS COMO INIBidores DE GLICOGÊNIO SINTASE QUINASE-3. (I) em que as variáveis são como definidas nas reivindicações ou na descrição, que são úteis para inibir glicogênio quinase 3 (GSK-3), composições contendo os compostos, o uso dos mesmos para preparar um medicamento para o tratamento com um composto que modula, preferivelmente inibe, a atividade de glicogênio sintase quinase 3 $\beta$ , e métodos de tratamento de desordem médica suscetível a tratamento com um composto que modula atividade da glicogênio sintase quinase 3 $\beta$  usando os compostos.

**“COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS E O USO DOS MESMOS COMO INIBIDORES DE GLICOGÊNIO SINTASE QUINASE-3”**

Campo Técnico

[001] A presente invenção se refere a novos compostos heterocíclicos que são úteis para inibir glicogênio sintase quinase 3 (GSK-3), métodos de produzir os compostos, composições contendo os compostos, e métodos de tratamento usando os compostos.

Antecedentes da Invenção

[002] Glicogênio sintase quinase-3 (GSK-3) é uma serina/treonina quinase codificada por duas isoformas, GSK-3 $\alpha$  e GSK-3 $\beta$ , com pesos moleculares de 51 e 47 kDa, respectivamente. As referidas compartilham 97% de similaridade de sequência em seus domínios catalíticos de quinase. A isoforma GSK-3 $\alpha$  tem um prolongamento N-terminal rico em glicina estendido. Uma variante de junção menor de GSK-3 $\beta$  foi identificada (expressa em ~15% de total) com uma inserção de 13 amino ácidos dentro do domínio quinase. Essa variante tinha uma atividade reduzida em direção de tau. GSK-3 é altamente conservada através da evolução, e encontrada em todos os mamíferos assim com alta homologia no domínio quinase. Ambas as isoformas são amplamente expressas em tecidos de mamíferos, incluindo o cérebro. Inibidores farmacológicos de GSK-3 não são capazes de seletivamente inibir uma das isoformas.

[003] GSK-3 $\beta$  desempenha um importante papel no controle do metabolismo, diferenciação e sobrevivência. Foi inicialmente identificado como uma enzima capaz de fosforilar e consequentemente inibir a glicogênio sintase. Subsequentemente, foi reconhecido que GSK-3 $\beta$  foi idêntica a proteína tau quinase 1 (TPK1), uma enzima que fosforila a proteína tau em epítopos que são também observados ser hiperfosforilados em doença de Alzheimer e em diversas tauopatias.

[004] De modo interessante, a fosforilação da proteína quinase B (AKT) de GSK-3 $\beta$  resulta em uma perda da atividade de quinase, e foi proposto que a referida inibição pode mediar alguns dos efeitos de fatores neurotróficos. Ademais, a fosforilação de  $\beta$ -catenina (a proteína envolvida na sobrevivência celular) por GSK-3 $\beta$ , resulta em sua degradação por um trajeto de proteassoma dependente de ubiquitinilação.

[005] Portanto parece que a inibição da atividade de GSK-3 $\beta$  pode resultar em atividade neurotrófica. Há evidências de que lítio, um inibidor não competitivo de GSK-3 $\beta$ , aumenta a neuritogênese em alguns modelos e pode também aumentar a sobrevivência neuronal, através da indução de fatores de sobrevivência tal como Bcl-2 e a inibição da expressão de fatores proapoptóticos tais como P53 e Bax.

[006] Estudos adicionais mostraram que  $\beta$ -amilóide aumenta a atividade de GSK-3 $\beta$  e a fosforilação da proteína tau. Ademais, a referida hiperfosforilação assim como os efeitos neurotóxicos de  $\beta$ -amilóide são bloqueados por cloreto de lítio e por um mRNA antisentido

de GSK-3β. As referidas observações tomadas juntas sugerem que GSK-3β pode ser a ligação entre os dois maiores processos patológicos na doença de Alzheimer: processamento anormal de APP (proteína precursora amilóide) e hiperfosforilação de proteína tau.

[007] As referidas observações experimentais indicam que os compostos que modulam a atividade de GSK-3β podem encontrar aplicação no tratamento das consequências neuropatológicas e nos déficits cognitivos e de atenção associados com a doença de Alzheimer, assim como outras doenças agudas e crônicas neurodegenerativas. As referidas incluem, mas não são limitadas a: sintomas de demência comportamental e psiquiátrica, doença de Parkinson, tauopatias (por exemplo, demência frontotemporoparietal, degeneração corticobasal, doença de Pick, paralisia supranuclear progressiva, doença do grão argiofílico) e outras demências incluindo demência vascular; derrame agudo e outros danos traumáticos; acidentes cerebrovasculares (por exemplo, degeneração macular relacionada a idade); trauma da coluna vertebral e cerebral; neuropatias periféricas; desordens bipolares, retinopatias e glaucoma.

[008] GSK-3β pode também ter utilidade no tratamento da dor.

[009] GSK-3β pode ainda ter utilidade no tratamento de doenças inflamatórias, tal como artrite reumatóide e osteoartrite.

[010] GSK-3β pode também ter utilidade no tratamento de outras doenças tal como: Diabetes não dependente de insulina e obesidade, osteoporose, doença maníaco-depressiva, esquizofrenia, alopecia, cânceres, como câncer de mama, carcinoma do pulmão de células não pequenas, câncer de tireóide, leucemia de células B ou T, vários tumores induzidos por vírus.

[011] Uma revisão em GSK-3, suas funções, seu potencial terapêutico e seus possíveis inibidores é dado em "Glicogênio Sintase Quinase 3 (GSK-3) e seus inibidores: Drug Discovery and Developments" por A. Martinez et al. (editors), John Wiley e Sons, 2006.

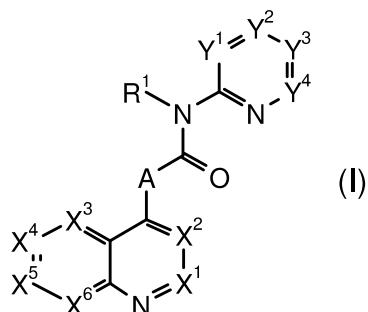
[012] WO 03/053330 descreve 2-oxindolas substituído na posição-3 com um grupo heteroarila bicíclico e o uso dos mesmos para tratar condições relacionadas a glicogênio sintase quinase-3. WO 03/082853 descreve 2-oxindolas substituída, substituída na posição-3 com um grupo heteroarila monocíclico e o uso das mesmas para tratar condições relacionadas a glicogênio sintase quinase-3. WO 2005/123672 se refere a 2-hidroxiindolas portando na posição-3 um anel pirid-2-ila opcionalmente fundido e o uso dos mesmos para inibir quinases. WO 2005/061519 se refere a 2-hidroxiindolas portando na posição-3 um anel fundido pirid-2-ila a um anel aromático ou heteroaromático e o uso dos mesmos para inibir quinases.

#### Sumário da Invenção

[013] O objetivo da presente invenção é proporcionar compostos que modulam a atividade de GSK-3β, em particular os compostos que têm uma atividade inibitória em GSK-

3 $\beta$  e que assim são úteis como um ingrediente ativo de uma composição para tratamento preventivo e/ou terapêutico de uma doença causada por atividade anormal de GSK-3 $\beta$ , especialmente de doenças neurodegenerativas e/ou doenças inflamatórias. Mais especificamente, o objetivo é proporcionar novos compostos úteis como um ingrediente ativo da composição que permite a prevenção e/ou tratamento de doenças neurodegenerativas tal como doença de Alzheimer.

[014] Foi surpreendentemente observado que o problema é solucionado ao proporcionar um composto heterocíclico de fórmula geral I



os estereoisômeros, profármacos, N-óxidos, tautômeros e/ou os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos, e os compostos de fórmula geral I, em que pelo menos um dos átomos foi substituído por seu isótopo não radioativo estável,

em que

A é selecionado a partir do grupo que consiste de  $CR^{A1}R^{A2}$  e  $NR^B$ ; onde

$R^{A1}$  e  $R^{A2}$  são independentemente um do outro selecionados a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, haloalquila C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub> e OH; e

$R^B$  é selecionado a partir de H, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> e haloalquila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

X<sup>1</sup> e X<sup>2</sup> são independentemente um do outro selecionados a partir do grupo que consiste de  $CR^2$  e N;

X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> e X<sup>6</sup> são independentemente um do outro selecionados a partir do grupo que consiste de  $CR^3$ ,  $CR^4$  e N;

desde que não mais do que dois de X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> e X<sup>6</sup> sejam  $CR^4$ ;

Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> são independentemente um do outro selecionados a partir do grupo que consiste de  $CR^4$ ,  $CR^5$  e N;

desde que no máximo um de Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> é N e desde que no máximo um de Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> seja  $CR^4$ ; e

desde que um de Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> seja  $CR^4$  ou C-CF<sub>3</sub>, se nenhum de X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> e X<sup>6</sup> for  $CR^4$ ;

R<sup>1</sup> é selecionado a partir de hidrogênio, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> e haloalquila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

cada R<sup>2</sup> é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, OH, halogênio (preferivelmente F ou Cl, mais preferivelmente F), CN, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e  $NR^aR^b$ ;

ou dois radicais R<sup>2</sup> ligados nos átomos de carbono de grupos X<sup>1</sup> e X<sup>2</sup>, junto com os átomos de carbono aos quais os mesmos são ligados, formam um anel de 5- ou 6-membros saturado ou não saturado que pode conter 1 ou 2 heteroátomos como membros de anel selecionados a partir do grupo que consiste de N, O e S e que opcionalmente porta 1, 2 ou 3 substituintes R<sup>6</sup>;

cada R<sup>3</sup> é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, OH, halogênio (preferivelmente F ou Cl, mais preferivelmente F), alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halocicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquenila-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquenila-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, formila, alquilcarbonila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilcarbonila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcóxicarbonila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcóxicarbonila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> e um radical aromático Ar, que é selecionado a partir do grupo que consiste de fenila e um radical heteroaromático N- ou C- ligado de 5- ou 6-membros compreendendo um átomo de nitrogênio e opcionalmente 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais independentemente selecionados a partir de O, S e N como membros de anel, em que Ar não é substituído ou porta um ou dois radicais R<sup>7</sup> e em que Ar pode também ser ligado via um grupo CH<sub>2</sub>;

R<sup>4</sup> é um anel heterocíclico de 3-, 4-, 5-, 6- ou 7- membros monocíclico saturado ou parcialmente não saturado C-ligado contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos ou grupos contendo heteroátomo selecionados a partir de O, N, S, NO, SO e SO<sub>2</sub> como membros de anel, onde o anel heterocíclico opcionalmente porta 1, 2 ou 3 substituintes C- ou N-ligados R<sup>8</sup>;

R<sup>5</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, OH, halogênio (preferivelmente F ou Cl, mais preferivelmente F), alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halocicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquenila-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquenila-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, formila, alquilcarbonila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilcarbonila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcóxicarbonila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcóxicarbonila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> e um radical aromático Ar, que é selecionado a partir do grupo que consiste de fenila e um radical heteroaromático N- ou C- ligado de 5- ou 6-membros compreendendo um átomo de nitrogênio e opcionalmente 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais independentemente selecionados a partir de O, S e N como membros de anel, em que Ar não é substituído ou porta um ou dois radicais R<sup>7</sup> e em que Ar pode também ser ligado via um grupo CH<sub>2</sub>;

R<sup>6</sup> e R<sup>8</sup>, independentemente um do outro e independentemente de cada ocorrência, são selecionados a partir do grupo que consiste de CN, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, OH, halogênio (preferivelmente F ou Cl, mais preferivelmente F), alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halocicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquenila-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquenila-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, formila, alquilcarbonila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilcarbonila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcóxicarbonila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcóxicarbonila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> e um radical aromático Ar, que é selecionado a partir do grupo que consiste de fenila e um radical heteroaromático N- ou C- ligado de 5- ou 6-membros compreendendo um átomo de nitrogênio e opcionalmente 1, 2 ou 3 heteroátomos

adiccionais independentemente selecionados a partir de O, S e N como membros de anel, em que Ar não é substituído ou porta um ou dois radicais R<sup>7</sup> e em que Ar pode também ser ligado via um grupo CH<sub>2</sub>;

cada R<sup>7</sup> é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de halogênio, CN, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, halocicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, um grupo fenila e um radical heteroaromático de 5- ou 6-membros compreendendo um átomo de nitrogênio e opcionalmente 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais independentemente selecionados a partir de O, S e N como membros de anel, em que fenila e o radical heteroaromático são, independentemente um do outro, não substituído ou substituído por 1, 2, 3 ou 4 radicais selecionados a partir de halogênio, ciano, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> e haloalcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; e

R<sup>a</sup> e R<sup>b</sup> são independentemente um do outro selecionados a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquicarbonila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> e haloalquilcarbonila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

ou R<sup>a</sup> e R<sup>b</sup> formam, junto com o átomo de nitrogênio ao qual os mesmos são ligados, um anel N-heterocíclico aromático ou não aromático saturado ou não saturado de 3-, 4-, 5-, 6- ou 7- membros, que pode conter 1 heteroátnomo adicional ou grupo contendo heteroátomo selecionado a partir do grupo que consiste de O, S, SO, SO<sub>2</sub> e N como um membro de anel.

[015] Assim, a presente invenção se refere a compostos de fórmula I como definidos aqui e nas reivindicações, aos estereoisômeros, tautômeros, profármacos e/ou os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos, e também a compostos de fórmula geral I, em que pelo menos um dos átomos foi substituído por seu isótopo não radioativo estável.

[016] De acordo com um aspecto adicional, a presente invenção se refere a uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos um composto de fórmula I como definida aqui, um estereoisômero, um tautômero, um profármaco e/ou a um sal de adição ácida fisiologicamente tolerado da mesma ou compreendendo pelo menos um composto heterocíclico como definido acima, em que pelo menos um dos átomos foi substituído por seu isótopo não radioativo estável, opcionalmente junto com pelo menos um veículo e/ou substância auxiliar fisiologicamente aceitável.

[017] De acordo com um aspecto adicional, a presente invenção se refere ao uso de pelo menos um composto de fórmula I como definida aqui, os estereoisômeros, tautômeros, profármacos e/ou os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados do mesmo, para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma desordem médica suscetível a tratamento com um composto que modula atividade da glicogênio sintase quinase 3β.

[018] De acordo com um aspecto adicional, a presente invenção se refere a um mé-

todo para tratar uma desordem médica suscetível a tratamento com um composto que modula atividade de glicogênio sintase quinase 3 $\beta$ , o referido método compreendendo administrar uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de fórmula I como definido aqui, um estereoisômero, um tautômero, um profármaco e/ou a um sal de adição ácida fisiologicamente tolerado do mesmo, a um indivíduo em necessidade do mesmo.

#### Descrição Detalhada da Invenção

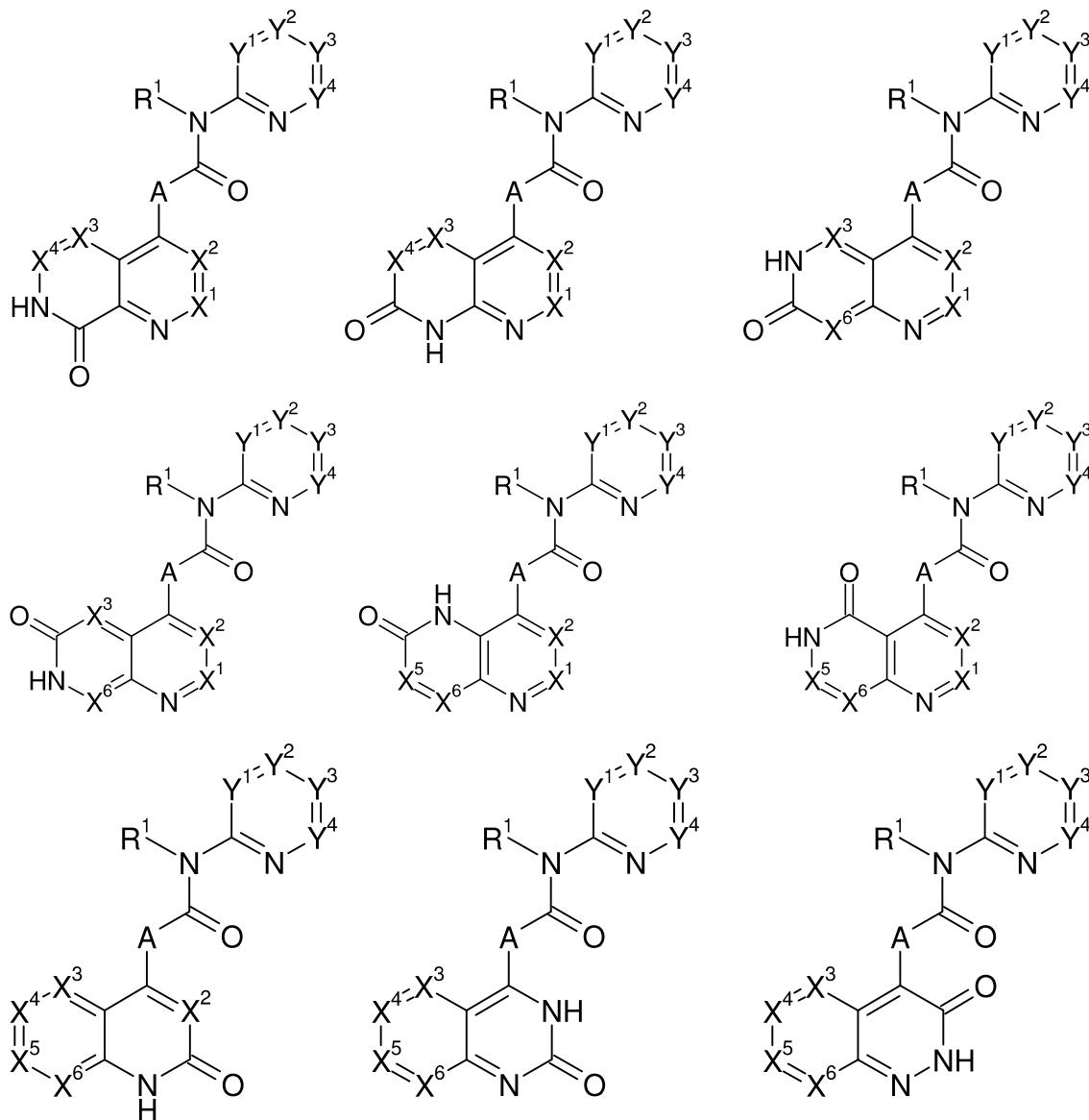
[019] Dado que compostos de fórmula I de uma determinada constituição podem existir em diferentes arranjos espaciais, por exemplo, se os mesmos possuem um ou mais centros de assimetria, anéis polisubstituídos ou ligações duplas, ou como diferentes tautômeros, é também possível se usar misturas enantioméricas, em particular racematos, misturas diastereoméricas e misturas tautoméricas, preferivelmente, entretanto, os respectivos essencialmente puros, enantiômeros, diastereômeros e tautômeros dos compostos de fórmula I e/ou de seus sais.

[020] É da mesma forma possível se usar os sais fisiologicamente tolerados dos compostos de fórmula I, especialmente sais de adição ácida com ácidos fisiologicamente tolerados. Exemplos de ácidos orgânicos e inorgânicos adequados fisiologicamente tolerados são ácido hidroclorídrico, ácido hidrobrômico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácidos alquilsulfônicos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tais como ácido metanosulfônico, ácidos sulfônicos aromáticos, tais como ácido benzenosulfônico e ácido toluenosulfônico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumarico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido adípico e ácido benzoico. Outros ácidos utilizáveis são descritos em *Fortschritte der Arzneimittelforschung [Advances in Drug Research]*, Volume 10, páginas 224 et seq., Birkhäuser Verlag, Basel e Stuttgart, 1966.

[021] Nos termos da presente invenção, "profármacos" são compostos que são metabolizados *in vivo* para proporcionar os compostos da presente invenção de fórmula I. Exemplos típicos de profármacos são, por exemplo, descritos em C.G. Wermeth (editor): *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press, San Diego, 1996, páginas 671-715. Exemplos são fosfatos, carbamatos, amino ácidos, ésteres, amidas, peptídeos, ureia e semelhante. No presente caso, profármacos adequados podem ser compostos de fórmula I em que um átomo de nitrogênio externo, por exemplo, um átomo no anel de nitrogênio secundário do anel R<sup>4</sup> ou um átomo de nitrogênio de um grupo amino primário ou secundário sendo um substituinte R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> e/ou R<sup>8</sup> (= pelo menos um de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> é NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, em que pelo menos um de R<sup>a</sup> e R<sup>b</sup> é H), forma uma ligação amida/peptídeo em que o referido átomo de nitrogênio é substituído por um grupo alquilcarbonila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, por exemplo, por acetila, propionila, n-propilcarbonila, isopropilcarbonila, n-butilcarbonila ou *terc*-butilcarbonila (pivaloil), por benzoila, ou por um grupo de amino ácido ligado via CO, por exemplo, glicina, alanina, serina, fenilalanina e semelhante ligados via CO. Profármacos adequados são adicionalmente alquilcarboniloxialquilcarbamatos, em que o referido átomo

de nitrogênio porta um grupo  $-C(=O)-O-CHR^X-O-C(=O)-R^Y$ , em que  $R^X$  e  $R^Y$  independentemente um do outro são alquila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Os referidos compostos carbamato são, por exemplo, descritos em J. Alexander, R. Cargill, S. R. Michelson, H. Schwam, J. Medicinal Chem. 1988, 31(2), 318-322. Os referidos grupos podem ser removidos sob condições metabólicas e resulta em compostos I em que o referido átomo de nitrogênio porta um átomo de hidrogênio. Também,  $R^8$ , se ligado a um átomo no anel de nitrogênio de  $R^4$ , pode ser escolhido de modo a ser hidrolisável sob condições metabólicas e assim para ser um dos grupos acima listados (isto é, um grupo alquilcarbonila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, um grupo de amino ácido ligado via CO ou um grupo  $-C(=O)-O-CHR^X-O-C(=O)-R^Y$ ).

[022] Os compostos de fórmula I podem também estar presentes na forma dos respectivos tautômeros. Tautômeros podem estar presentes em compostos I em que  $R^2$  ou  $R^3$  é OH e o referido substituinte estão ligados a um átomo de carbono que está em  $\alpha$ -posição a um átomo no anel de nitrogênio. Isso resulta, por exemplo, nas formulas tautoméricas a seguir:



[023] As frações orgânicas mencionadas nas definições acima das variáveis são – tal como o termo halogênio – termos coletivos para listagens individuais de membros de um grupo individual. O prefixo  $C_n$ - $C_m$  indica em cada caso os possíveis números de átomos de carbono no grupo.

[024] O termo halogênio denota em cada caso flúor, bromo, cloro ou iodo, em particular flúor, cloro ou bromo.

[025] Alquila  $C_1$ - $C_2$  é metila ou etila; alquila  $C_1$ - $C_3$  é adicionalmente n-propila ou isopropila.

[026] Alquila  $C_1$ - $C_4$  é um grupo alquila de cadeia retilínea ou ramificada tendo a partir de 1 a 4 átomos de carbono. Exemplos são metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, 2-butila (sec-butil), isobutila e *terc*-butila.

[027] Alquila  $C_1$ - $C_6$  é um grupo alquila de cadeia retilínea ou ramificada tendo a partir de 1 a 6 átomos de carbono. Exemplos incluem os resíduos mencionados acima para alquila  $C_1$ - $C_4$  e também pentila, 1-metilbutila, 2-metilbutila, 3-metilbutila, 2,2-dimetilpropila, 1-etylpropila, hexila, 1,1-dimetilpropila, 1,2-dimetilpropila, 1-metilpentila, 2-metilpentila, 3-metilpentila, 4-metilpentila, 1,1-dimetilbutila, 1,2-dimetilbutila, 1,3-dimetilbutila, 2,2-dimetilbutila, 2,3-dimetilbutila, 3,3-dimetilbutila, 1-etylbutila, 2-etylbutila, 1,1,2-trimetilpropila, 1,2,2-trimetilpropila, 1-etyl-1-metilpropila e 1-etyl-2-metilpropila.

[028] Haloalquila  $C_1$ - $C_2$  é um grupo alquila tendo 1 ou 2 átomos de carbono (como mencionado acima), onde pelo menos um dos átomos de hidrogênio, por exemplo, 1, 2, 3, 4 ou 5 átomos de hidrogênio nos referidos grupos é substituído por átomos de halogênio como mencionado acima, tal como clorometila, diclorometila, triclorometila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, bromometila, clorofluorometila, diclorofluorometila, clorodifluorometila, 1-cloroetila, 1-bromoetila, 1-fluoroetila, 2-cloroetila, 2-bromoetila, 2-fluoroetila, 2,2-difluoroetila, 2,2,2-trifluoroetila, 2-cloro-2-fluoroetila, 2-cloro-2,2-difluoroetila, 2,2-dicloro-2-fluoroetila, 2,2,2-tricloroetila ou pentafluoroetila.

[029] Haloalquila  $C_1$ - $C_4$  é um grupo alquila de cadeia retilínea ou ramificada tendo de 1 a 4 átomos de carbono (como mencionado acima), onde pelo menos um dos átomos de hidrogênio, por exemplo, 1, 2, 3, 4 ou 5 átomos de hidrogênio nos referidos grupos é substituído por átomos de halogênio como mencionado acima. Exemplos são, além dos relacionados acima para haloalquila  $C_1$ - $C_2$ , 1-cloropropila, 1-bromopropila, 1-fluoropropila, 2-cloropropila, 2-bromopropila, 2-fluoropropila, 3-cloropropila, 3-bromopropila, 3-fluoropropila, 1,1-dicloropropila, 1,1-difluoropropila, 2,2-dicloropropila, 2,2-difluoropropila, 2,3-dicloropropila, 2,3-difluoropropila, 1,3-dicloropropila, 1,3-difluoropropila, 3,3-dicloropropila, 3,3-difluoropropila, 1,1,2-tricloropropila, 1,1,2-trifluoropropila, 1,2,2-tricloropropila, 1,2,2-trifluoropropila, 1,2,3-tricloropropila, 1,2,3-trifluoropropila, 2,2,3-tricloropropila, 2,2,3-trifluoropropila, 3,3,3-tricloropropila, 3,3,3-trifluoropropila, 1,1,1-trifluoroprop-2-ila, 1-

clorobutila, 1-bromobutila, 1-fluorobutila, 2-clorobutila, 2-bromobutila, 2-fluorobutila, 3-clorobutila, 3-bromobutila, 3-fluorobutila, 4-clorobutila, 4-bromobutila, 4-fluorobutila, e semelhante.

[030] Haloalquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> é um grupo alquila de cadeia retilínea ou ramificada tendo de 1 a 6 átomos de carbono (como mencionado acima), onde pelo menos um dos átomos de hidrogênio nos referidos grupos é substituído por átomos de halogênio como mencionado acima. Exemplos são, além dos relacionados acima para haloalquila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cloropentila, bromopentila, fluoropentila, clorohexila, bromohexila, fluorohexila, e semelhante.

[031] Fluoroalquila C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> (= alquila C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> fluorada) é um grupo alquila tendo 1 ou 2 átomos de carbono (como mencionado acima), onde pelo menos um dos átomos de hidrogênio, por exemplo, 1, 2, 3, 4 ou 5 átomos de hidrogênio nos referidos grupos é substituído por átomos de flúor, tal como difluorometila, trifluorometila, 1-fluoroetila, (R)-1-fluoroetila, (S)-1-fluoroetila, 2-fluoroetila, 2,2-difluoroetila, 2,2,2-trifluoroetila, ou pentafluoroetila.

[032] Fluoroalquila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (= alquila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> fluorada) é um grupo alquila de cadeia retilínea ou ramificada tendo de 1 a 4 átomos de carbono (como mencionado acima), onde pelo menos um dos átomos de hidrogênio, por exemplo, 1, 2, 3, 4 ou 5 átomos de hidrogênio nos referidos grupos é substituído por átomos de flúor. Exemplos são, além dos relacionados acima para fluoroalquila C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, 1-fluoropropila, (R)-1-fluoropropila, (S)-1-fluoropropila, 2-fluoropropila, (R)-2-fluoropropila, (S)-2-fluoropropila, 3-fluoropropila, 1,1-difluoropropila, 2,2-difluoropropila, 1,2-difluoropropila, 2,3-difluoropropila, 1,3-difluoropropila, 3,3-difluoropropila, 1,1,2-trifluoropropila, 1,2,2-trifluoropropila, 1,2,3-trifluoropropila, 2,2,3-trifluoropropila, 3,3,3-trifluoropropila, 1,1,1-trifluoroprop-2-ila, 2-fluoro-1-metiletila, (R)-2-fluoro-1-metiletila, (S)-2-fluoro-1-metiletila, 2,2-difluoro-1-metiletila, (R)-2,2-difluoro-1-metiletila, (S)-2,2-difluoro-1-metiletila, 1,2-difluoro-1-metiletila, (R)-1,2-difluoro-1-metiletila, (S)-1,2-difluoro-1-metiletila, 2,2,2-trifluoro-1-metiletila, (R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletila, (S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletila, 2-fluoro-1-(fluorometil)etila, 1-(difluorometil)-2,2-difluoroetila, 1-(trifluorometil)-2,2,2-trifluoroetila, 1-(trifluorometil)-1,2,2,2-tetrafluoroetila, 1-fluorobutila, (R)-1-fluorobutila, (S)-1-fluorobutila, 2-fluorobutila, (R)-2-fluorobutila, (S)-2-fluorobutila, 3-fluorobutila, (R)-3-fluorobutila, (S)-3-fluorobutila, 4-fluorobutila, 1,1-difluorobutila, 2,2-difluorobutila, 3,3-difluorobutila, 4,4-difluorobutila, 4,4,4-trifluorobutila e semelhante.

[033] Fluoroalquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (= alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluorada) é um grupo alquila de cadeia retilínea ou ramificada tendo de 1 a 6 átomos de carbono (como mencionado acima), onde pelo menos um dos átomos de hidrogênio, por exemplo, 1, 2, 3, 4 ou 5 átomos de hidrogênio nos referidos grupos é substituído por átomos de flúor. Exemplos são, além dos relacionados acima para fluoroalquila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, 1-fluoropentila, (R)-1-fluoropentila, (S)-1-fluoropentila, 2-fluoropentila, (R)-2-fluoropentila, (S)-2-fluoropentila, 3-fluoropentila, (R)-3-fluoropentila, (S)-3-fluoropentila, 4-fluoropentila, (R)-4-fluoropentila, (S)-4-fluoropentila, 5-fluoropentila,

(R)-5-fluoropentila, (S)-5-fluoropentila, 1-fluorohexila, (R)-1-fluorohexila, (S)-1-fluorohexila, 2-fluorohexila, (R)-2-fluorohexila, (S)-2-fluorohexila, 3-fluorohexila, (R)-3-fluorohexila, (S)-3-fluorohexila, 4-fluorohexila, (R)-4-fluorohexila, (S)-4-fluorohexila, 5-fluorohexila, (R)-5-fluorohexila, (S)-5-fluorohexila, 65-fluorohexila, (R)-6-fluorohexila, (S)-6-fluorohexila, e semelhante.

[034] Alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> é um grupo alquila de cadeia retilínea ou ramificada tendo a partir de 1 a 4 átomos de carbono, que são ligados ao restante da molécula via um átomo de oxigênio. Exemplos incluem metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, 2-butóxi, isobutóxi e *terc*-butóxi.

[035] Alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> é um grupo alquila de cadeia retilínea ou ramificada tendo a partir de 1 a 6 átomos de carbono, que são ligados ao restante da molécula via um átomo de oxigênio. Exemplos incluem, além dos relacionados acima para alcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, pentilóxi, 1-metilbutóxi, 2-metilbutóxi, 3-metilbutóxi, 2,2-dimetilpropóxi, 1-etylpropóxi, hexilóxi, 1,1-dimetilpropóxi, 1,2-dimetilpropóxi, 1-metilpentilóxi, 2-metilpentilóxi, 3-metilpentilóxi, 4-metilpentilóxi, 1,1-dimetilbutilóxi, 1,2-dimetilbutilóxi, 1,3-dimetilbutilóxi, 2,2-dimetilbutilóxi, 2,3-dimetilbutilóxi, 3,3-dimetilbutilóxi, 1-etylbutilóxi, 2-etylbutilóxi, 1,1,2-trimetilpropóxi, 1,2,2-trimetilpropóxi, 1-etyl-1-metilpropóxi e 1-etyl-2-metilpropóxi.

[036] Alcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> halogenado (que é também denominado haloalcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), em particular alcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluorado (também denominado fluoroalcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) é um grupo alcóxi de cadeia retilínea ou ramificada tendo a partir de 1 a 6, em particular 1 a 4 átomos de carbono (= alcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> fluorado), em que pelo menos um, por exemplo, 1, 2, 3, 4 ou todos os átomos de hidrogênio é substituído por um átomo de halogênio, em particular átomos de flúor tal como em fluorometóxi, difluorometóxi, trifluorometóxi, (R)-1-fluoroetóxi, (S)-1-fluoroetóxi, 2-fluoroetóxi, 1,1-difluoroetóxi, 2,2-difluoroetóxi, 2,2,2-trifluoroetóxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetóxi, (R)-1-fluoropropóxi, (S)-1-fluoropropóxi, (R)-2-fluoropropóxi, (S)-2-fluoropropóxi, 3-fluoropropóxi, 1,1-difluoropropóxi, 2,2-difluoropropóxi, 3,3-difluoropropóxi, 3,3,3-trifluoropropóxi, (R)-2-fluoro-1-metiletóxi, (S)-2-fluoro-1-metiletóxi, (R)-2,2-difluoro-1-metiletóxi, (S)-2,2-difluoro-1-metiletóxi, (R)-1,2-difluoro-1-metiletóxi, (S)-1,2-difluoro-1-metiletóxi, (R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletóxi, (S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletóxi, 2-fluoro-1-(fluorometil)etóxi, 1-(difluorometil)-2,2-difluoroetóxi, (R)-1-fluorobutóxi, (S)-1-fluorobutóxi, 2-fluorobutóxi, 3-fluorobutóxi, 4-fluorobutóxi, 1,1-difluorobutóxi, 2,2-difluorobutóxi, 3,3-difluorobutóxi, 4,4-difluorobutóxi, 4,4,4-trifluorobutóxi, e semelhante.

[037] Alquilcarbonila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> é um grupo alquila de cadeia retilínea ou ramificada tendo a partir de 1 a 4 átomos de carbono), que é ligado ao restante da molécula via um grupo carbonila (CO), tal como em acetila, propionila, isopropilcarbonila, butilcarbonila, sec-butilcarbonila, isobutilcarbonila, e *terc*-butilcarbonila.

[038] Alquilcarbonila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> é um grupo alquila de cadeia retilínea ou ramificada ten-

do a partir de 1 a 6 átomos de carbono, que são ligados ao restante da molécula via um grupo carbonila (CO). Exemplos incluem, além dos relacionados acima para alquilcarbonila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, pentilcarbonila, hexilcarbonila e os isômeros constitucionais dos mesmos.

[039] Haloalquilcarbonila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> é um grupo haloalquila de cadeia retilínea ou ramificada tendo a partir de 1 a 4 átomos de carbono como definido acima, que são ligados ao restante da molécula via um grupo carbonila (CO)

[040] Haloalquilcarbonila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> é um grupo haloalquila de cadeia retilínea ou ramificada tendo a partir de 1 a 6 átomos de carbono como definido acima, que são ligados ao restante da molécula via um grupo carbonila (CO)

[041] Fluoroalquilcarbonila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> é um grupo fluoroalquila de cadeia retilínea ou ramificada tendo a partir de 1 a 4 átomos de carbono como definido acima, que são ligados ao restante da molécula via um grupo carbonila (CO)

[042] Fluoroalquilcarbonila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> é um grupo fluoroalquila de cadeia retilínea ou ramificada tendo a partir de 1 a 6 átomos de carbono como definido acima, que são ligados ao restante da molécula via um grupo carbonila (CO)

[043] Alcóxicarbonila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> é um grupo alcóxi de cadeia retilínea ou ramificada tendo a partir de 1 a 6, especialmente 1 a 4 átomos de carbono (= alcóxicarbonila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), em particular 1 a 3 átomos de carbono (= alcóxicarbonila-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), que é ligado ao restante da molécula via um grupo carbonila (CO), tal como em metóxicarbonila, etóxicarbonila, propilóxicarbonila, e isopropilóxicarbonila.

[044] Haloalcóxicarbonila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> é um grupo haloalcóxi de cadeia retilínea ou ramificada tendo a partir de 1 a 6, especialmente 1 a 4 átomos de carbono (= haloalcóxicarbonila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), em particular 1 a 3 átomos de carbono (= haloalcóxicarbonila-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) como definido acima, que é ligado ao restante da molécula via um grupo carbonila (CO).

[045] Fluoroalcóxicarbonila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> é um grupo fluoroalcóxi de cadeia retilínea ou ramificada tendo a partir de 1 a 6, especialmente 1 a 4 átomos de carbono (= fluoroalcóxi-carbonila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), em particular 1 a 3 átomos de carbono (= fluoroalcóxicarbonila C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) como definido acima, que é ligado ao restante da molécula via um grupo carbonila (CO).

[046] Cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>- é um radical cicloalifático tendo a partir de 3 a 6 átomos de C, tal como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e ciclohexila. Cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> é um radical cicloalifático tendo a partir de 3 a 4 átomos de C, tal como ciclopropila e ciclobutila.

[047] Cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> é um radical cicloalifático tendo a partir de 3 a 7 átomos de C, tal como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila e cicloheptila.

[048] Halocicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>- é um radical cicloalifático tendo a partir de 3 a 6 átomos de C, tal como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e ciclohexila, em que pelo menos um, por exemplo, 1, 2, 3, 4 ou todos os átomos de hidrogênio é substituído por um átomo de halogênio, preferivelmente por átomos de flúor tal como em 1-fluorociclopropila, 2-

fluorociclopropila, (S)- e (R)-2,2-difluorociclopropila, 1,2-difluorociclopropila, 2,3-difluorociclopropila, pentafluorociclopropila, 1-fluorociclobutila, 2-fluorociclobutila, 3-fluorociclobutila, 2,2-difluorociclobutila, 3,3-difluorociclobutila, 1,2-difluorociclobutila, 1,3-difluorociclobutila, 2,3-difluorociclobutila, 2,4-difluorociclobutila, ou 1,2,2-trifluorociclobutila.

[049] Halocicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>- é um radical cicloalifático tendo a partir de 3 a 7 átomos de C, tal como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila e cicloheptila, em que pelo menos um, por exemplo, 1, 2, 3, 4 ou todos os átomos de hidrogênio é substituído por um átomo de halogênio, preferivelmente por átomos de flúor. Exemplos incluem, além dos relacionados acima para fluorocicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, 1-fluorocicloheptila, 2-fluorocicloheptila, 3-fluorocicloheptila, 4-fluorocicloheptila, 1,2-difluorocicloheptila, 1,3-difluorocicloheptila, 1,4-difluorocicloheptila, 2,2-difluorocicloheptila, 2,3-difluorocicloheptila, 2,4-difluorocicloheptila, 2,5-difluorocicloheptila, 2,6-difluorocicloheptila, 2,7-difluorocicloheptila, 3,3-difluorocicloheptila, 3,4-difluorocicloheptila, 3,5-difluorocicloheptila, 3,6-difluorocicloheptila, 4,4-difluorocicloheptila, 4,5-difluorocicloheptila, e semelhante.

[050] Alquenila C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>- é um radical hidrocarboneto unicamente insaturado tendo 2, 3 ou 4 átomos de C e uma ligação dupla C-C, por exemplo, vinila, alila (2-propen-1-ila), 1-propen-1-ila, 2-propen-2-ila, buten-1-ila, buten-2-ila, buten-3-ila, metalila (2-metilprop-2-en-1-ila) e semelhante.

[051] Haloalquenila C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> é um radical hidrocarboneto unicamente insaturado tendo 2, 3 ou 4 átomos de C, em que pelo menos um, por exemplo, 1, 2, 3, 4 ou todos os átomos de hidrogênio é substituído por átomos de halogênio, preferivelmente por átomos de flúor tal como em 1-fluorovinila, 2-fluorovinila, 2,2-fluorovinila, 3,3,3-fluoropropenila, 1,1-difluoro-2-propenila, 1-fluoro-2-propenila e semelhante.

[052] Exemplos para radicais heteroaromáticos N- ou C- ligados de 5- ou 6- membros compreendendo um átomo de nitrogênio e opcionalmente 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais independentemente selecionados a partir de O, S e N como membros de anel são pirrol-1-ila, pirrol-2-ila, pirrol-3-ila, pirazol-1-ila, pirazol-3-ila, pirazol-4-ila, pirazol-5-ila, imidazol-1-ila, imidazol-2-ila, imidazol-4-ila, imidazol-5-ila, oxazol-2-ila, oxazol-4-ila, oxazol-5-ila, isoxazol-3-ila, isoxazol-4-ila, isoxazol-5-ila, tiazol-2-ila, tiazol-4-ila, tiazol-5-ila, isotiazol-3-ila, isotiazol-4-ila, isotiazol-5-ila, [1,2,3]-1H-triazol-1-ila, [1,2,3]-1H-triazol-4-ila, [1,2,3]-1H-triazol-5-ila, [1,2,3]-2H-triazol-2-ila, [1,2,3]-2H-triazol-4-ila, [1,2,3]-2H-triazol-5-ila, [1,2,4]-1H-triazol-1-ila, [1,2,4]-1H-triazol-3-ila, [1,2,4]-1H-triazol-5-ila, [1,2,4]-4H-triazol-3-ila, [1,2,4]-4H-triazol-4-ila, oxadiazolila, tiadiazolila, [1,2,3,4]-1H-tetrazol-1-ila, [1,2,3,4]-1H-tetrazol-5-ila, [1,2,3,4]-2H-tetrazol-2-ila, [1,2,3,4]-2H-tetrazol-5-ila, piridin-2-ila, piridin-3-ila, piridin-4-ila, piridazin-3-ila, piridazin-4-ila, pirimidin-2-ila, pirimidin-4-ila, pirimidin-5-ila, pirazin-2-ila e triazin-2-ila.

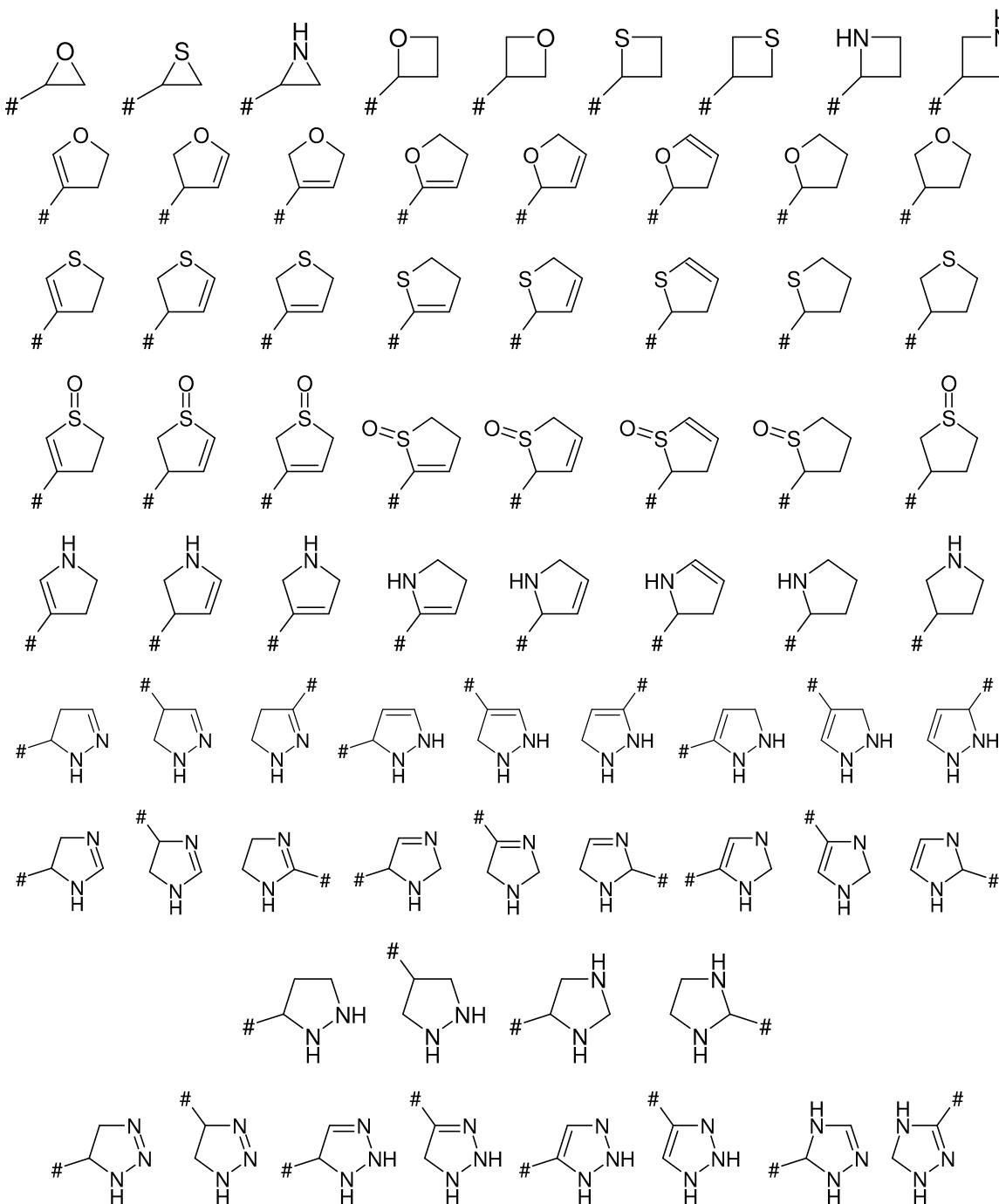
[053] Exemplos de radicais heteroaromáticos N- ou C- ligados de 5- ou 6- membros compreendendo 1, 2 ou 3 heteroátomos independentemente selecionados a partir de O, S e N como membros de anel são furan-2-ila, furan-3-ila, tien-2-ila, tien-3-ila, pirrol-1-ila, pirrol-2-ila, pirrol-3-ila, pirazol-1-ila, pirazol-3-ila, pirazol-4-ila, pirazol-5-ila, imidazol-1-ila, imidazol-2-ila, imidazol-4-ila, imidazol-5-ila, oxazol-2-ila, oxazol-4-ila, oxazol-5-ila, isoxazol-3-ila, isoxazol-4-ila, isoxazol-5-ila, tiazol-2-ila, tiazol-4-ila, tiazol-5-ila, isotiazol-3-ila, isotiazol-4-ila, isotiazol-5-ila, [1,2,3]-1H-triazol-1-ila, [1,2,3]-1H-triazol-4-ila, [1,2,3]-1H-triazol-5-ila, [1,2,3]-2H-triazol-2-ila, [1,2,3]-2H-triazol-4-ila, [1,2,3]-2H-triazol-5-ila, [1,2,4]-1H-triazol-1-ila, [1,2,4]-1H-triazol-3-ila, [1,2,4]-1H-triazol-5-ila, [1,2,4]-4H-triazol-3-ila, [1,2,4]-4H-triazol-4-ila, oxadiazolila, tiadiazolila, [1,2,3,4]-1H-tetrazol-1-ila, [1,2,3,4]-1H-tetrazol-5-ila, [1,2,3,4]-2H-tetrazol-2-ila, [1,2,3,4]-2H-tetrazol-5-ila, piridin-2-ila, piridin-3-ila, piridin-4-ila, piridazin-3-ila, piridazin-4-ila, pirimidin-2-ila, pirimidin-4-ila, pirimidin-5-ila, pirazin-2-ila e triazin-2-ila.

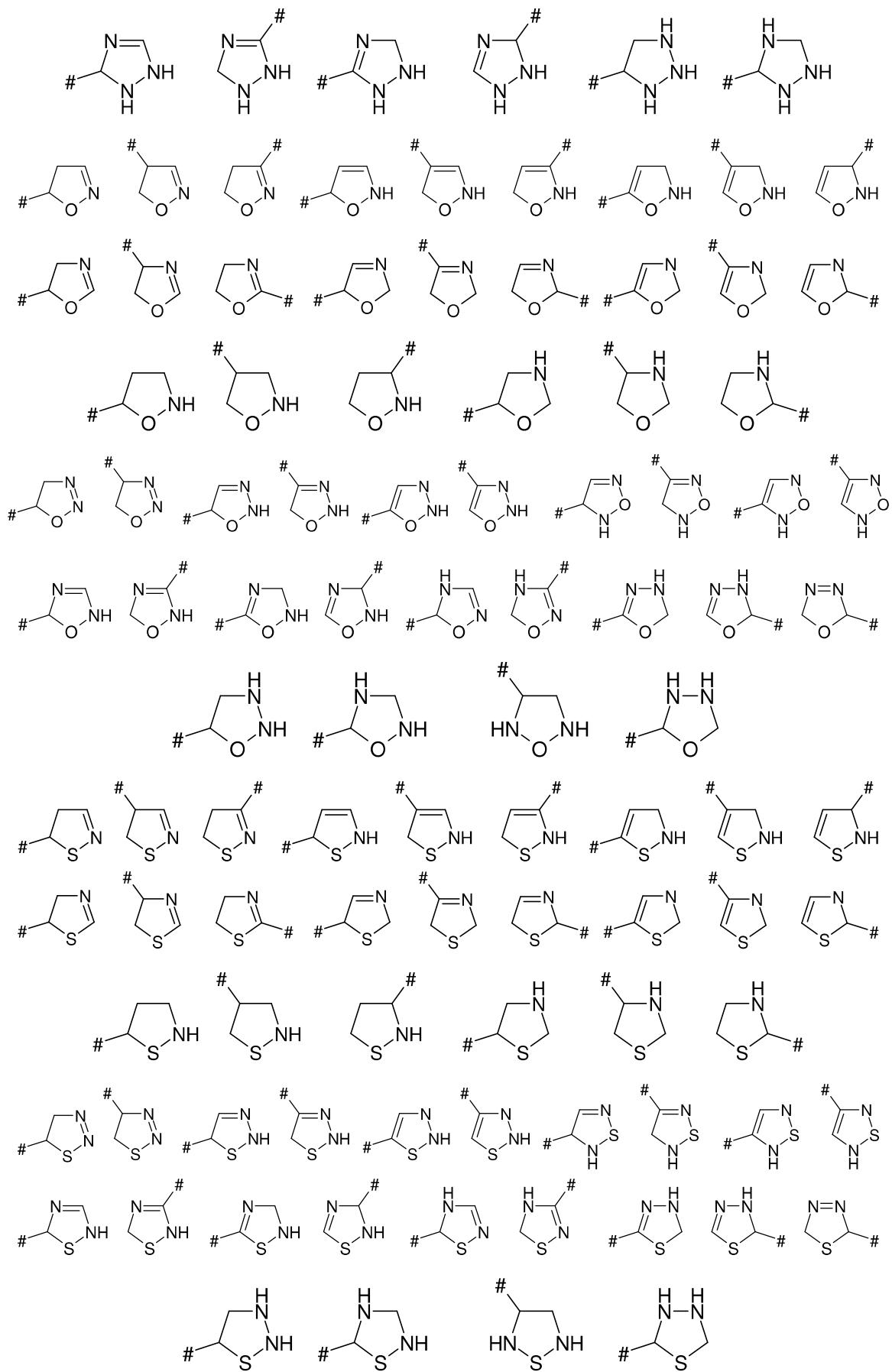
[054] Exemplos para anel N-heterocíclico aromático ou não aromático saturado ou não saturado de 3-, 4-, 5-, 6- ou 7- membros N-ligado, que pode conter 1 heteroátomo adicional ou grupo contendo heteroátomo selecionado a partir do grupo que consiste de O, S, SO, SO<sub>2</sub> e N como um membro de anel (assim como anéis formados por R<sup>a</sup> e R<sup>b</sup> junto com o átomo de nitrogênio ao qual os mesmos são ligados), são aziridin-1-ila, azetidin-1-ila, pирrolидин-1-ila, pirazolidin-1-ila, imidazolidin-1-ila, oxazolidin-3-ila, isoxazolidin-2-ila, tiazolidin-3-ila, isotiazolidin-1-ila, [1,2,3]-triazolidin-1-ila, [1,2,3]-triazolidin-2-ila, [1,2,4]-triazolidin-1-ila, [1,2,4]-triazolidin-4-ila, piperidin-1-ila, piperazin-1-ila, morfolin-4-ila, tiomorpholin-1-ila, 1-oxohiomorpholin-1-ila, 1,1-dioxotiomorpholin-1-ila, azepan-1-ila, azirin-1-ila, azetin-1-ila, pirrolin-1-ila, pirazolin-1-ila, imidazolin-1-ila, oxazolin-3-ila, isoxazolin-2-ila, tiazolin-3-ila, isotiazolin-1-ila, 1,2-diidropiridin-1-ila, 1,2,3,4-tetraidropiridin-1-ila, 1,2,5,6-tetraidropiridin-1-ila, 1,2-diidropiridazin, 1,6-diidropiridazin, 1,2,3,4-tetraidropiridazin-1-ila, 1,2,5,6-tetraidropiridazin-1-ila, 1,2-diidropirimidin, 1,6-diidropirimidin, 1,2,3,4-tetraidropirimidin-1-ila, 1,2,5,6-tetraidropirimidin-1-ila, 1,2-diidropirazin-1-ila, 1,2,3,4-tetraidropirazin-1-ila, 1,2,5,6-tetraidropirazin-1-ila, pirrol-1-ila, pirazol-1-ila, imidazol-1-ila, [1,2,3]-1H-triazol-1-ila, [1,2,3]-2H-triazol-2-ila, [1,2,4]-1H-triazol-1-ila e [1,2,4]-4H-triazol-4-ila.

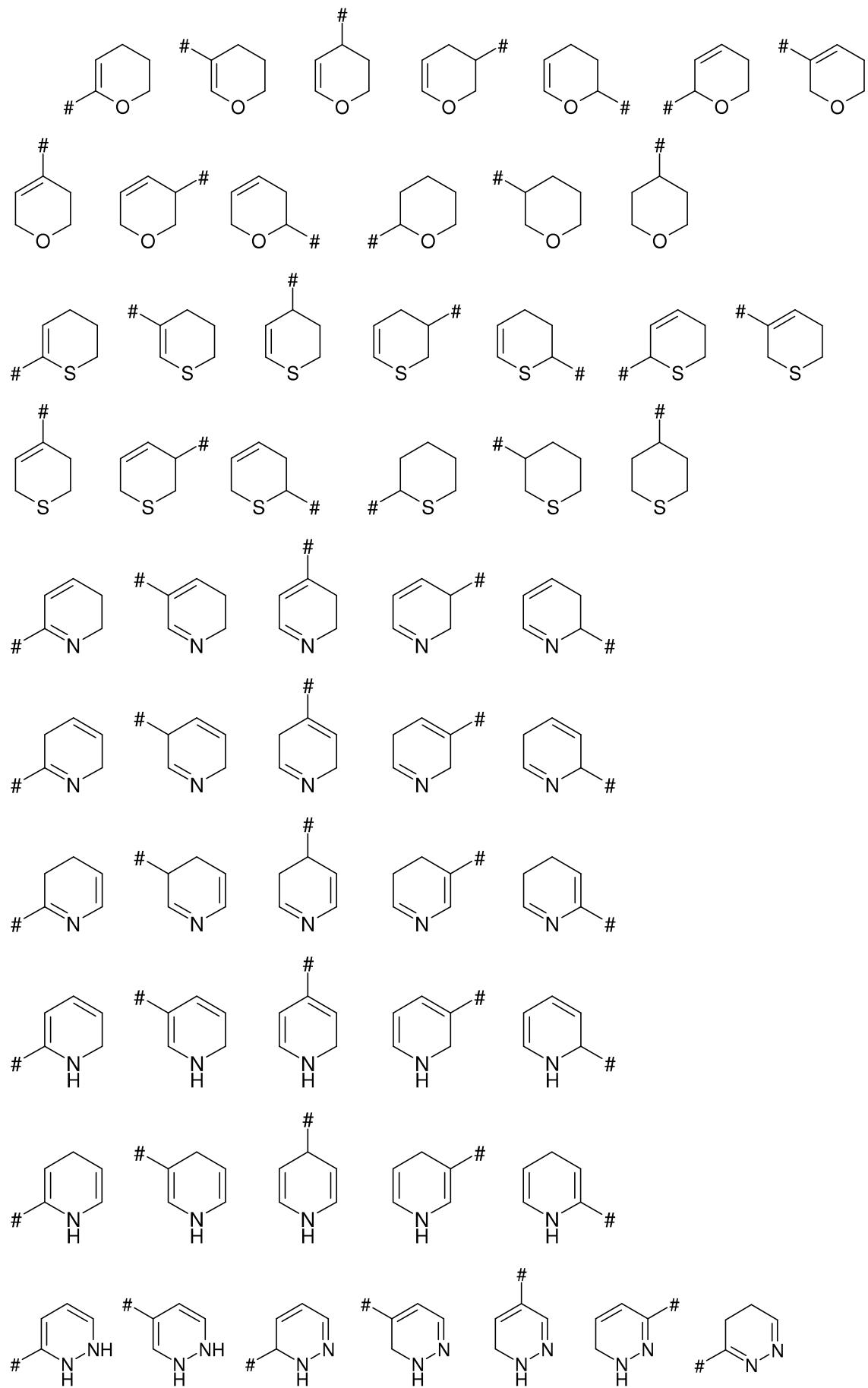
[055] Exemplos para anel heterocíclico de 3-, 4-, 5-, 6- ou 7- membros monocíclico saturado ou parcialmente não saturado C-ligado contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos ou grupos contendo heteroátomo selecionados a partir de O, N, S, NO, SO e SO<sub>2</sub> como membros de anel (isto é, para os anéis R<sup>4</sup>) são C-ligado oxiranila, tiiranila, aziridinila, oxetanila, azetidinila, diidofuranila, tetraidofuranila, diidrotienila, tetraidrotienila, diidrotienil-1-óxido, tetraidrotienil-1-óxido, pirrolinila, pirrolidinila, pirazolinila, pirazolidinila, imidazolinila, imidazolidinila, triazolinila, triazolidinila, oxazolinila, oxazolidinila, isoxazolinila isoxazolidinila, oxadiazolinila, oxadiazolidinila, tiazolinila, tiazolidinila, isotiazolinila, isotiazolidinila, tiadiazolinila, tiadiazolidinila, diidropiranila, tetraidropiranila, diidropipiranila, tetraidropipiranila, diidropiridinila, tetra-

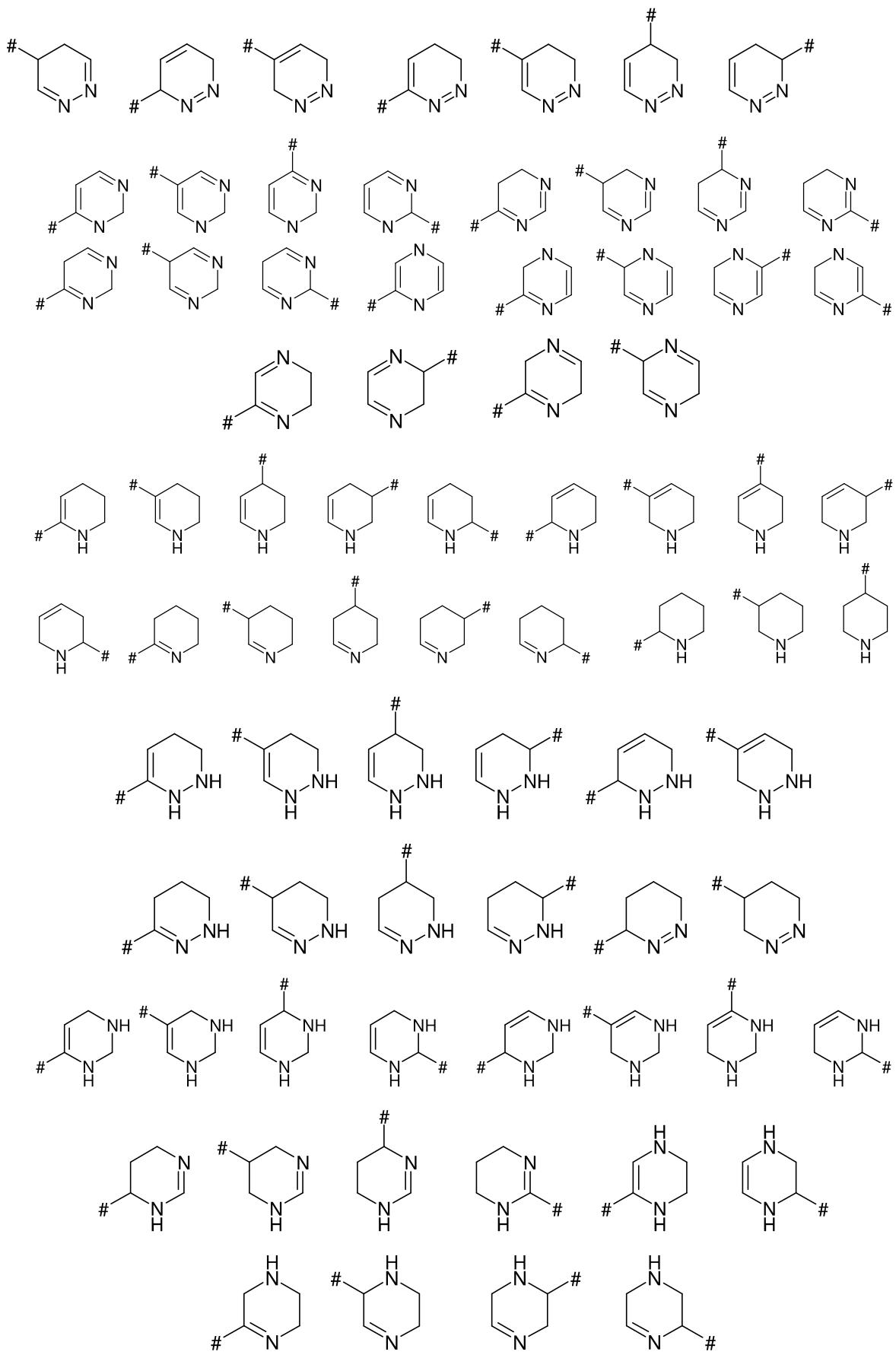
dropiridinila, piperidinila, diidropiridazinila, tetraidropiridazinila, hexaidropiridazinila, diidropirimidinila, tetraidropirimidinila, hexaidropirimidinila, diidropirazinila, tetraidropirazinila, pipazinila, diidro-[1,4]-oxazinila, morfolinila, diidro-[1,4]-tiazinila, tiomorfolinila, tiomorfolinil-1-óxido, tiomorfolinil-1-dioxide, diidroazepinila, tetraidroazepinila, azepanila, diidrodiazepinila, tetraidrodiazepinila, diazepanila e semelhante.

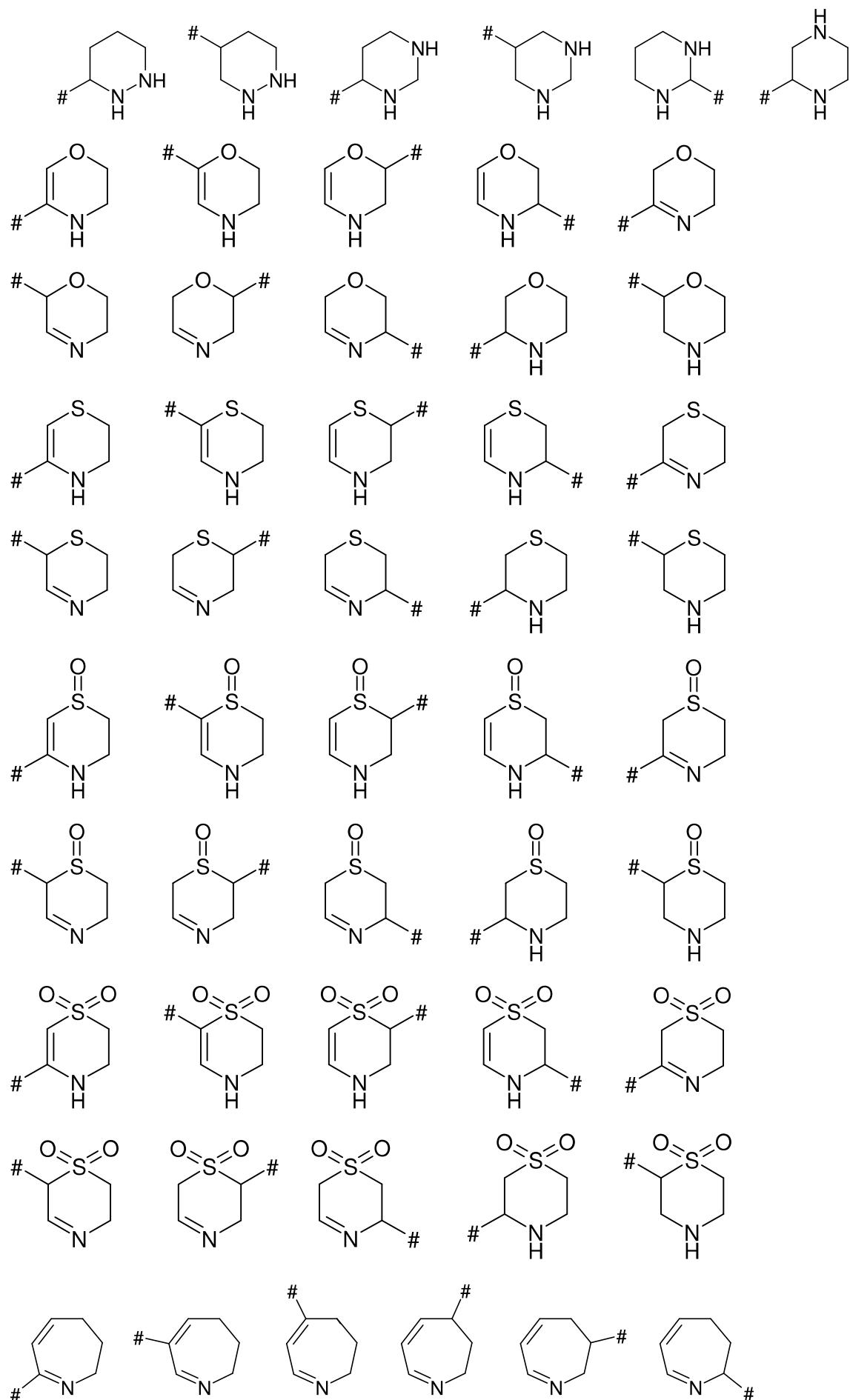
[056] Mais precisamente, exemplos para o anel heterocíclico de 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-membros monocíclico saturado ou parcialmente não saturado C-ligado contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos ou grupos contendo heteroátomo selecionados a partir de O, N, S, NO, SO e SO<sub>2</sub> como membros de anel (isto é, para os anéis R<sup>4</sup>) compreendem as estruturas a seguir:

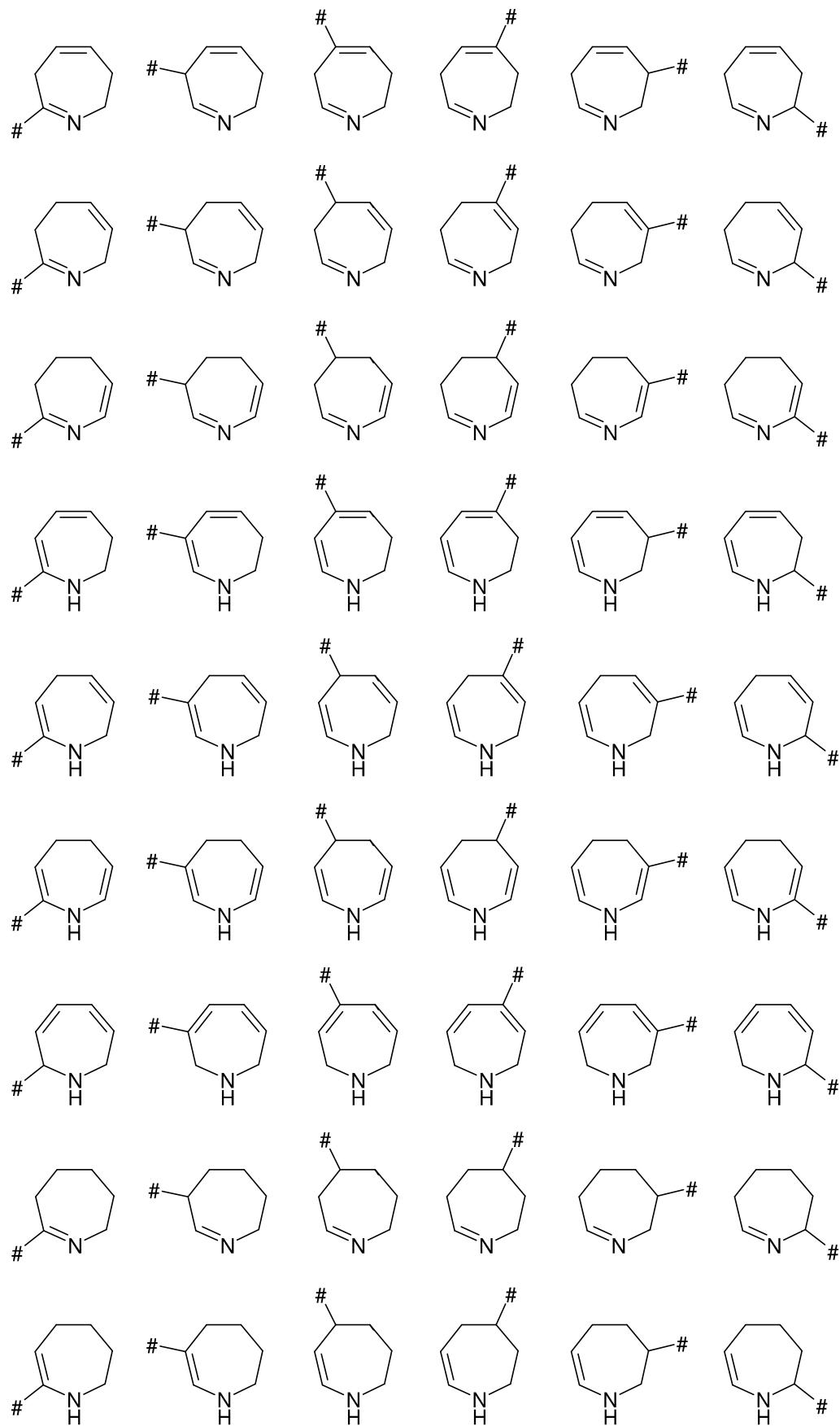


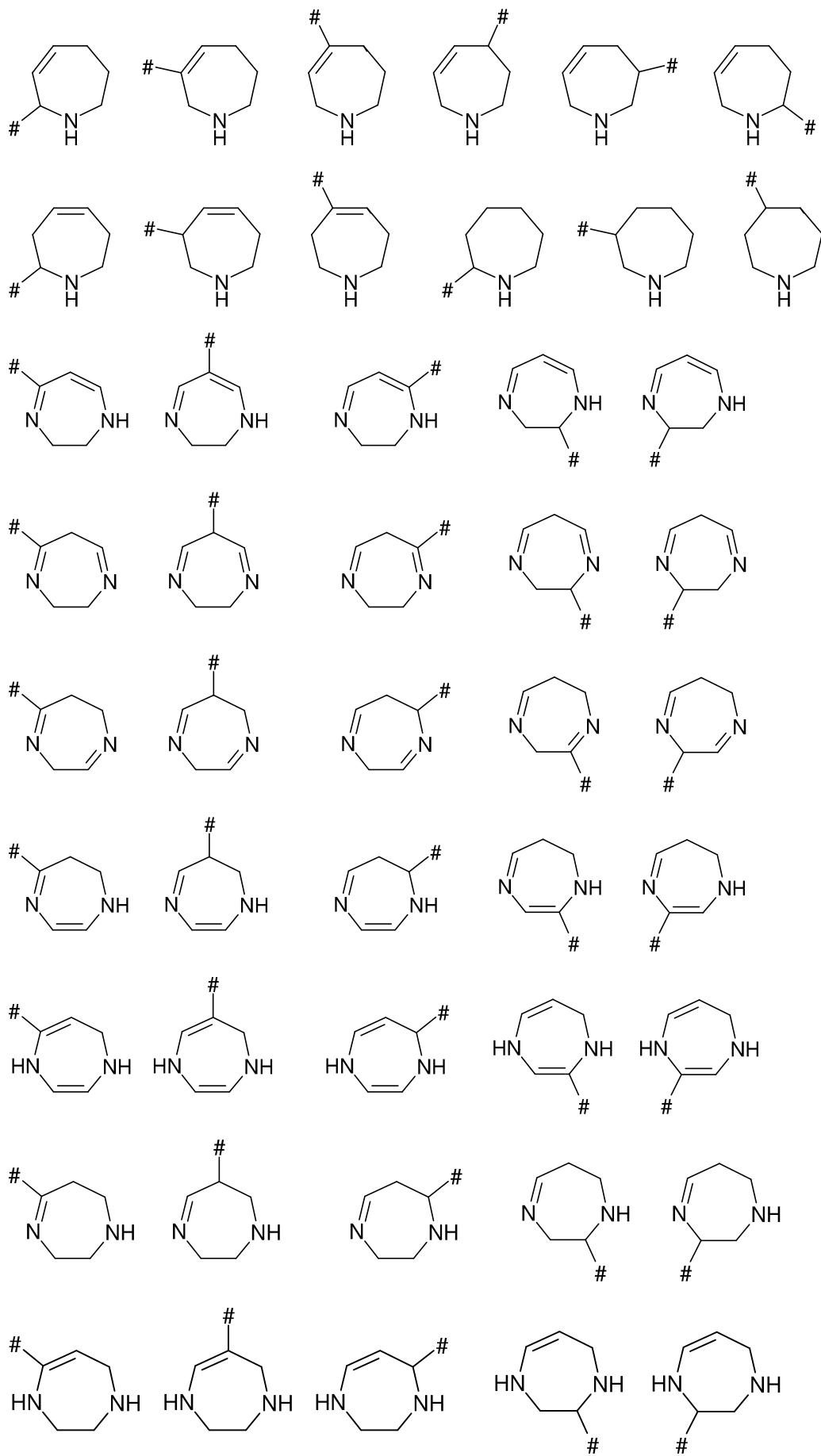


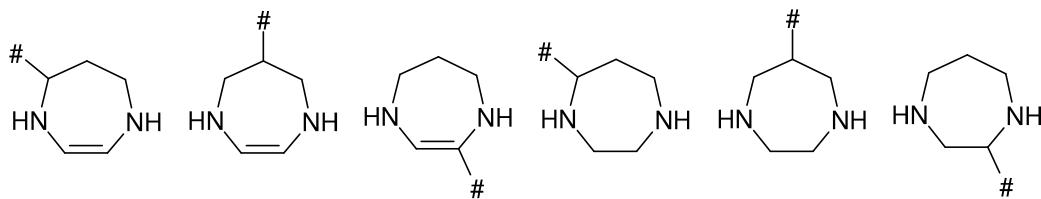












onde # é o ponto de fixação ao restante da molécula.

[057] As observações realizadas acima e a seguir com relação aos aspectos preferidos da presente invenção, por exemplo, aos significados preferidos das variáveis  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$ ,  $Y^4$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^{A1}$ ,  $R^{A2}$ ,  $R^B$  dos compostos I, para os compostos I preferidos e às modalidades preferidas do método ou o uso de acordo com a presente invenção, se aplica em cada caso isoladamente ou em particular às combinações dos mesmos.

[058] Em uma modalidade da presente invenção um de  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  e  $Y^4$  é  $CR^4$  se nenhum de  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$  e  $X^6$  é  $CR^4$ .

[059] Em outra modalidade da presente invenção um de  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  e  $Y^4$  é  $C-CF_3$  se nenhum de  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$  e  $X^6$  é  $CR^4$ .

[060] Em uma modalidade preferida da presente invenção, qualquer um de  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$  e  $X^6$  é  $CR^4$  e nenhum de  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  e  $Y^4$  é  $CR^4$ , ou um de  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  e  $Y^4$  é  $CR^4$  e nenhum de  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$  e  $X^6$  é  $CR^4$ . Em outras palavras, ou o sistema de anel condensado (com  $X^1-X^6$  como membros de anel) porta um grupo  $R^4$  ou o anel com  $Y^1-Y^4$  como membros de anel porta um grupo  $R^4$ .

[061] Em uma modalidade preferida alternativa da presente invenção, um de  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  e  $Y^4$  é  $C-CF_3$  e nenhum de  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$  e  $X^6$  é  $CR^4$ .

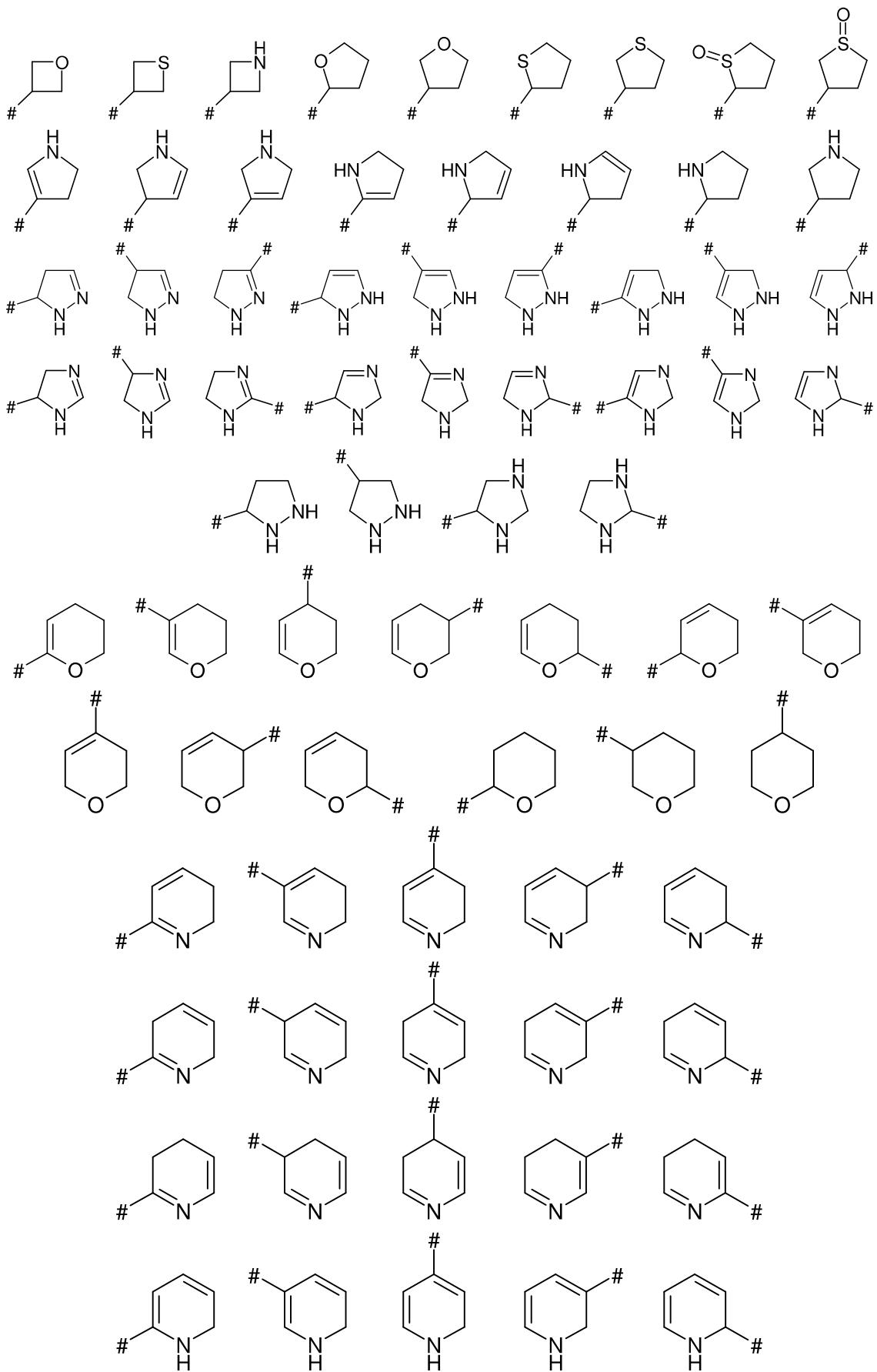
[062] Se o sistema de anel condensado (com  $X^1-X^6$  como membros de anel) porta um grupo  $R^4$ , o referido é preferivelmente ligado na posição de  $X^4$  ou  $X^5$ .

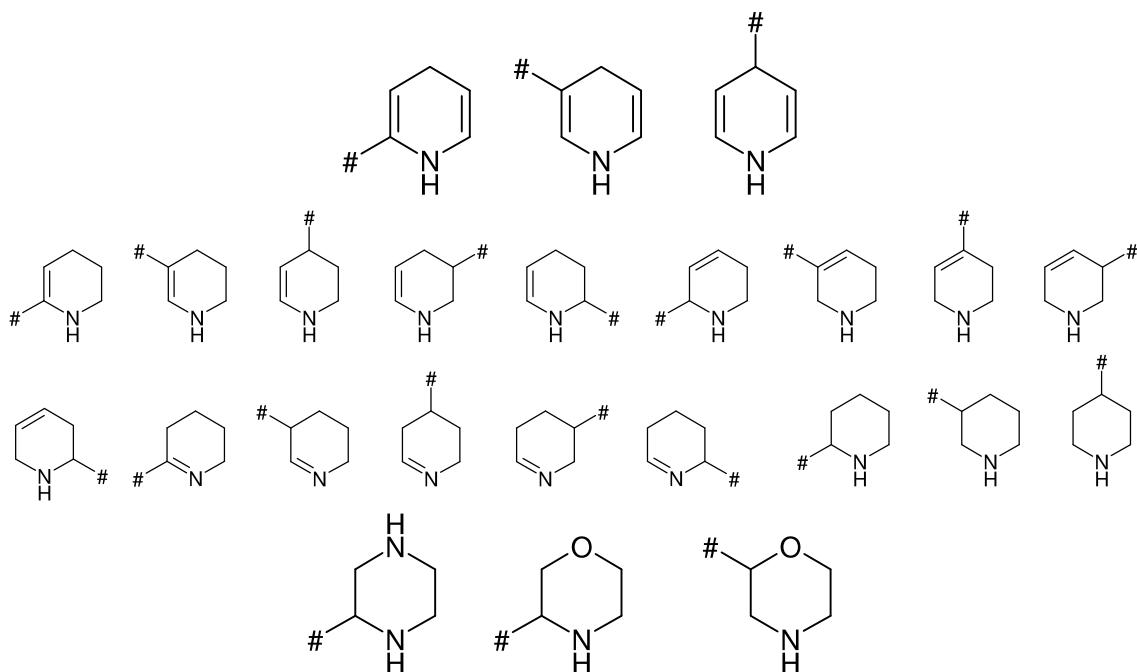
[063] Se o anel com  $Y^1-Y^4$  como membros de anel porta um grupo  $R^4$ , o referido é preferivelmente ligado na posição de  $Y^4$ .

[064]  $R^4$  é preferivelmente selecionado a partir de um anel heterocíclico de 4-, 5-, ou 6- membros monocíclico saturado ou parcialmente não saturado C-ligado contendo 1 ou 2 ou 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N, S e SO, como membros de anel, onde o anel heterocíclico opcionalmente porta 1, 2 ou 3 substituintes  $R^8$ .

[065] Mais preferivelmente,  $R^4$  é selecionado a partir de oxetanila C-ligada, tietanila, azetidinila, tetraidrofuranila, tetraidrotienila, tetraidrotienil-1-óxido, pirrolidinila, pirrolinila, piperazolidinila, pirazolinila, imidazolidinila, imidazolinila, tetraidropiranila, diidropiranila, piperidinila, tetraidropiridinila, diidropiridinila, piperazinila e morfolinila, onde o anel heterocíclico opcionalmente porta 1, 2 ou 3 substituintes  $R^8$ .

[066] Preferivelmente, as referidas estruturas cíclicas têm as fórmulas a seguir:

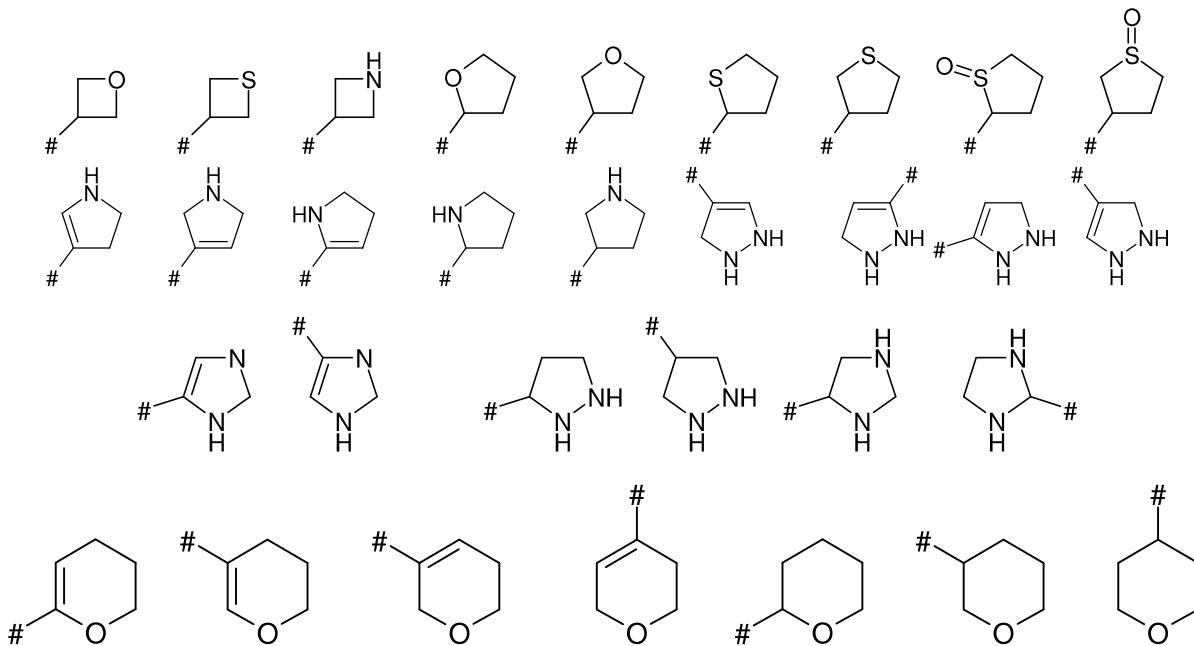


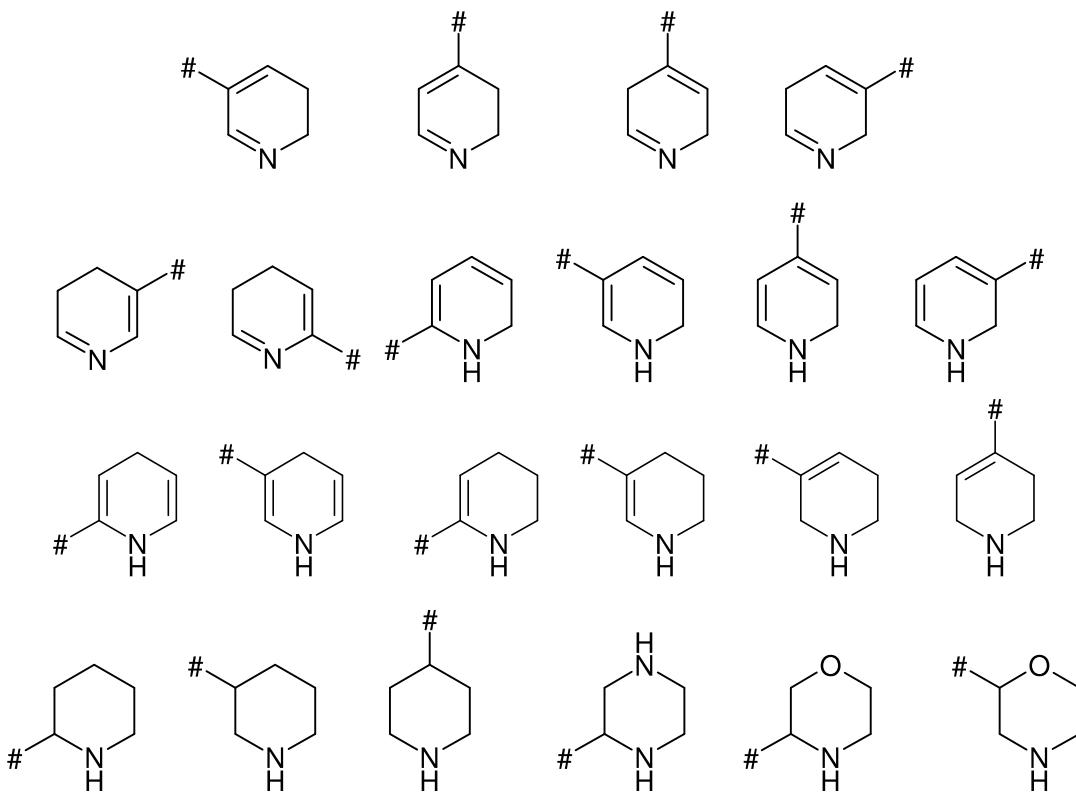


onde as estruturas cíclicas acima opcionalmente portam 1, 2 ou 3 substituintes  $R^8$ , onde  $R^8$  pode ser ligado a um átomo de carbono no anel ou a um átomo de nitrogênio no anel, e onde '#' é o ponto de fixação ao restante da molécula.

[067] Dentre os anéis parcialmente saturados acima preferência é dada aos tendo uma ou mais ligações C=C e onde um átomo de carbono da referida ligação dupla C=C forma o ponto de fixação ao restante da molécula.

[068] Assim, ainda mais preferivelmente  $R^4$  é selecionado a partir das estruturas a seguir:

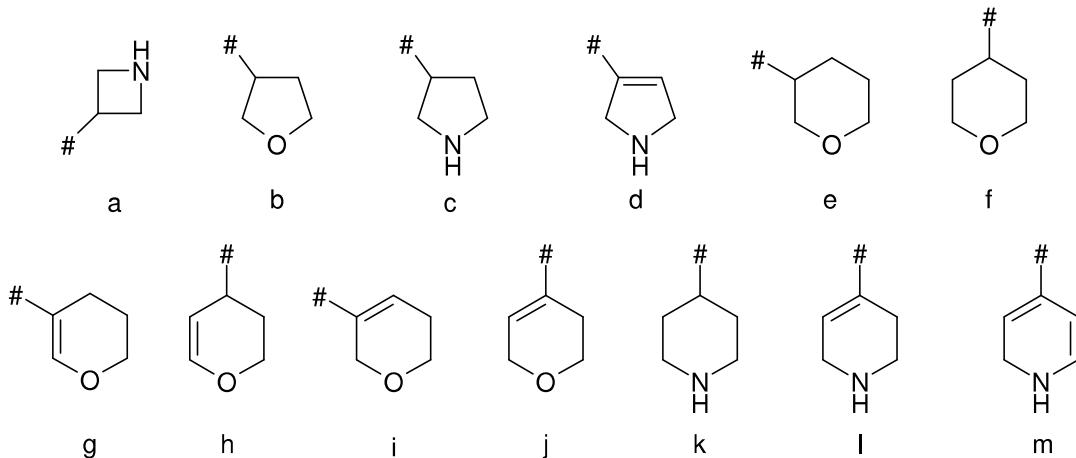




onde as estruturas cíclicas acima opcionalmente portam 1, 2 ou 3 substituintes  $R^8$ , onde  $R^8$  pode ser ligado a um átomo de carbono no anel ou a um átomo de nitrogênio no anel, e onde # é o ponto de fixação ao restante da molécula.

[069] Particularmente preferivelmente,  $R^4$  é selecionado a partir de azetidin-3-ila, tetraidrofuran-3-ila, pirrolidin-3-ila, pirrolin-3-ila, tetraidropiran-4-ila, tetraidropiran-3-ila, diidropiran-4-ila, diidropiran-3-ila, piperidin-4-ila, 1,2,5,6-tetraidropiridin-4-ila e 1,2-diidropiridin-4-ila, onde o anel heterocíclico opcionalmente porta 1, 2 ou 3 substituintes  $R^8$ .

[070] Preferivelmente, as referidas estruturas cíclicas têm as fórmulas a seguir:



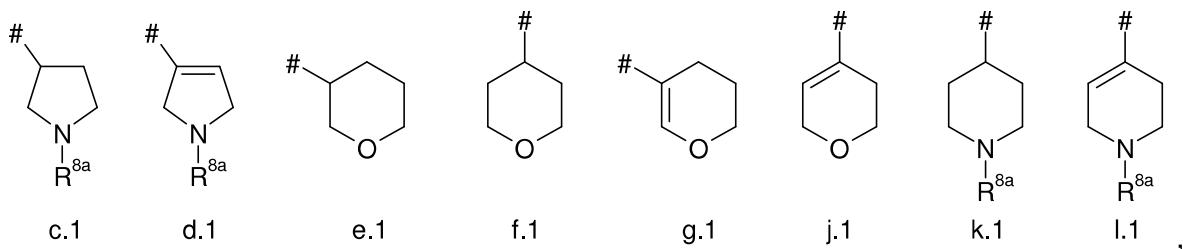
onde as estruturas cíclicas acima opcionalmente portam 1, 2 ou 3 substituintes  $R^8$ , onde  $R^8$  pode ser ligado a um átomo de carbono no anel ou a um átomo de nitrogênio no anel, e onde # é o ponto de fixação ao restante da molécula.

[071] Entre as referidas, mais preferência é dada ás estruturas c, d, e, f, g, j, k e l.

[072]  $R^8$  é preferivelmente selecionado a partir de alquila  $C_1-C_6$ , haloalquila  $C_1-C_6$ , cicloalquila- $C_3-C_7$ , halocicloalquila- $C_3-C_7$ , alquenila- $C_2-C_4$ , haloalquenila- $C_2-C_4$ , alcóxi- $C_1-C_6$ , haloalcóxi- $C_1-C_6$ , formila, alquilcarbonila- $C_1-C_6$ , haloalquilcarbonila- $C_1-C_6$ , alcóxicarbonila- $C_1-C_6$ , haloalcóxicarbonila- $C_1-C_6$  e benzila e é mais preferivelmente alquila  $C_1-C_6$ , haloalquila- $C_1-C_6$  ou alcóxicarbonila- $C_1-C_6$ . Ainda mais preferivelmente,  $R^8$  é alquila- $C_1-C_4$ , haloalquila- $C_1-C_4$ , especialmente alquila- $C_1-C_4$  fluorada, ou *terc*-butóxicarbonila, e é em particular alquila  $C_1-C_2$ , haloalquila  $C_1-C_2$ , especialmente alquila  $C_1-C_2$  fluorada, ou *terc*-butóxicarbonila.

[073] Preferivelmente,  $R^8$  é N-ligado; isto é, o mesmo é ligado a um átomo de nitrogênio no anel.

[074] Especificamente,  $R^4$  é selecionado a partir das estruturas a seguir:



onde

$R^{8a}$  é hidrogênio ou tem um dos significados gerais ou, em particular, um dos significados preferidos dados acima para  $R^8$ ; e

# é o ponto de fixação ao restante da molécula.

[075] Preferivelmente, no máximo um de  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$  e  $X^6$  é N. Se um de  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$  e  $X^6$  é N, o referido é preferivelmente  $X^3$  ou  $X^4$  e mais preferivelmente  $X^3$ .

[076] Em uma modalidade particular, nenhum de  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$  e  $X^6$  é N. Em outras palavras, mais preferivelmente  $X^1$  e  $X^2$  são  $CR^2$  e  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$  e  $X^6$  são  $CR^3$  ou  $CR^4$ .

[077] Em outra modalidade particular,  $X^1$  e  $X^2$  são  $CR^2$ ,  $X^3$  é N e  $X^4$ ,  $X^5$  e  $X^6$  são  $CR^3$  ou  $CR^4$ .

[078] Se um de  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  e  $Y^4$  é N, o referido é preferivelmente  $Y^2$ . Em outras palavras, preferivelmente  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  e  $Y^4$  são  $CR^4$  ou  $CR^5$ , ou  $Y^2$  é N e  $Y^1$ ,  $Y^3$  e  $Y^4$  são  $CR^4$  ou  $CR^5$ , evidentemente desde que no máximo um de  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  e  $Y^4$  seja  $CR^4$ .

[079] A é preferivelmente  $NR^B$ .  $R^B$  é preferivelmente hidrogênio ou alquila- $C_1-C_4$ , mais preferivelmente hidrogênio ou metila e especificamente hidrogênio. Assim, A é especificamente  $NH$ .

[080]  $R^1$  é preferivelmente hidrogênio ou alquila- $C_1-C_4$ , mais preferivelmente hidrogênio ou metila e em particular hidrogênio.

[081]  $R^2$  é preferivelmente hidrogênio.

[082]  $R^3$  é preferivelmente selecionado a partir de hidrogênio, CN, halogênio (preferivelmente F ou Cl, mais preferivelmente F), alquila  $C_1-C_6$ , haloalquila  $C_1-C_6$ , cicloalquila- $C_3-C_7$ , halocicloalquila- $C_3-C_7$ , alcóxi- $C_1-C_6$ , haloalcóxi- $C_1-C_6$ , formila, alquilcarbonila- $C_1-C_6$ , ha-

loalquilcarbonila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcóxicarbonila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e haloalcóxicarbonila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, mais preferivelmente a partir de hidrogênio, CN, F, Cl, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e halo-alcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e é em particular selecionado a partir de hidrogênio, CN, F, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e haloalcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, especificamente hidrogênio, F, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, haloalquila C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, alcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> e haloalcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

[083] Preferivelmente, 0, 1 ou 2 dos radicais R<sup>3</sup> é diferente de hidrogênio.

[084] Especificamente, R<sup>3</sup> é hidrogênio se um ou dois de X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> e X<sup>6</sup> são CR<sup>4</sup>.

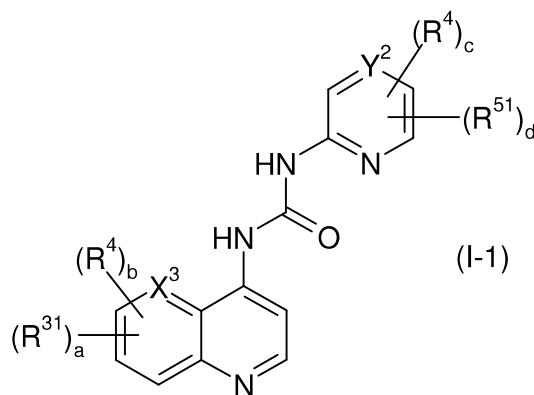
[085] Em particular, no máximo dois dos radicais R<sup>3</sup> são diferentes de hidrogênio, se nenhum de X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> e X<sup>6</sup> são CR<sup>4</sup>, em particular se também nenhum de Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> é CR<sup>4</sup>, desde que, evidentemente, no referido caso particular um de Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> é C-CF<sub>3</sub>.

[086] R<sup>5</sup> é preferivelmente selecionado a partir de hidrogênio, CN, halogênio (preferivelmente F ou Cl, mais preferivelmente F), alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halocicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, formila, alquilcarbonila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilcarbonila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcóxicarbonila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e haloalcóxicarbonila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, mais preferivelmente a partir de hidrogênio, halogênio, haloalquila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> e halocicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, ainda mais preferivelmente a partir de hidrogênio, F, Cl, haloalquila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> e halocicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, em particular a partir de hidrogênio, F, haloalquila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> e halocicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> e especificamente a partir de hidrogênio, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> fluorada e cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

[087] Preferivelmente, no máximo um dos radicais R<sup>5</sup> é diferente de hidrogênio.

[088] Se nenhum de X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> e X<sup>6</sup> é CR<sup>4</sup> e se também nenhum de Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> é CR<sup>4</sup>, um de Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> é C-CF<sub>3</sub>. Na referida modalidade particular, Y<sup>4</sup> é preferivelmente C-CF<sub>3</sub>. Da mesma forma, é preferido que na referida modalidade particular X<sup>1</sup> é CR<sup>2</sup>, X<sup>2</sup> é CR<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> e X<sup>6</sup> são CR<sup>3</sup> enquanto Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>4</sup> e Y<sup>4</sup> são independentemente um do outro selecionados a partir de CR<sup>5</sup> e N, onde R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e R<sup>5</sup> são como definidos aqui, desde que no máximo um e em particular nenhum de Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>4</sup> e Y<sup>4</sup> é N e um de Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>4</sup> e Y<sup>4</sup> seja C-CF<sub>3</sub>, preferivelmente com Y<sup>4</sup> sendo C-CF<sub>3</sub>. Na referida modalidade particular, preferivelmente 0, 1 ou 2 radicais R<sup>3</sup> são diferentes a partir de hidrogênio. No referido caso particular, R<sup>2</sup> é preferivelmente hidrogênio.

[089] Em uma modalidade particularmente preferida da presente invenção os compostos de fórmula I são compostos de fórmula I-1



onde

$X^3$  é N ou CH;

$Y^2$  é N ou CH;

$R^{31}$  tem um dos significados gerais ou, em particular, um dos significados preferidos dados acima para  $R^3$  exceto para hidrogênio, e é preferivelmente halogênio, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou alcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> e mais preferivelmente F, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou alcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

$R^4$  tem um dos significados gerais ou, em particular, um dos significados preferidos dados acima;

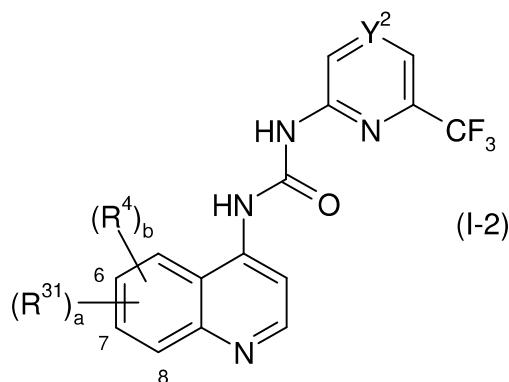
$R^{31}$  tem um dos significados gerais ou, em particular, um dos significados preferidos dados acima para  $R^5$  exceto para hidrogênio; e

a é 0, 1 ou 2; e

b, c e d são independentemente um do outro 0 ou 1, desde que um de b e c seja 1.

[090] Preferivelmente, a é 0 se b por 1.

[091] Em outra modalidade particularmente preferida da presente invenção os compostos de fórmula I são compostos de fórmula I-2



onde

$Y^2$  é N ou em particular CH;

$R^{31}$  se presente, tem um dos significados dados para  $R^3$  exceto para hidrogênio e tem preferivelmente um dos significados preferidos;

$R^4$  se presente, tem um dos significados dados aqui;

a é 0, 1 ou 2;

$b$  é 0 ou 1, em particular 0.

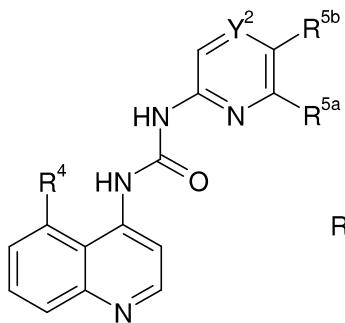
[092] Dentre os compostos de fórmula I-2, uma modalidade particular se refere aos compostos, onde  $Y^2$  é CH.

[093] Dentre os compostos de fórmula I-2, uma modalidade particular se refere aos compostos, onde  $R^{31}$ , se presente, é selecionado a partir do grupo que consiste de halogênio, trifluorometila, ciano e metóxi.

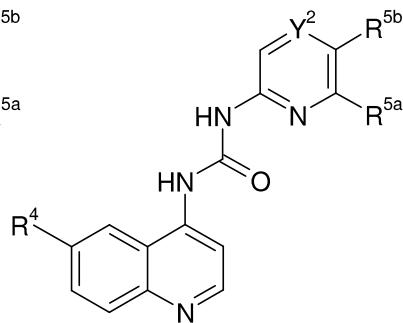
[094] Se n é 1 ou 2, R<sup>31</sup> é em particular localizado na posição 6-, 7- ou 8- da fórmula I-2.

[095] Dentre os compostos de fórmula I-2, uma modalidade particular se refere aos compostos, onde  $b$  é 0. Entretanto, se  $b$  é 1,  $R^4$  é preferivelmente localizado na posição-7 como indicado.

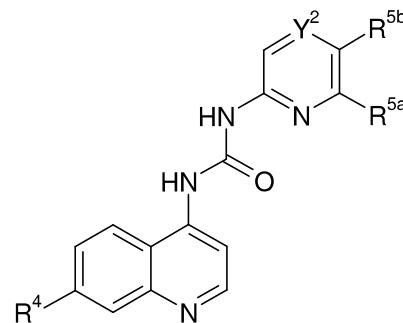
[096] Compostos I adequados são os de fórmulas I.a a I.I, os estereoisômeros, N-óxidos, profármacos, tautômeros e/ou os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos, em que  $Y^2$  é N ou CH,  $R^4$  tem os significados gerais acima definidos ou preferidos,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  e  $R^{3d}$  são hidrogênio ou têm um dos significados gerais acima definidos ou preferidos dados para  $R^3$  e  $R^{5a}$  e  $R^{5b}$  são hidrogênio ou têm um dos significados gerais acima definidos ou preferidos dados para  $R^5$ . Significados particularmente preferidos de  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{3d}$ ,  $R^4$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$  e  $Y^2$  especificamente em compostos de fórmulas I.a a I.I são como definidos abaixo.



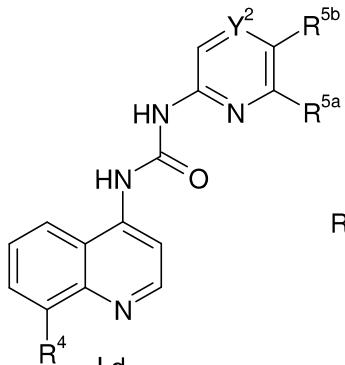
l.a



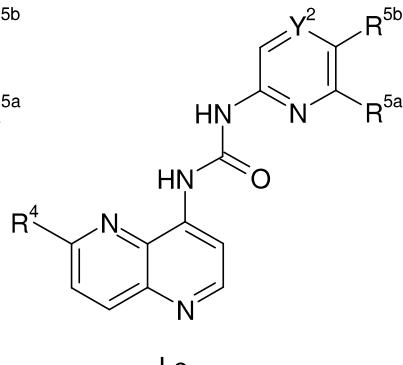
1.b



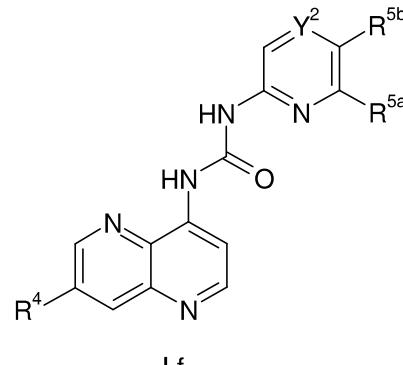
1.c



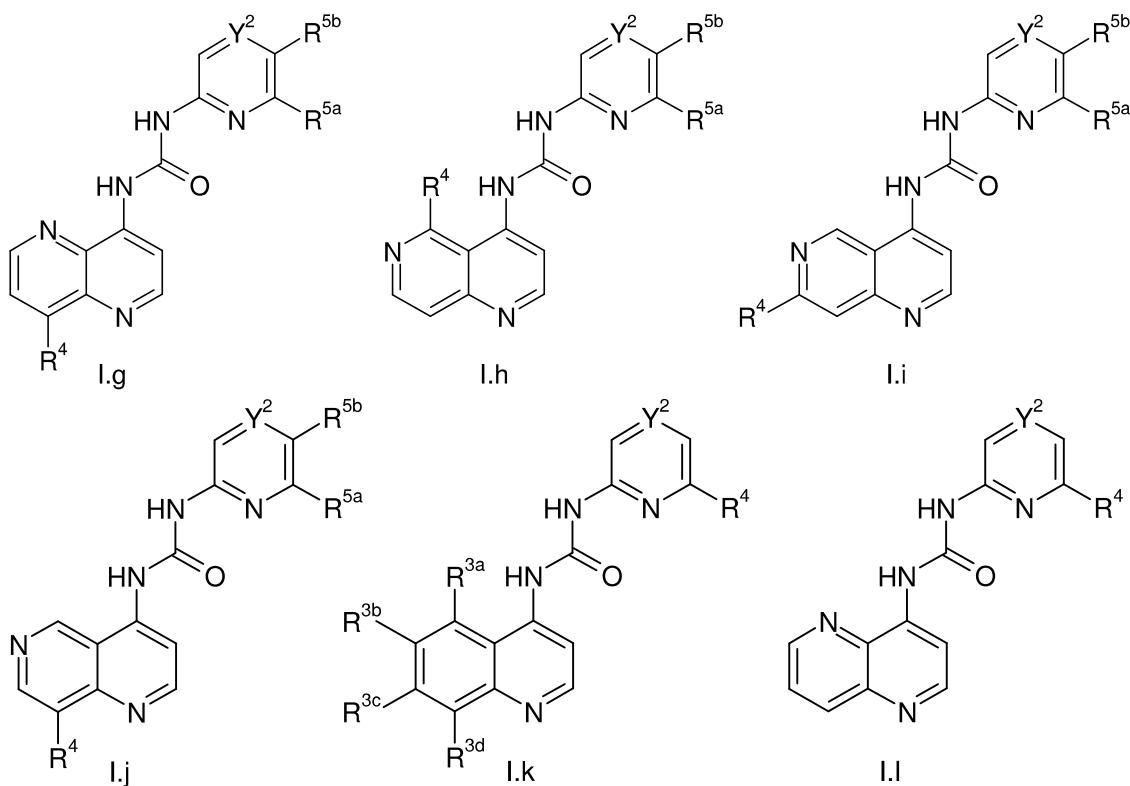
l.d



i.e.



l.f



[097] Exemplos de compostos preferidos que são representados pelas fórmulas I.a a I.l são os compostos individuais compilados nas Tabelas 1 a 418 abaixo, onde a variável R<sup>4</sup> tem os significados dados em uma fileira da Tabela A. Ademais, os significados mencionados para as variáveis individuais nas Tabelas são em si, independentemente da combinação na qual os mesmos são mencionados, uma modalidade particularmente preferida dos substituintes em questão.

[098] Tabela 1

[099] Compostos de fórmula I.a nos quais Y<sup>2</sup> é CH, R<sup>5a</sup> e R<sup>5b</sup> são H e R<sup>4</sup> para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0100] Tabela 2

[0101] Compostos de fórmula I.a nos quais Y<sup>2</sup> é CH, R<sup>5a</sup> é F, R<sup>5b</sup> é H e R<sup>4</sup> para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0102] Tabela 3

[0103] Compostos de fórmula I.a nos quais Y<sup>2</sup> é CH, R<sup>5a</sup> é Cl, R<sup>5b</sup> é H e R<sup>4</sup> para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0104] Tabela 4

[0105] Compostos de fórmula I.a nos quais Y<sup>2</sup> é CH, R<sup>5a</sup> é Br, R<sup>5b</sup> é H e R<sup>4</sup> para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0106] Tabela 5

[0107] Compostos de fórmula I.a nos quais Y<sup>2</sup> é CH, R<sup>5a</sup> é CH<sub>3</sub>, R<sup>5b</sup> é H e R<sup>4</sup> para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0108] Tabela 6

[0109] Compostos de fórmula I.a nos quais  $Y^2$  é CH,  $R^{5a}$  é  $CF_3$ ,  $R^{5b}$  é H e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0110] Tabela 7

[0111] Compostos de fórmula I.a nos quais  $Y^2$  é CH,  $R^{5a}$  é  $OCH_3$ ,  $R^{5b}$  é H e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0112] Tabela 8

[0113] Compostos de fórmula I.a nos quais  $Y^2$  é CH,  $R^{5a}$  é  $OCF_3$ ,  $R^{5b}$  é H e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0114] Tabela 9

[0115] Compostos de fórmula I.a nos quais  $Y^2$  é CH,  $R^{5a}$  é ciclopropila,  $R^{5b}$  é H e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0116] Tabela 10

[0117] Compostos de fórmula I.a nos quais  $Y^2$  é CH,  $R^{5a}$  é H,  $R^{5b}$  é F e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0118] Tabela 11

[0119] Compostos de fórmula I.a nos quais  $Y^2$  é CH,  $R^{5a}$  é H,  $R^{5b}$  é Cl e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0120] Tabela 12

[0121] Compostos de fórmula I.a nos quais  $Y^2$  é CH,  $R^{5a}$  é H,  $R^{5b}$  é Br e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0122] Tabela 13

[0123] Compostos de fórmula I.a nos quais  $Y^2$  é CH,  $R^{5a}$  é H,  $R^{5b}$  é  $CH_3$  e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0124] Tabela 14

[0125] Compostos de fórmula I.a nos quais  $Y^2$  é CH,  $R^{5a}$  é H,  $R^{5b}$  é  $CF_3$  e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0126] Tabela 15

[0127] Compostos de fórmula I.a nos quais  $Y^2$  é CH,  $R^{5a}$  é H,  $R^{5b}$  é  $OCH_3$  e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0128] Tabela 16

[0129] Compostos de fórmula I.a nos quais  $Y^2$  é CH,  $R^{5a}$  é H,  $R^{5b}$  é  $OCF_3$  e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0130] Tabela 17

[0131] Compostos de fórmula I.a nos quais  $Y^2$  é CH,  $R^{5a}$  é H,  $R^{5b}$  é ciclopropila e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0132] Tabela 18

[0133] Compostos de fórmula I.a nos quais  $Y^2$  é N,  $R^{5a}$  e  $R^{5b}$  são H e  $R^4$  para um

composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0134] Tabela 19

[0135] Compostos de fórmula I.a nos quais  $Y^2$  é N,  $R^{5a}$  é F,  $R^{5b}$  é H e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0136] Tabela 20

[0137] Compostos de fórmula I.a nos quais  $Y^2$  é N,  $R^{5a}$  é Cl,  $R^{5b}$  é H e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0138] Tabela 21

[0139] Compostos de fórmula I.a nos quais  $Y^2$  é N,  $R^{5a}$  é Br,  $R^{5b}$  é H e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0140] Tabela 22

[0141] Compostos de fórmula I.a nos quais  $Y^2$  é N,  $R^{5a}$  é  $CH_3$ ,  $R^{5b}$  é H e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0142] Tabela 23

[0143] Compostos de fórmula I.a nos quais  $Y^2$  é N,  $R^{5a}$  é  $CF_3$ ,  $R^{5b}$  é H e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0144] Tabela 24

[0145] Compostos de fórmula I.a nos quais  $Y^2$  é N,  $R^{5a}$  é  $OCH_3$ ,  $R^{5b}$  é H e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0146] Tabela 25

[0147] Compostos de fórmula I.a nos quais  $Y^2$  é N,  $R^{5a}$  é  $OCF_3$ ,  $R^{5b}$  é H e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0148] Tabela 26

[0149] Compostos de fórmula I.a nos quais  $Y^2$  é N,  $R^{5a}$  é ciclopropila,  $R^{5b}$  é H e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0150] Tabela 27

[0151] Compostos de fórmula I.a nos quais  $Y^2$  é N,  $R^{5a}$  é H,  $R^{5b}$  é F e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0152] Tabela 28

[0153] Compostos de fórmula I.a nos quais  $Y^2$  é N,  $R^{5a}$  é H,  $R^{5b}$  é Cl e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0154] Tabela 29

[0155] Compostos de fórmula I.a nos quais  $Y^2$  é N,  $R^{5a}$  é H,  $R^{5b}$  é Br e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0156] Tabela 30

[0157] Compostos de fórmula I.a nos quais  $Y^2$  é N,  $R^{5a}$  é H,  $R^{5b}$  é  $CH_3$  e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0158] Tabela 31

[0159] Compostos de fórmula I.a nos quais  $Y^2$  é N,  $R^{5a}$  é H,  $R^{5b}$  é  $CF_3$  e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0160] Tabela 32

[0161] Compostos de fórmula I.a nos quais  $Y^2$  é N,  $R^{5a}$  é H,  $R^{5b}$  é  $OCH_3$  e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0162] Tabela 33

[0163] Compostos de fórmula I.a nos quais  $Y^2$  é N,  $R^{5a}$  é H,  $R^{5b}$  é  $OCF_3$  e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0164] Tabela 34

[0165] Compostos de fórmula I.a nos quais  $Y^2$  é N,  $R^{5a}$  é H,  $R^{5b}$  é ciclopropila e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0166] Tabelas 35 a 68

[0167] Compostos de fórmula I.b nos quais a combinação de  $Y^2$ ,  $R^{5a}$  e  $R^{5b}$  são como definidos nas Tabelas 1 a 34 e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0168] Tabelas 69 a 102

[0169] Compostos de fórmula I.c nos quais a combinação de  $Y^2$ ,  $R^{5a}$  e  $R^{5b}$  são como definidos nas Tabelas 1 a 34 e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0170] Tabelas 103 a 136

[0171] Compostos de fórmula I.d nos quais a combinação de  $Y^2$ ,  $R^{5a}$  e  $R^{5b}$  são como definidos nas Tabelas 1 a 34 e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0172] Tabelas 137 a 170

[0173] Compostos de fórmula I.e nos quais a combinação de  $Y^2$ ,  $R^{5a}$  e  $R^{5b}$  são como definidos nas Tabelas 1 a 34 e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0174] Tabelas 171 a 204

[0175] Compostos de fórmula I.f nos quais a combinação de  $Y^2$ ,  $R^{5a}$  e  $R^{5b}$  são como definidos nas Tabelas 1 a 34 e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0176] Tabelas 205 a 238

[0177] Compostos de fórmula I.g nos quais a combinação de  $Y^2$ ,  $R^{5a}$  e  $R^{5b}$  são como definidos nas Tabelas 1 a 34 e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0178] Tabelas 239 to 272

[0179] Compostos de fórmula I.h nos quais a combinação de  $Y^2$ ,  $R^{5a}$  e  $R^{5b}$  são como definidos nas Tabelas 1 a 34 e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0180] Tabelas 273 a 306

[0181] Compostos de fórmula I.i nos quais a combinação de  $Y^2$ ,  $R^{5a}$  e  $R^{5b}$  são como definidos nas Tabelas 1 a 34 e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0182] Tabelas 307 a 340

[0183] Compostos de fórmula I.j nos quais a combinação de  $Y^2$ ,  $R^{5a}$  e  $R^{5b}$  são como definidos nas Tabelas 1 a 34 e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0184] Tabela 341

[0185] Compostos de fórmula I.k na qual  $Y^2$  é CH,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  e  $R^{3d}$  são H e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0186] Tabela 342

[0187] Compostos de fórmula I.k na qual  $Y^2$  é CH,  $R^{3a}$  é F,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  e  $R^{3d}$  são H e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0188] Tabela 343

[0189] Compostos de fórmula I.k na qual  $Y^2$  é CH,  $R^{3a}$  é Cl,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  e  $R^{3d}$  são H e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0190] Tabela 344

[0191] Compostos de fórmula I.k na qual  $Y^2$  é CH,  $R^{3a}$  é Br,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  e  $R^{3d}$  são H e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0192] Tabela 345

[0193] Compostos de fórmula I.k na qual  $Y^2$  é CH,  $R^{3a}$  é  $CH_3$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  e  $R^{3d}$  são H e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0194] Tabela 346

[0195] Compostos de fórmula I.k na qual  $Y^2$  é CH,  $R^{3a}$  é  $CF_3$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  e  $R^{3d}$  são H e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0196] Tabela 347

[0197] Compostos de fórmula I.k na qual  $Y^2$  é CH,  $R^{3a}$  é  $OCH_3$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  e  $R^{3d}$  são H e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0198] Tabela 348

[0199] Compostos de fórmula I.k na qual  $Y^2$  é CH,  $R^{3a}$  é  $OCF_3$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  e  $R^{3d}$  são H e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0200] Tabela 349

[0201] Compostos de fórmula I.k na qual  $Y^2$  é CH,  $R^{3a}$  é ciclopropila,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  e  $R^{3d}$

são H e R<sup>4</sup> para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0202] Tabela 350

[0203] Compostos de fórmula I.k na qual Y<sup>2</sup> é CH, R<sup>3b</sup> é F, R<sup>3a</sup>, R<sup>3c</sup> e R<sup>3d</sup> são H e R<sup>4</sup> para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0204] Tabela 351

[0205] Compostos de fórmula I.k na qual Y<sup>2</sup> é CH, R<sup>3b</sup> é Cl, R<sup>3a</sup>, R<sup>3c</sup> e R<sup>3d</sup> são H e R<sup>4</sup> para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0206] Tabela 352

[0207] Compostos de fórmula I.k na qual Y<sup>2</sup> é CH, R<sup>3b</sup> é Br, R<sup>3a</sup>, R<sup>3c</sup> e R<sup>3d</sup> são H e R<sup>4</sup> para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0208] Tabela 353

[0209] Compostos de fórmula I.k na qual Y<sup>2</sup> é CH, R<sup>3b</sup> é CH<sub>3</sub>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3c</sup> e R<sup>3d</sup> são H e R<sup>4</sup> para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0210] Tabela 354

[0211] Compostos de fórmula I.k na qual Y<sup>2</sup> é CH, R<sup>3b</sup> é CF<sub>3</sub>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3c</sup> e R<sup>3d</sup> são H e R<sup>4</sup> para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0212] Tabela 355

[0213] Compostos de fórmula I.k na qual Y<sup>2</sup> é CH, R<sup>3b</sup> é OCH<sub>3</sub>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3c</sup> e R<sup>3d</sup> são H e R<sup>4</sup> para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0214] Tabela 356

[0215] Compostos de fórmula I.k na qual Y<sup>2</sup> é CH, R<sup>3b</sup> é OCF<sub>3</sub>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3c</sup> e R<sup>3d</sup> são H e R<sup>4</sup> para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0216] Tabela 357

[0217] Compostos de fórmula I.k na qual Y<sup>2</sup> é CH, R<sup>3b</sup> é ciclopropila, R<sup>3a</sup>, R<sup>3c</sup> e R<sup>3d</sup> são H e R<sup>4</sup> para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0218] Tabela 358

[0219] Compostos de fórmula I.k na qual Y<sup>2</sup> é CH, R<sup>3c</sup> é F, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> e R<sup>3d</sup> são H e R<sup>4</sup> para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0220] Tabela 359

[0221] Compostos de fórmula I.k na qual Y<sup>2</sup> é CH, R<sup>3c</sup> é Cl, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> e R<sup>3d</sup> são H e R<sup>4</sup> para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0222] Tabela 360

[0223] Compostos de fórmula I.k na qual Y<sup>2</sup> é CH, R<sup>3c</sup> é Br, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> e R<sup>3d</sup> são H e R<sup>4</sup> para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0224] Tabela 361

[0225] Compostos de fórmula I.k na qual Y<sup>2</sup> é CH, R<sup>3c</sup> é CH<sub>3</sub>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> e R<sup>3d</sup> são H e R<sup>4</sup> para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0226] Tabela 362

[0227] Compostos de fórmula I.k na qual  $Y^2$  é CH,  $R^{3c}$  é  $CF_3$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  e  $R^{3d}$  são H e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0228] Tabela 363

[0229] Compostos de fórmula I.k na qual  $Y^2$  é CH,  $R^{3c}$  é  $OCH_3$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  e  $R^{3d}$  são H e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0230] Tabela 364

[0231] Compostos de fórmula I.k na qual  $Y^2$  é CH,  $R^{3c}$  é  $OCF_3$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  e  $R^{3d}$  são H e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0232] Tabela 365

[0233] Compostos de fórmula I.k na qual  $Y^2$  é CH,  $R^{3c}$  é ciclopropila,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  e  $R^{3d}$  são H e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0234] Tabela 366

[0235] Compostos de fórmula I.k na qual  $Y^2$  é CH,  $R^{3d}$  é F,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  e  $R^{3c}$  são H e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0236] Tabela 367

[0237] Compostos de fórmula I.k na qual  $Y^2$  é CH,  $R^{3d}$  é Cl,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  e  $R^{3c}$  são H e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0238] Tabela 368

[0239] Compostos de fórmula I.k na qual  $Y^2$  é CH,  $R^{3d}$  é Br,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  e  $R^{3c}$  são H e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0240] Tabela 369

[0241] Compostos de fórmula I.k na qual  $Y^2$  é CH,  $R^{3d}$  é  $CH_3$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  e  $R^{3c}$  são H e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0242] Tabela 370

[0243] Compostos de fórmula I.k na qual  $Y^2$  é CH,  $R^{3d}$  é  $CF_3$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  e  $R^{3c}$  são H e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0244] Tabela 371

[0245] Compostos de fórmula I.k na qual  $Y^2$  é CH,  $R^{3d}$  é  $OCH_3$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  e  $R^{3c}$  são H e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0246] Tabela 372

[0247] Compostos de fórmula I.k na qual  $Y^2$  é CH,  $R^{3d}$  é  $OCF_3$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  e  $R^{3c}$  são H e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0248] Tabela 373

[0249] Compostos de fórmula I.k na qual  $Y^2$  é CH,  $R^{3d}$  é ciclopropila,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  e  $R^{3c}$  são H e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0250] Tabela 374

[0251] Compostos de fórmula I.k na qual  $Y^2$  é CH,  $R^{3b}$  é  $CH_3$ ,  $R^{3d}$  é Cl,  $R^{3a}$  e  $R^{3c}$  são H e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0252] Tabela 375

[0253] Compostos de fórmula I.k na qual  $Y^2$  é CH,  $R^{3b}$  é Cl,  $R^{3d}$  é Cl,  $R^{3a}$  e  $R^{3c}$  são H e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0254] Tabela 376

[0255] Compostos de fórmula I.k na qual  $Y^2$  é CH,  $R^{3b}$  é F,  $R^{3d}$  é F,  $R^{3a}$  e  $R^{3c}$  são H e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0256] Tabela 377

[0257] Compostos de fórmula I.k na qual  $Y^2$  é CH,  $R^{3b}$  é  $OCH_3$ ,  $R^{3d}$  é F,  $R^{3a}$  e  $R^{3c}$  são H e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0258] Tabela 378

[0259] Compostos de fórmula I.k na qual  $Y^2$  é CH,  $R^{3a}$  é F,  $R^{3d}$  é F,  $R^{3b}$  e  $R^{3c}$  são H e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

[0260] Tabelas 379 a 416

[0261] Compostos de fórmula I.k na qual  $Y^2$  é N, the combinação de  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  e  $R^{3d}$  são como definidos nas Tabelas 341 a 378 e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

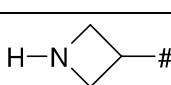
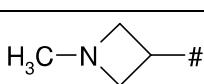
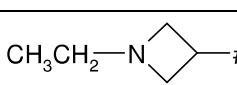
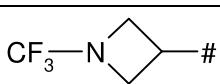
[0262] Tabela 417

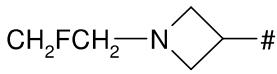
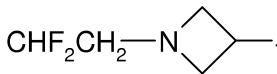
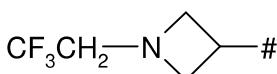
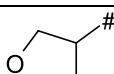
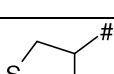
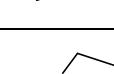
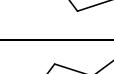
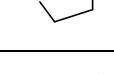
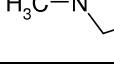
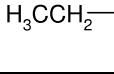
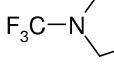
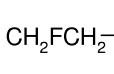
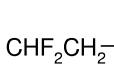
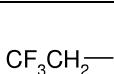
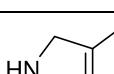
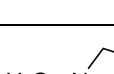
[0263] Compostos de fórmula I.I na qual  $Y^2$  é CH e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

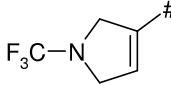
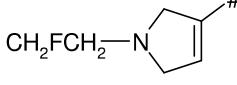
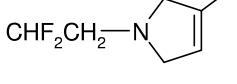
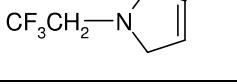
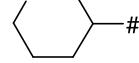
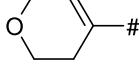
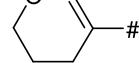
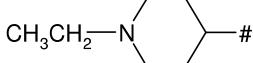
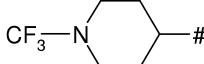
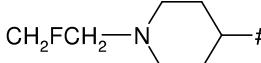
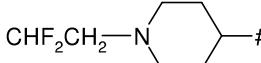
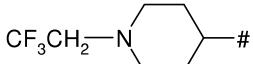
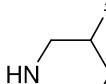
[0264] Tabela 418

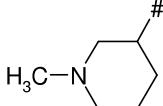
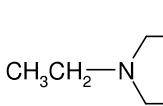
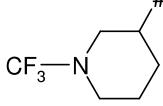
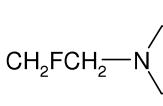
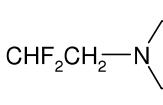
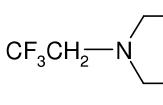
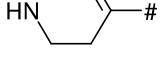
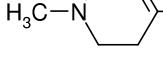
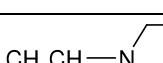
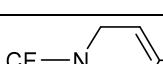
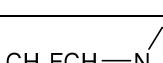
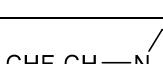
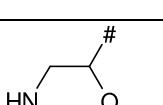
[0265] Compostos de fórmula I.I na qual  $Y^2$  é N e  $R^4$  para um composto corresponde em cada caso a uma fileira da Tabela A.

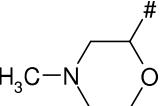
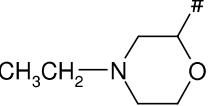
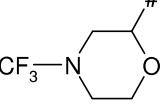
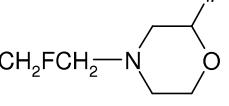
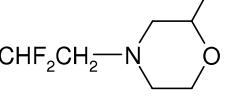
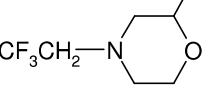
Tabela A

No.	$R^4$
A-1	
A-2	
A-3	
A-4	
A-5	

No.	$R^4$
A-6	$CH_2FCH_2-N$ 
A-7	$CHF_2CH_2-N$ 
A-8	$CF_3CH_2-N$ 
A-9	
A-10	
A-11	
A-12	
A-13	
A-14	
A-15	
A-16	
A-17	
A-18	
A-19	
A-20	
A-21	

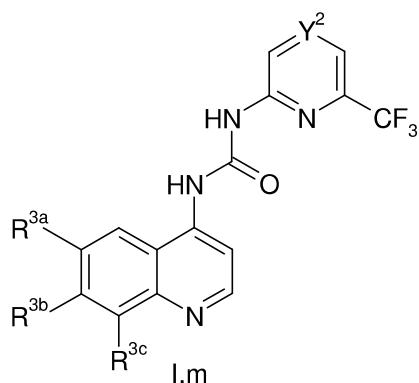
No.	$R^4$
A-22	$F_3C-N$ 
A-23	$CH_2FCH_2-N$ 
A-24	$CHF_2CH_2-N$ 
A-25	$CF_3CH_2-N$ 
A-26	$O$ 
A-27	$O$ 
A-28	$O$ 
A-29	$O$ 
A-30	$HN$ 
A-31	$H_3C-N$ 
A-32	$CH_3CH_2-N$ 
A-33	$CF_3-N$ 
A-34	$CH_2FCH_2-N$ 
A-35	$CHF_2CH_2-N$ 
A-36	$CF_3CH_2-N$ 
A-37	$HN$ 

No.	$R^4$
A-38	
A-39	
A-40	
A-41	
A-42	
A-43	
A-44	
A-45	
A-46	
A-47	
A-48	
A-49	
A-50	
A-51	

No.	$R^4$
A-52	
A-53	
A-54	
A-55	
A-56	
A-57	

[0266] Entre os compostos acima, preferência é dada aos compostos das fórmulas I.b, I.c, I.k e I.l.

[0267] Compostos I adequados são também os de fórmula I.m, os estereoisômeros, N-óxidos, profármacos, tautômeros e/ou os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos, em que  $Y^2$  é N ou CH,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  e  $R^{3c}$  têm um dos significados gerais acima definidos ou preferidos dados para  $R^3$  e são em particular selecionados a partir do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, trifluorometila, ciano e metóxi. Significados particularmente preferidos de  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  e  $R^{3c}$  e  $Y^2$  especificamente em compostos de fórmula I.m são como definidos na Tabela abaixo.



[0268] Tabela 417

[0269] Compostos de fórmula I.m, na qual  $Y^2$  é CH e  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  e  $R^{3c}$  correspondem em cada caso a uma fileira da Tabela B.

## [0270] Tabela 418

[0271] Compostos de fórmula I.m, na qual Y<sup>2</sup> é CH e R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> e R<sup>3c</sup> correspondem em cada caso a uma fileira da Tabela B.

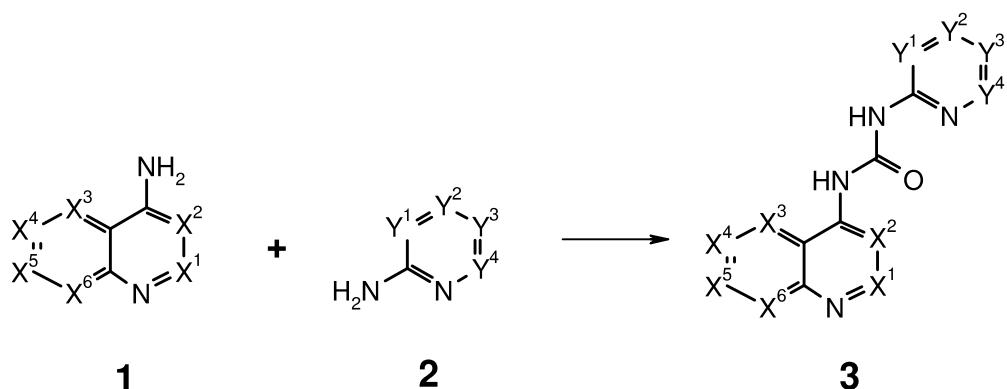
Tabela B

No.	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>3c</sup>
B-1	H	H	H
B-2	F	H	H
B-3	H	F	H
B-4	H	H	F
B-5	F	F	H
B-6	F	H	F
B-7	H	F	F
B-8	Cl	H	H
B-9	H	Cl	H
B-10	H	H	Cl
B-11	Cl	Cl	H
B-12	Cl	H	Cl
B-13	H	Cl	Cl
B-14	Br	H	H
B-15	H	Br	H
B-16	H	H	Br
B-17	I	H	H
B-18	H	I	H
B-19	H	H	I
B-20	CF <sub>3</sub>	H	H
B-21	H	CF <sub>3</sub>	H
B-22	H	H	CF <sub>3</sub>
B-23	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H
B-24	CF <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>
B-25	H	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>
B-26	OCH <sub>3</sub>	H	H
B-27	H	OCH <sub>3</sub>	H
B-28	H	H	OCH <sub>3</sub>
B-29	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
B-30	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>
B-31	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
B-32	CN	H	H
B-33	H	CN	H
B-34	H	H	CN
B-35	H	H	I

[0272] Os compostos da presente invenção podem ser preparados por analogia às técnicas de rotina com as quais aqueles versados na técnica estão familiarizados. Em particular, os compostos de fórmula I podem ser preparados de acordo com os esquemas a seguir, em que as variáveis, se não determinadas de outro modo, são como definidas acima e Z indica um átomo de halogênio, especialmente Br ou I.

[0273] Compostos I em que A é NR<sup>B</sup> podem ser preparados como descritos nos esquemas 1 a 4 e 6 a 8.

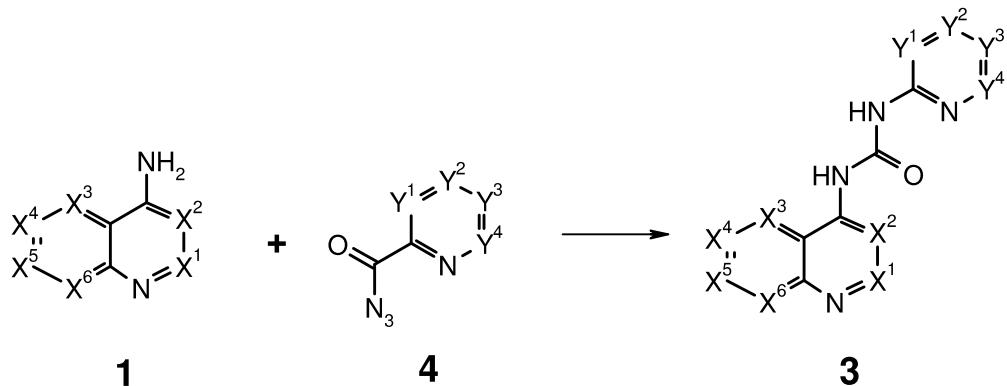
Esquema 1:



[0274] A amina bicíclica 1 pode ser reagida com amina 2 na presença de trifosgênio (ou fosgênio ou outro reagente equivalente), junto com uma base de não alquilação tal como trietilamina. A reação é realizada na presença de um solvente adequado tal como tolueno ou N,N-dimetilformamida. A reação é em geral realizada em temperaturas a partir de -30 a 50°C para proporcionar uréias substituídas de fórmula geral 3.

[0275] Compostos de uréia dissustituídos de fórmula geral 3 podem também ser preparados de acordo com a via ilustrada no esquema 2.

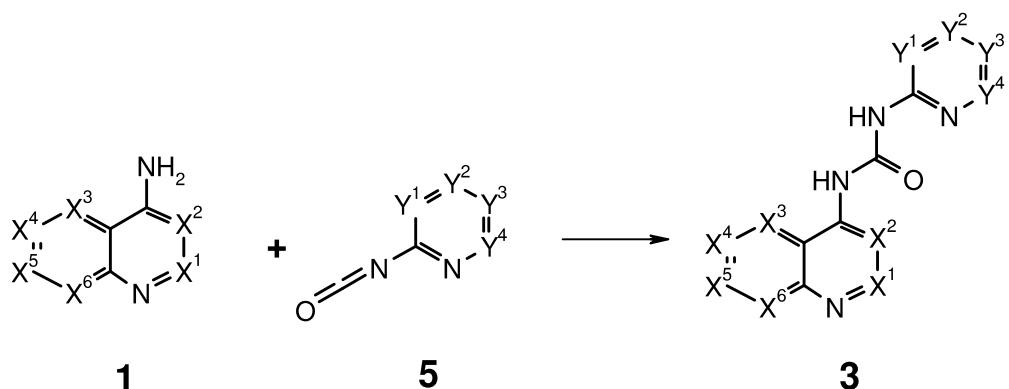
Esquema 2:



[0276] A amina 1 pode ser acilada por reação com uma azeda de acila 4 (preparada por reação do haleto de acila correspondente com um sal de azeda de metal de acordo com métodos padrões da química orgânica) para proporcionar uréias dissustituídos de fórmula geral 3. A reação é realizada na presença de um solvente adequado tal como tolueno ou N,N-dimetilformamida. A reação é em geral realizada em temperaturas a partir de 20°C - 120°C. Outras condições para a referida transformação (conhecida como rearranjo de Curtius) são descritos nos artigos a seguir: Journal of Organic Chemistry, 1986, 51, 3007 & 5123; Journal of Organic Chemistry, 1987, 52, 4875; Tetrahedron Letters, 1984, 25, 3515; e Organic reações, 1947, 3, 337.

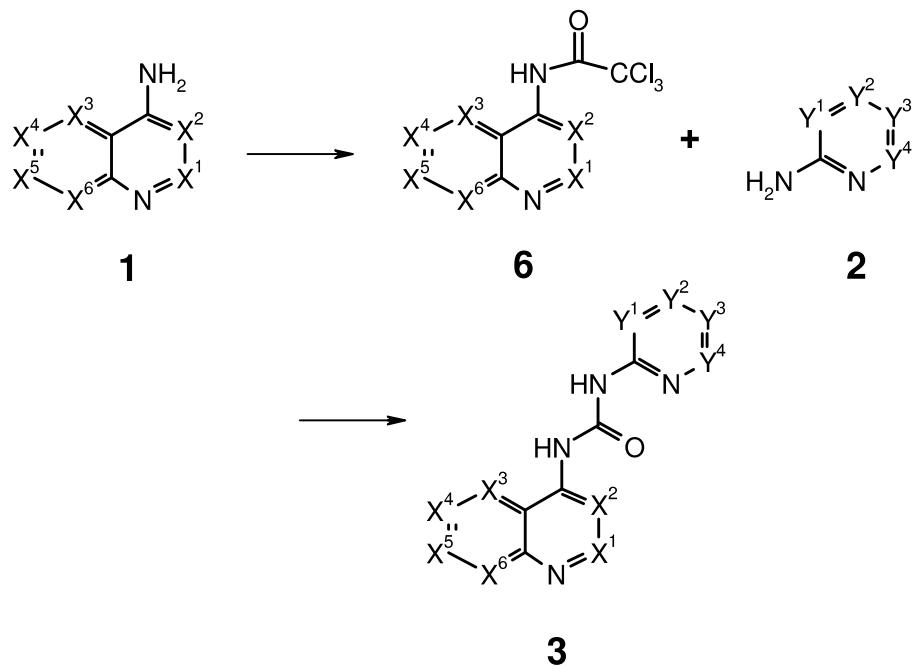
[0277] Compostos de uréia dissustituídos de fórmula geral 3 podem também ser preparados de acordo com a via ilustrada no esquema 3.

Esquema 3:



[0278] A amina 1 pode ser acilada por reação com um isocianato 5 para proporcionar uréias dissustituídas de fórmula geral 3. A reação é realizada na presença de um solvente adequado tal como tolueno ou N,N-dimetilformamida. A reação é em geral realizada em temperaturas a partir de 20 °C - 120 °C.

Esquema 4:

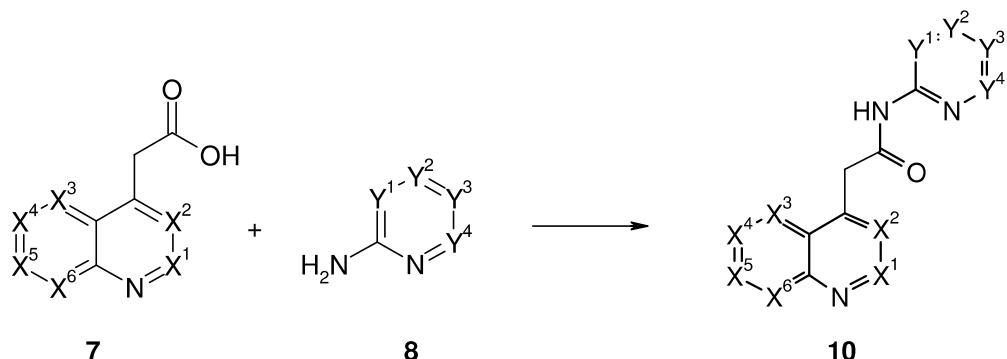


[0279] A amina bicíclica 1 pode ser convertida em tricloroacetamida 6 por reação com cloreto de tricloroacetila. A reação é realizada na presença de um solvente adequado tal como tolueno ou N,N-dimetilformamida. A reação é em geral realizada em temperaturas a partir de 20 °C - 120 °C. A tricloroacetamida 6 pode ser reagida com uma amina 2 para proporcionar uréias substituídas de fórmula geral 3.

[0280] Os compostos I em que R<sup>B</sup> e/ou R<sup>1</sup> são diferentes a partir de H podem ser preparados por N-alquilação do composto 3.

[0281] Compostos I em que A é CH<sub>2</sub> podem ser preparados como descritos nos esquemas 5 a 8.

Esquema 5:

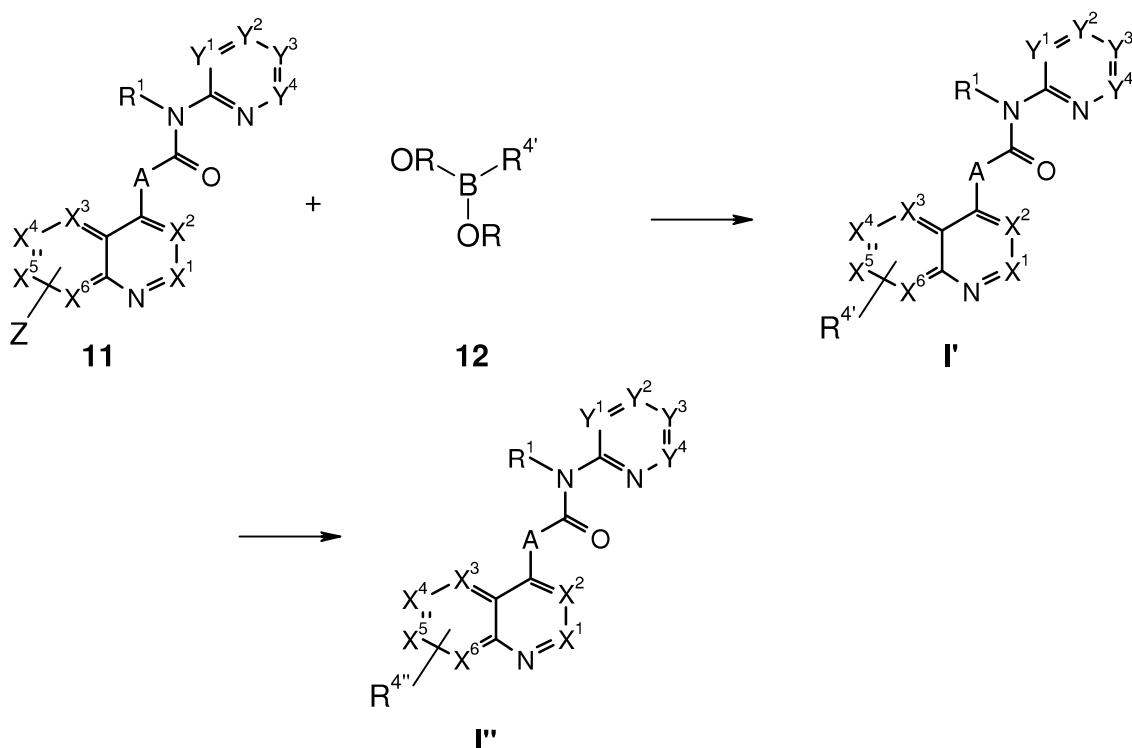


[0282] O ácido carboxílico 7 pode ser convertido na amida 10 por reação com uma amina 8 usando condições padrões de formação de amida familiares daqueles versados na técnica. A reação é realizada na presença de um solvente adequado tal como dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida ou THF. A reação é em geral realizada em temperaturas a partir de 20°C a 120°C. Reagentes de acoplamento tais como HOBT ou carbonila diimidazola são empregados.

[0283] Compostos I, em que A é  $\text{CR}^{\text{A}1}\text{R}^{\text{A}2}$  podem ser preparados de modo análogo.

[0284] A introdução do grupo  $\text{R}^4$  pode ser realizada como mostrado nos esquemas a seguir.

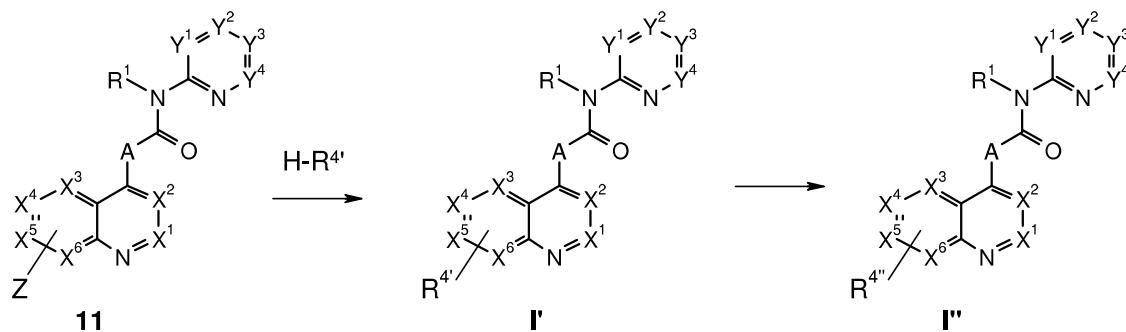
Esquema 6



[0285] A substituição de um halogênio adequadamente disposto Z pode ser realizada por acoplamento de Suzuki de 11 com um ácido borônico adequadamente substituído ( $\text{R} = \text{H}$ ) ou éster ( $\text{R} \neq \text{H}$ ) 12, em que  $\text{R}^4$  é um anel heterocíclico de 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-membros monocíclico insaturado ( $\text{C}=\text{C}$ ) parcialmente C-ligado contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos ou grupos contendo heteroátomo selecionados a partir de O, N, S, NO, SO e  $\text{SO}_2$  como mem-

bros de anel, onde o anel heterocíclico opcionalmente porta 1, 2 ou 3 substituintes C- ou N-ligados  $R^8$ , onde o anel tem a ligação C=C em  $\alpha$ -posição ao ponto de fixação ao átomo de boro (de modo que a ligação dupla C=C é uma ligação vinílica a B) para proporcionar produtos substituídos de estrutura geral I'. A substituição pode ser conduzida via um acoplamento mediado a paládio- usando um catalisador tal como tetraquais(trifenilfosfina)paládio(0) na presença de uma base (por exemplo,  $Na_2CO_3$ ) em um solvente tal como DMF. O composto insaturado I' pode ser reduzido ao produto saturado I'', em que  $R^{4''}$  é um anel heterocíclico de 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-membros monocíclico saturado C-ligado contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos ou grupos contendo heteroátomo selecionados a partir de O, N, S, NO, SO e  $SO_2$  como membros de anel, onde o anel heterocíclico opcionalmente porta 1, 2 ou 3 substituintes C- ou N-ligados  $R^8$ , por redução de I' na presença de um catalisador (por exemplo, Pd em carbono) na presença de hidrogênio.

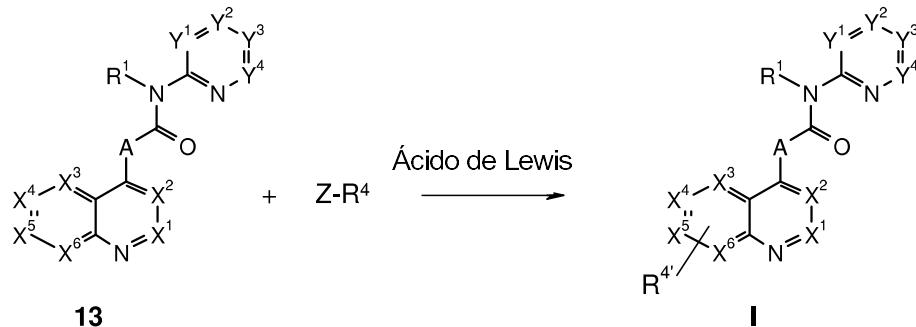
Esquema 7:



[0286] Uma sequência similar pode ser realizada por reação de 11 em um acoplamento de Heck com um anel parcialmente insaturado H-R<sup>4'</sup> para proporcionar produtos substituídos de estrutura geral I' que pode por sua vez ser reduzida ao produto saturado I'' como já descrito.

[0287] Partindo do composto 11 nos esquemas 6 e 7 pode ser obtido ao se usar nas reações dos esquemas 1 a 5 compostos 1 ou 7 ainda portando um átomo de halogênio Z na posição desejada.

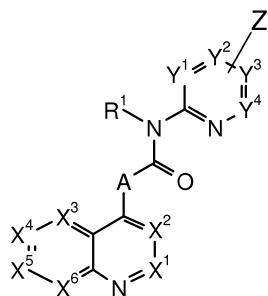
Esquema 8



[0288] Grupos R<sup>4</sup> podem adicionalmente ser introduzidos em uma reação de alquilação, por exemplo, ao reagir o composto 13 sob as condições de reação de uma alquilação

de Friedel-Crafts com um composto  $Z\text{-R}^4$ , onde  $Z$  é um átomo de halogênio, especialmente Cl ou Br. Ácidos de Lewis adequados são, por exemplo,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{SbCl}_5$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{BF}_3$ ,  $\text{TiCl}_4$  e  $\text{ZnCl}_2$ .

[0289] Compostos I onde  $\text{R}^4$  é ligado ao anel contendo  $\text{Y}^1$  a  $\text{Y}^4$  como membros de anel podem ser preparados de modo análogo às reações mostradas nos esquemas 6 a 8 ao iniciar a partir de um composto 14, em que  $Z$  é um átomo de halogênio, especialmente Br ou I.



14

[0290] O Composto 14 pode ser preparado ao se usar nas reações dos esquemas 1 a 5 partindo dos compostos 2, 4, 5 ou 8 ainda portando um átomo de halogênio  $Z$  na posição desejada.

[0291] Se não indicado de outro modo, as reações acima descritas são em geral realizadas em um solvente em temperaturas entre temperatura ambiente e a temperatura de ebulição do solvente empregado. Alternativamente, a energia de ativação que é necessária para a reação pode ser introduzida na mistura de reação usando microondas, algo que tem sido provado ser de valor, em particular, no caso das reações catalisadas por metais de transição (com relação às reações usando microondas, vide *Tetrahedron* 2001, 57, p. 9199 ff. p. 9225 ff. e também, em um modo geral, "Microwaves in Organic Synthesis", André Loupy (Ed.), Wiley-VCH 2002).

[0292] Os sais de adição ácida dos compostos I são preparados em um modo habitual ao misturar a base livre com um ácido correspondente, onde apropriado em solução em um solvente orgânico, por exemplo, um álcool inferior, tal como metanol, etanol ou propanol, um éter, tal como éter *terc*-butil metílico ou éter diisopropílico, uma cetona, tal como acetona ou metil etil cetona, ou um éster, tal como acetato de etila.

[0293] A presente invenção se refere ainda a compostos de fórmula I como definidos acima, em que pelo menos um dos átomos foi substituído por seu isótopo não radioativo estável (por exemplo, hidrogênio por deutério,  $^{12}\text{C}$  por  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{N}$  por  $^{15}\text{N}$ ,  $^{16}\text{O}$  por  $^{18}\text{O}$ ) e preferivelmente em que pelo menos um átomo de hidrogênio foi substituído por um átomo de deutério.

[0294] Evidentemente, os compostos de acordo com a presente invenção contêm mais dos respectivos isótopos do que o referido ocorre naturalmente e assim está de qual-

quer modo presente nos compostos I.

[0295] Isótopos estáveis (por exemplo, deutério,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ) são isótopos não radioativos que contêm um nêutron adicional do que o isótopo normalmente abundante do respectivo átomo. Os compostos deuterados foram usados em pesquisa farmacêutica para investigar a morte metabólica *in vivo* dos compostos por avaliação do mecanismo de ação e o trajeto metabólico do composto parente não deuterado (Blake et al. *J. Pharm. Sci.* 64, 3, 367-391 (1975)). Os referidos estudos metabólicos são importantes no projeto de fármacos terapêuticos efetivos e seguros, seja porque composto ativo *in vivo* administrado para o paciente ou seja porque metabólitos produzidos a partir do composto parente provaram ser tóxicos ou carcinogênicos (Foster et al., *Advances in Drug Research* Vol. 14, pp. 2-36, Academic press, London, 1985; Kato et al., *J. Labelled Comp. Radiopharmaceut.*, 36(10):927-932 (1995); Kushner et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 77, 79-88 (1999)).

[0296] A Incorporação de um átomo pesado, particularmente substituição de deutério por hidrogênio, pode acarretar em um efeito de isótopo que pode alterar as farmacocinéticas do fármaco. O referido efeito é em geral insignificante se a marcação for disposta em uma posição metabolicamente inerte da molécula.

[0297] A marcação de isótopo estável de um fármaco pode alterar as suas propriedades físico-químicas tal como  $\text{pK}_a$  e solubilidade de lipídeo. As referidas mudanças podem influenciar o destino do fármaco em diferentes etapas ao longo de sua passagem através do corpo. Absorção, distribuição, metabolismo ou excreção podem ser mudados. Absorção e distribuição são processos que dependem principalmente do tamanho molecular e da lipofilicidade da substância. Os referidos efeitos e alterações podem afetar a resposta farmacodinâmica da molécula de fármaco se a substituição isotópica afetar a região envolvida em uma interação de receptor de ligante.

[0298] O metabolismo do fármaco pode acarretar em grande efeito isotópico se a ruptura de uma ligação química a um átomo de deutério é a etapa de limitação no processo. Enquanto algumas das propriedades físicas de uma molécula marcada com isótopo estável são diferentes a partir daquelas não marcadas, as propriedades químicas e biológicas são as mesmas, com uma importante exceção: em virtude da maior massa do isótopo pesado, qualquer ligação envolvendo o isótopo pesado e outro átomo será mais forte do que a mesma ligação entre o isótopo leve e aquele átomo. Em qualquer reação na qual a ruptura da referida ligação é a etapa de limitação de coeficiente, a reação prosseguirá mais lenta para a molécula com o isótopo pesado em virtude do "efeito de isótopo cinético". A reação envolvendo ruptura de uma ligação C--D pode ser até 700 por cento mais lenta do que a reação similar envolvendo a ruptura de uma ligação C--H. Se a ligação C-D não é envolvida em qualquer uma das etapas que conduzem ao metabólito, pode não haver qualquer efeito para alterar o comportamento do fármaco. Se um deutério é disposto no campo envolvido no me-

tabolismo de um fármaco, um efeito de isótopo será observado apenas se a ruptura da ligação C-D for a etapa de limitação de coeficiente. Há evidências que sugerem que sempre que a clivagem de uma ligação alifática C-H ocorrer, em geral por oxidação catalisada por uma oxidase de função mista, a substituição do hidrogênio por deutério levará a um efeito observável de isótopo. É também importante se entender que a incorporação de deutério no campo de metabolismo torna mais lento o seu coeficiente ao ponto onde outro metabólito produzido por ataque ao átomo de carbono não substituído por deutério se torna a via principal de um processo chamado "troca metabólica".

[0299] Traçadores de deutério, tal como fármacos marcados com deutério e doses, em alguns casos repetidamente, de milhares de miligramas de água deuterada, são também usados em seres humanos saudáveis em todas as idades, incluindo neonatos e mulheres grávidas, sem incidente reportado (por exemplo, Pons G e Rey E, *Pediatrics* 1999 104: 633; Coward W A et al., *Lancet* 1979 7: 13; Schwarcz H P, *Control. Clin. Trials* 1984 5(4 Suppl): 573; Rodewald L E et al., *J. Pediatr.* 1989 114: 885; Butte N F et al. *Br. J. Nutr.* 1991 65: 3; MacLennan A H et al. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1981 139: 948). Assim, está claro que qualquer liberação de deutério, por exemplo, durante o metabolismo de compostos da referida invenção acarreta risco a saúde.

[0300] O percentual em peso de hidrogênio em um mamífero (aproximadamente 9%) e abundância natural de deutério (aproximadamente 0,015%) indica que um ser humano de 70 kg normalmente contém quase um grama de deutério. Adicionalmente, a substituição de até cerca de 15% de hidrogênio normal com deutério foi efetuada e mantida por um período de dias a semanas em mamíferos, incluindo roedores e cães, com mínimos efeitos adversos observados (Czajka D M e Finkel A J, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1960 84: 770; Thomson J F, *Ann. New York Acad. Sci* 1960 84: 736; Czakja D M et al., *Am. J. Physiol.* 1961 201: 357). Concentrações mais altas de deutério, em geral em excesso de 20%, podem ser tóxicas em animais. Entretanto, a substituição aguda de tanto quanto 15% - 23% de hidrogênio em fluidos humanos com deutério foi observada não causar toxicidade (Blagojevic N et al. em "Dosimetry & treatment Planning for Neutron Capture Therapy", Zamenhof R, Solares G e Harling O Eds. 1994. Advanced Medical Publishing, Madison Wis. pp.125-134; *Diabetes Metab.* 23: 251 (1997)).

[0301] Ao se aumentar o teor de deutério presente em um composto acima de sua abundância natural é chamado de enriquecimento ou deutério-enriquecimento. Exemplos do teor de enriquecimento incluem a partir de cerca de 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 21, 25, 29, 33, 37, 42, 46, 50, 54, 58, 63, 67, 71, 75, 79, 84, 88, 92, 96, a cerca de 100% mol.

[0302] Os hidrogênios presentes em um composto orgânico particular têm diferentes capacidades para trocar com o deutério. Determinados átomos de hidrogênio são facilmente intercambiáveis sob condições fisiológicas e, se substituído por átomo de deutérios, é

esperado que os mesmos irão prontamente trocar por prótons após a administração a um paciente. Determinados átomos de hidrogênio pode ser mudados por átomos de deutério pela ação de um ácido deutérico tal como  $D_2SO_4/D_2O$ . Alternativamente, átomos de deutério podem ser incorporados em várias combinações durante a síntese dos compostos da presente invenção. Determinados átomos de hidrogênio não são facilmente intercambiáveis por átomos de deutério. Entretanto, átomos de deutério nas posições restantes podem ser incorporados pelo uso de materiais iniciais deuterados ou intermediários durante a construção dos compostos da presente invenção.

[0303] Compostos deuterados e deutério-enriquecidos da presente invenção podem ser preparados ao se usar métodos conhecidos descritos na literatura. Os referidos métodos podem ser realizados utilizando correspondentes deuterados e opcionalmente, outros reagentes e/ou intermediários contendo isótopos para sintetizar os compostos delineados aqui, ou invocar protocolos sintéticos padrão conhecidos na técnica para introduzir átomos isotópicos a uma estrutura química. Procedimentos relevantes e intermediários são descritos, por exemplo, em Lizondo, J et al., *Drugs Fut*, 21(11), 1116 (1996); Brickner, S J et al., *J Med Chem*, 39(3), 673 (1996); Mallesham, B et al., *Org Lett*, 5(7), 963 (2003); Publicações PCT WO 1997010223, WO 2005099353, WO 1995007271, WO 2006008754; Patentes US Nos. 7538189; 7534814; 7531685; 7528131; 7521421; 7514068; 7511013; e Publicações de Pedidos de Patentes US Nos. 20090137457; 20090131485; 20090131363; 20090118238; 20090111840; 20090105338; 20090105307; 20090105147; 20090093422; 20090088416; 20090082471, os métodos estão aqui incorporados por referência.

[0304] A presente invenção adicionalmente se refere a uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos um composto de fórmula I, um estereoisômero, profármaco, tautômero e/ou um sal de adição ácida fisiologicamente tolerado dos mesmos e opcionalmente pelo menos um veículo e/ou substância auxiliar fisiologicamente aceitável.

[0305] A presente invenção também se refere à compostos de fórmula I ou os estereoisômeros, N-óxidos, profármacos, tautômeros ou os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos para uso como um medicamento, e a compostos de fórmula I ou os estereoisômeros, N-óxidos, profármacos, tautômeros ou os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos para uso no tratamento de uma desordem médica suscetível ao tratamento com um composto que modula, preferivelmente inibe, a atividade de glicogênio sintase quinase 3 $\beta$ .

[0306] A presente invenção também se refere ao uso dos compostos de fórmula I ou de um estereoisômero, profármaco, tautômero ou um sal de adição ácida fisiologicamente tolerado dos mesmos para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma desordem suscetível ao tratamento com um composto que modula, preferivelmente inibe, a atividade de glicogênio sintase quinase 3 $\beta$ .

[0307] Adicionalmente, a presente invenção se refere a um método para tratar uma desordem médica susceptível a tratamento com um composto que modula atividade da glicogênio sintase quinase 3 $\beta$ , o referido método compreendendo administrar uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de fórmula I ou de um estereoisômero, profármaco, tautômero ou um sal de adição ácida fisiologicamente tolerado dos mesmos ou de uma composição farmacêutica como definida acima a um indivíduo em necessidade dos mesmos.

[0308] Os compostos de fórmula I de acordo com a presente invenção, assim como os estereoisômeros, os tautômeros, os profármacos e os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos, são capazes de modular a atividade na glicogênio sintase quinase 3 $\beta$ . Em particular, os compostos de fórmula I, assim como os estereoisômeros, os tautômeros, os profármacos e os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos, têm uma atividade inibitória na glicogênio sintase quinase 3 $\beta$ . Dentre os compostos de fórmula I os que são preferidos que alcançam a inibição efetiva em baixas concentrações. Em particular, os compostos de fórmula I são preferidos os quais inibem a glicogênio sintase quinase 3 $\beta$  a um nível de  $IC_{50} < 1 \mu\text{Mol}$ , mais preferivelmente a um nível de  $IC_{50} < 0,5 \mu\text{Mol}$ , particularmente preferivelmente a um nível de  $IC_{50} < 0,2 \mu\text{Mol}$  e ainda mais preferivelmente a um nível de  $IC_{50} < 0,1 \mu\text{Mol}$ .

[0309] Portanto os compostos de fórmula I de acordo com a presente invenção, seus estereoisômeros, tautômeros, seus profármacos e seus os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados são úteis para o tratamento de uma desordem médica susceptível a tratamento com um composto que modula atividade da glicogênio sintase quinase 3 $\beta$ . Como mencionado acima, doenças causadas por atividade anormal de GSK-3 $\beta$  e que assim pode ser tratada por fornecer o composto de fórmula I, um estereoisômero, tautômero, profármaco e/ou a um sal de adição ácida fisiologicamente tolerado dos mesmos, incluem em particular doenças neurodegenerativas tal como doença de Alzheimer. Adicionalmente, os compostos da presente invenção são também úteis para o tratamento de outras doenças neurodegenerativas tais como sintomas psiquiátricos comportamentais de demência, doença de Parkinson, tauopatias (por exemplo, demência frontotemporoparietal, degeneração corticobasal, doença de Pick, paralisia supranuclear progressiva, argyrophilic brain doença) e outra demência incluindo demência vascular; derrame agudo e outros danos traumáticos; acidentes cerebrovasculares (por exemplo, degeneração macular relacionada a idade); trauma da coluna vertebral e cerebral; neuropatias periféricas; desordens bipolares, retinopatias e glaucoma. Adicionalmente, os compostos da presente invenção são também úteis para o tratamento de esquizofrenia. Os compostos da presente invenção são também úteis para o tratamento de dor.

[0310] Doenças que podem ser tratadas por fornecer o composto de fórmula I, a es-

tereoisômero, tautômero, profármaco e/ou a um sal de adição ácida fisiologicamente tolerado dos mesmos, incluem adicionalmente doenças inflamatórias, tais como artrite reumatóide e osteoartrite.

[0311] Dentro do significado da presente invenção, um tratamento também inclui um tratamento preventivo (profilaxia), em particular como profilaxia de recaída ou profilaxia de fase, assim como o tratamento de sinais agudos ou crônicos, sintomas e/ou mau funcionamento. O tratamento pode ser orientado sintomaticamente, por exemplo, como a supressão de sintomas. O mesmo pode ser efetuado por um curto período, ser orientado para tratamento a médio prazo ou pode ser a longo prazo, por exemplo, dentro do contexto de uma terapia de manutenção.

[0312] Dentro do contexto do tratamento, o uso de acordo com a presente invenção dos compostos de fórmula I envolve um método. No referido método, uma quantidade eficaz de um ou mais compostos I, um estereoisômero, tautômero, profármaco ou sal de adição ácida fisiologicamente tolerável dos mesmos, em regra formulado de acordo com a prática farmacêutica e veterinária, é administrado ao indivíduo a ser tratado, preferivelmente um mamífero, em particular um ser humano sendo, animal produtivo ou animal doméstico. Se o referido tratamento é indicado, e em que forma ele deve ocorrer, depende do caso individual e está sujeito à avaliação médica (diagnóstico) que leva em consideração sinais, sintomas e/ou mau funcionamento que estejam presentes, os riscos de desenvolver sinais particulares, sintomas e/ou mau funcionamento, e outros fatores.

[0313] Em regra, o tratamento é efetuado por meio de uma administração única repetida diariamente, onde apropriado junto, ou alternando, com outros compostos ativos ou preparações contendo composto ativo de modo que uma dose diária preferivelmente a partir de cerca de 0,1 a 1000 mg/kg de peso corporal, no caso de administração oral, ou de a partir de cerca de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal, no caso de administração parenteral, é fornecido a um indivíduo a ser tratado.

[0314] A presente invenção também se refere a uma composição farmacêutica para tratar um indivíduo, preferivelmente um mamífero, em particular um ser humano sendo, animal produtivo ou animal doméstico. Assim, os compostos de acordo com a presente invenção são administrados habitualmente na forma de composição farmacêutica que comprehende um excipiente farmaceuticamente aceitável junto com pelo menos um composto de acordo com a presente invenção e, onde apropriado, outros composto ativos. As referidas composições podem, por exemplo, ser administradas por via oral, por via retal, por via transdér-mica, por via subcutânea, por via intravenosa, por via intramuscular ou por via intranasal.

[0315] Exemplos de formulações farmacêuticas adequadas são formas medicinais sólidas, tais como pós, grânulos, tabletes, em particular tabletes de filme, pastilhas, sachês, comprimidos, tabletes revestidos de açúcar, cápsulas, tais como cápsulas de gelatina dura e

cápsulas de gelatina macia, supositórios ou formas medicinais vaginais, formas medicinais semisólidas, tais como ungamentos, cremes, hidrogéis, pastas ou emplastros, e também formas medicinais líquidas, tais como soluções, emulsões, em particular emulsões de óleo em água, suspensões, por exemplo, loções, preparações de injeção e preparações de infusão, e colírios e gotas auriculares. Dispositivo de liberação implantados podem também ser usados para administrar inibidores de acordo com a presente invenção. Adicionalmente, é também possível se usar lipossomos ou microesferas.

[0316] Quando se produz a composição farmacêutica, os compostos de acordo com a presente invenção são opcionalmente misturados ou diluídos com um ou mais excipientes. Excipientes podem ser materiais sólidos, semissólidos ou líquidos que servem como veículos, transportadores ou meio para o composto ativo.

[0317] Excipientes adequados são relacionados nas monografias medicinais especializadas. Adicionalmente, as formulações podem compreender veículos farmaceuticamente aceitáveis ou substâncias auxiliares habituais, tais como lubrificantes, agentes umectantes, emulsificantes e agentes de suspensão, conservantes, antioxidantes, antiirritantes; agentes quelantes, auxiliares de revestimento; estabilizadores de emulsão, formadores de filme, formadores de gel; agentes de mascaramento de odores; corretivos do paladar; resina; hidrocolóides, solventes, solubilizantes, agentes neutralizantes; aceleradores de difusão, pigmentos, compostos de amônio quaternário; agentes re-engordurantes e sobre-engordurantes, matérias primas para pomadas, cremes ou óleos, derivados de silicone; auxiliares de propagação, estabilizantes, esterilizantes, bases para supositórios, auxiliares de comprimidos, tais como aglutinantes, agentes de enchimento, deslizantes, desintegrantes ou revestimentos; propelentes, agentes de secagem; opacificantes, espessantes, ceras, plástificantes e óleos minerais brancos. A formulação com relação a isso é baseada no conhecimento especialista como descritos, por exemplo, em Fiedler, H.P., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete [Encyclopedia of auxiliary substances for pharmacy, cosmetics and related fields], 4<sup>th</sup> edition, Aulendorf: ECV-Editio-Kantor-Verlag, 1996.

[0318] Os exemplos a seguir servem para explicar a presente invenção sem limitar a mesma.

#### Exemplos

[0319] Os compostos ou foram caracterizados via próton-NMR em d<sub>6</sub>-dimetilsulfóxido ou d-clorofórmio em um instrumento de NMR de 400 MHz ou de 500 MHz (Bruker AVANCE), ou por espectrometria de massa, em geral registrados via HPLC-MS em um rápido gradiente em material-C18 (modo de eletropulverização – ionização (ESI)), ou ponto de fusão.

[0320] As propriedades espectrais da ressonância nuclear magnética (NMR) se re-

ferem ao desvio químico ( $\delta$ ) expresso em partes por milhão (ppm). A área relativa dos desvios no espectro de  $^1\text{H-NMR}$  corresponde ao número de átomos de hidrogênio para um tipo funcional particular em uma molécula. A natureza do desvio, com relação à multiplicidade, é indicado como singuleto (s), amplo singuleto (s. br.), duplo (d), amplo duplo (d br.), triplo (t), amplo triplo (t br.), quarteto (q), quinteto (quint.) e multiplo (m).

Abreviações:

DCM - diclorometano

DMSO - dimetilsulfóxido

DMF - dimetilformamida

MeOH - metanol

AcOH - ácido acético

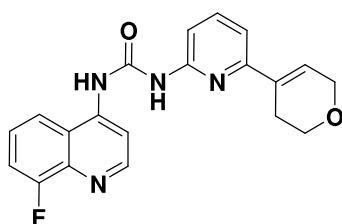
TFA - ácido trifluoroacético

RT - temperatura ambiente

quant.- quantitativo

#### I.Exemplos de Preparação

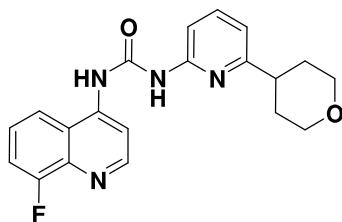
Exemplo 1: 1-(6-(3,6-Diidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)-3-(8-fluoroquinolin-4-il)ureia



[0321] 1-(8-Fluoroquinolin-4-il)-3-(6-iodopiridin-2-il)ureia (250 mg, 0,582 mmol), 2-(3,6-dihydro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (187 mg, 0,873 mmol), solução de carbonato de sódio (2M, 1,31 mL, 2,62 mmol) e tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (68 mg, 0,058 mmol) foram dissolvidos em 5 mL de DMF sob uma atmosfera de argônio e a mistura foi agitada a 80 °C, em um forno de microondas, por uma hora. Após o solvente ter sido evaporado até secar, o resíduo resultante foi tratado com água e a mistura foi então extraído com acetato de etila. Após as fases orgânicas combinadas terem sido secas sobre sulfato de sódio e o solvente ter sido filtrado e evaporado até secar, o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna para proporcionar o produto de título (50 mg, 19%).

[0322]  $^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO, 400 MHz)  $\delta$  3,32 (m, 5H), 3,95 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,60 (m, 4H), 7,78 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,80 (m, 1H), 9,98 (s, 1H), 10,70 (s, 1H); MS (APCI+) m/z 365,1 (M+H+, 100%).

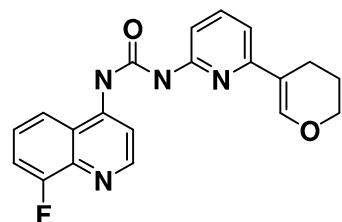
Exemplo 2: 1-(8-Fluoroquinolin-4-il)-3-(6-(tetraidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)ureia



[0323] A solução de (1-(6-(3,6-dihydro-2H-piran-4-yl)pyridin-2-yl)-3-(8-fluoroquinolin-4-yl)ureia (21 mg, 0,058 mmol) e 12,3 mg de paládio em carvão em 20 mL de metanol junto com 1 mL de DMF e 1 gota de AcOH foi agitada sob 1 atm de hidrogênio por 18 horas. Filtragem e evaporação até secar proporcionou 21 mg (99%) do produto de título desejado.

[0324]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ , 400 MHz)  $\delta$  1,15 (m, 2H), 1,78 (m, 4H), 2,95 (m, 1H), 3,95 (d, 2H), 6,97 (d, 1H), 7,48 (br s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,75 (t, 1H), 8,08 (m, 1H), 8,35 (d, 1H), 9,82 (m, 1H), 10,11 (s, 1H); MS (APCI+) m/z 367,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%).

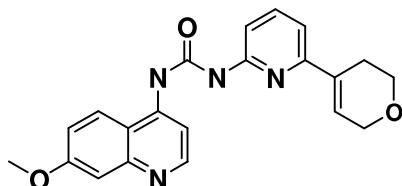
Exemplo 3: 1-(6-(3,4-Dihydro-2H-piran-5-yl)pyridin-2-yl)-3-(8-fluoroquinolin-4-yl)ureia



[0325] Preparado pelo método descrito no exemplo 1.

[0326] MS (APCI+) m/z 365,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%).

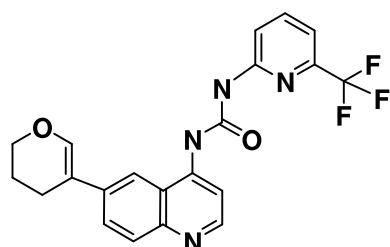
Exemplo 4: 1-(6-(3,6-Dihydro-2H-piran-4-yl)pyridin-2-yl)-3-(7-metóxiquinolin-4-yl)ureia



[0327] Preparado pelo método descrito no exemplo 1.

[0328] MS (APCI+) m/z 377,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%).

Exemplo 5: 1-(6-(3,4-Dihydro-2H-piran-5-yl)quinolin-4-yl)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-yl)ureia

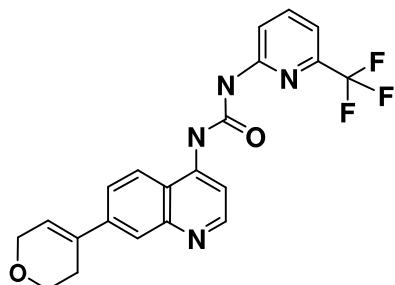


[0329] Preparado pelo método descrito no exemplo 1.

[0330] MS (APCI+) m/z 415,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%).

Exemplo 6: 1-(7-(3,6-Dihydro-2H-piran-4-yl)quinolin-4-yl)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-

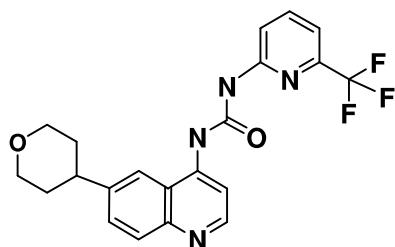
ii)ureia



[0331] Preparado pelo método descrito no exemplo 1.

[0332] MS (APCI+) m/z 415,1 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

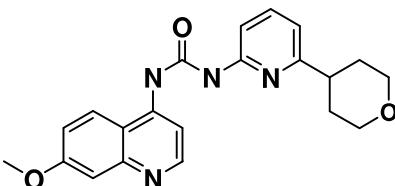
Exemplo 7: 1-(6-(Tetrahydro-2H-piran-4-il)quinolin-4-il)-3-(trifluoromethyl)piridin-2-ureia



[0333] Preparado pelo método descrito no exemplo 2.

[0334] MS (APCI+) m/z 417,1 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

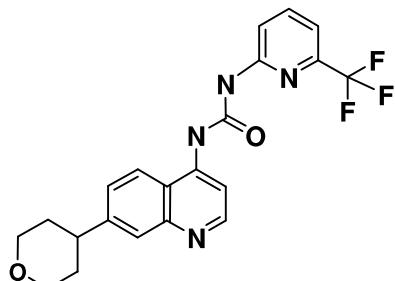
Exemplo 8: 1-(7-Metoxiquinolin-4-il)-3-(6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)ureia



[0335] Preparado pelo método descrito no exemplo 2.

[0336] MS (APCI+) m/z 379,1 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

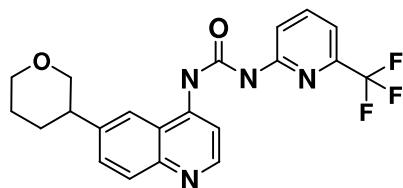
Exemplo 9: 1-(7-(Tetrahydro-2H-piran-4-il)quinolin-4-il)-3-(6-(trifluoromethyl)piridin-2-ureia



[0337] Preparado pelo método descrito no exemplo 2.

[0338] MS (APCI+) m/z 417,1 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

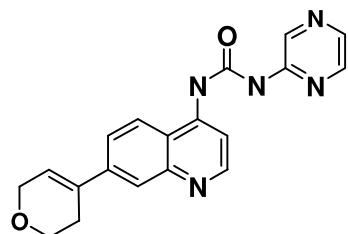
Exemplo 10: 1-(6-(Tetrahydro-2H-piran-3-il)quinolin-4-il)-3-(trifluoromethyl)piridin-2-ureia



[0339] Preparado pelo método descrito no exemplo 2.

[0340] MS (APCI+) m/z 417,1 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

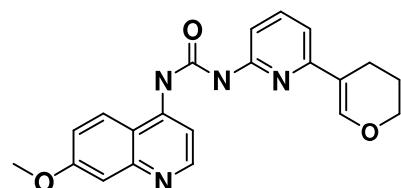
Exemplo 11: 1-(7-(3,6-Dihydro-2H-piran-4-il)quinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)ureia



[0341] Preparado pelo método descrito no exemplo 1.

[0342] MS (APCI+) m/z 348,1 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

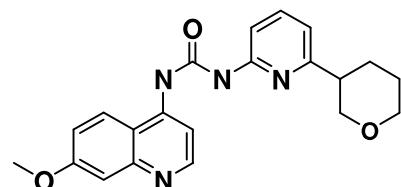
Exemplo 12: 1-(6-(3,4-Dihydro-2H-piran-5-il)piridin-2-il)-3-(7-metóxiquinolin-4-il)ureia



[0343] Preparado pelo método descrito no exemplo 1.

[0344] MS (APCI+) m/z 377,1 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

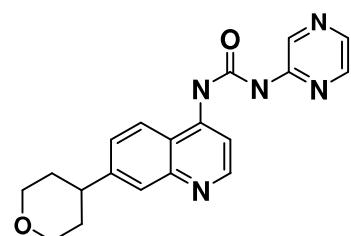
Exemplo 13: 1-(7-Metóxiquinolin-4-il)-3-(6-(tetraidro-2H-piran-3-il)piridin-2-il)ureia



[0345] Preparado pelo método descrito no exemplo 2.

[0346] MS (APCI+) m/z 379,2 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

Exemplo 14: 1-(Pirazin-2-il)-3-(7-(tetraidro-2H-piran-4-il)quinolin-4-il)ureia

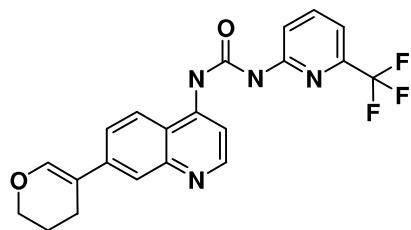


[0347] Preparado pelo método descrito no exemplo 2.

[0348] MS (APCI+) m/z 350,2 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

Exemplo 15: 1-(7-(3,4-Dihydro-2H-piran-5-il)quinolin-4-il)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-

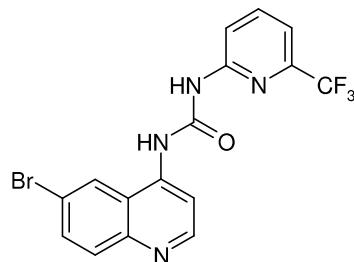
il)ureia



[0349] Preparado pelo método descrito no exemplo 1.

[0350] MS (APCI+) m/z 415,1 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

Exemplo 16: 1-(6-Bromo-quinolin-4-il)-3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-ureia

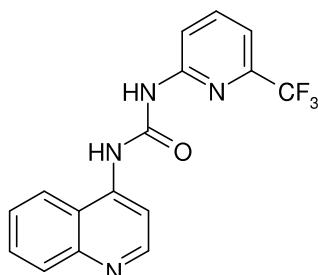


[0351] 366 mg de bis(triclorometil)carbonato (1,234 mmol) foram dissolvidos em 7 mL de diclorometano (DCM) e resfriado a 0 °C. À referida mistura uma solução de 400 mg 6-(trifluorometil)piridin-2-amina (2,467 mmol) e 379 µL de trietilamina (5,43 mmol) em 9,7 mL de DCM foi lentamente adicionada por 60 minutos a 0 °C e a agitação foi então continuada por mais 60 minutos a 23 °C. 550 mg 6-bromoquinolin-4-amina (2,467 mmol) e 379 µL trietilamina (5,43 mmol) foram suspensos em 9,7 mL de DCM e a suspensão foi lentamente adicionada à mistura de reação a 23 °C, a qual se tornou uma solução clara após 45 minutos. Após agitação durante a noite a mistura de reação foi vertida em água gelada e agitada por 2 horas. O precipitado formado foi retirado por filtração e seco em vácuo por 24 h. 810 mg do produto desejado foram obtidas como pó bege (rendimento: 80%). A matéria prima já quase pura foi usada sem purificação adicional.

[0352] H NMR (DMSO-d<sup>6</sup>, 400MHz): δ [ppm]: 10,26 (s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,79 (d, 1 H), 8,44 (d, 1 H), 8,28 (d, 1 H), 8,19 (d, 1 H), 8,09 (dd, 1 H), 7,88 (dd, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 7,57 (d, 1 H)

[0353] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 413,0

Exemplo 17: 1-(6-(Trifluorometil)piridin-2-il)-3-quinolin-4-il-ureia

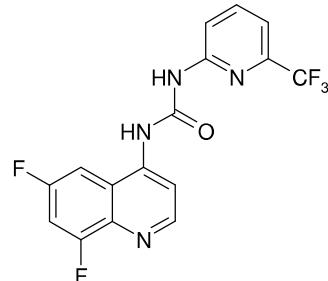


[0354] O composto de título foi preparado como descrito no exemplo 16, substituin-

do 6-bromoquinolin-4-amina por quinolin-4-ilamina.

[0355] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 333,1

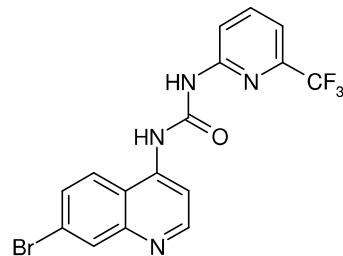
Exemplo 18: 1-(6,8-Difluoroquinolin-4-il)-3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-ureia



[0356] O composto de título foi preparado como descrito no exemplo 16, substituindo 6-bromoquinolin-4-amina por 6,8-difluoro-quinolin-4-ilamina.

[0357] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 369,0

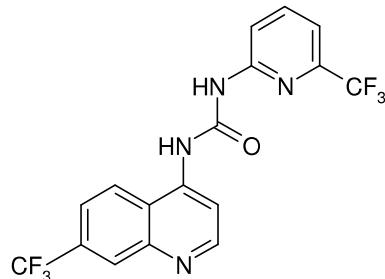
Exemplo 19: 1-(7-Bromoquinolin-4-il)-3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-ureia



[0358] O composto de título foi preparado como descrito no exemplo 16, substituindo 6-bromoquinolin-4-amina por 7-bromoquinolin-4-amina.

[0359] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 410,9/412,9

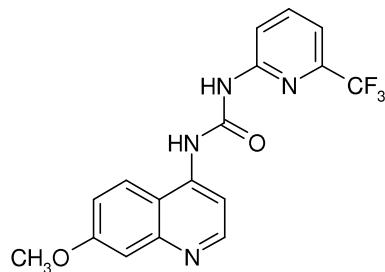
Exemplo 20: 1-(7-Trifluorometilquinolin-4-il)-3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-ureia



[0360] O composto de título foi preparado como descrito no exemplo 16, substituindo 6-bromoquinolin-4-amina por 7-trifluorometil-quinolin-4-ilamina.

[0361] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 401,1

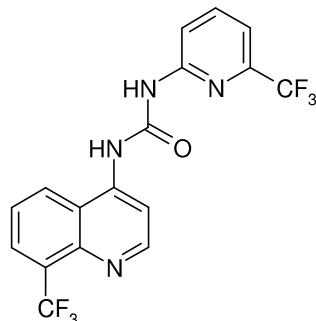
Exemplo 21: 1-(7-Metoxiquinolin-4-il)-3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-ureia



[0362] O composto de título foi preparado como descrito no exemplo 16, substituindo 6-bromoquinolin-4-amina por 7-metoxi-quinolin-4-ilamina.

[0363] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 363,1

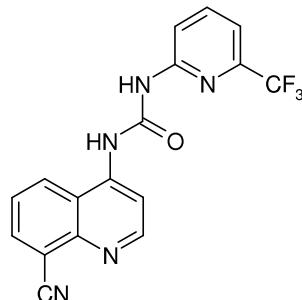
Exemplo 22: 1-(8-Trifluorometilquinolin-4-il)-3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-ureia



[0364] O composto de título foi preparado como descrito no exemplo 16, substituindo 6-bromoquinolin-4-amina por 8-trifluorometil-quinolin-4-ilamina.

[0365] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 401,1

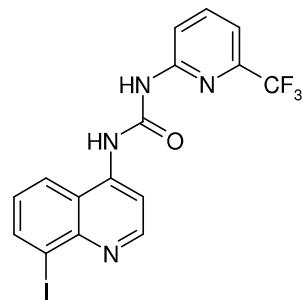
Exemplo 23: 1-(8-Cianoquinolin-4-il)-3-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-ureia



[0366] O composto de título foi preparado como descrito no exemplo 16, substituindo 6-bromoquinolin-4-amina por 8-ciano-quinolin-4-ilamina.

[0367] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 358,1

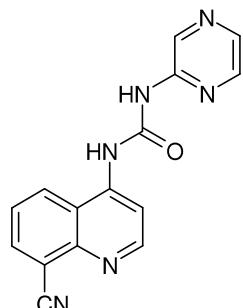
Exemplo 24: 1-(8-Iodoquinolin-4-il)-3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-ureia



[0368] O composto de título foi preparado como descrito no exemplo 16, substituindo 6-bromoquinolin-4-amina por 8-iodo-quinolin-4-ilamina.

[0369] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 459,0/459,9

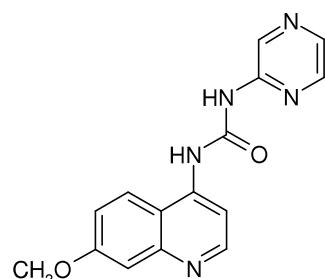
Exemplo 25: 1-(8-Cianoquinolin-4-il)-3-pirazin-2-il-ureia



[0370] O composto de título foi preparado como descrito no exemplo 16, substituindo 6-bromoquinolin-4-amina por 8-ciano-quinolin-4-ilamina e 6-trifluorometilpiridina-2-amina por pirazina-2-ilamina.

[0371] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 291,1

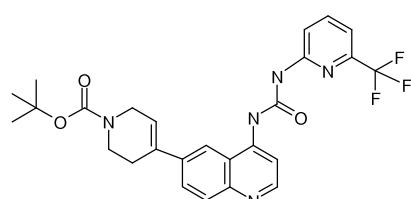
Exemplo 26: 1-(7-Metóxiquinolin-4-il)-3-pirazin-2-il-ureia



[0372] O composto de título foi preparado como descrito no exemplo 16, substituindo 6-bromoquinolin-4-amina por 7-metoxi-quinolin-4-ilamina e 6-trifluorometilpiridina-2-amina por pirazina-2-ilamina.

[0373] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 296,1

Exemplo 27: 4-{4-[3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-ureido]-quinolin-6-il}-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxilato de *terc*-butila



Etapa 1: 1-(6-Bromo-quinolin-4-il)-3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-ureia

[0374] 366 mg de bis(triclorometil)carbonato (1,234 mmol) foram dissolvidos em 7 mL de DCM e resfriado a 0°C. À referida mistura uma solução de 400 mg de 6-(trifluorometil)piridin-2-amina (2,467 mmol) e 379 µL de trietilamina (5,43 mmol) em 9,7 mL de DCM foi lentamente adicionada por 60 minutos a 0°C, e agitação foi continuada por mais 60 minutos adicionais a temperatura ambiente. 550 mg de 6-bromoquinolin-4-amina (2,467

mmol) e 379  $\mu$ L de trietilamina (5,43 mmol) foram suspensos em 9,7 mL e subsequentemente lentamente adicionada à mistura de reação em temperatura ambiente, a qual se tornou uma solução clara após 45 minutos. Após agitação durante a noite a mistura de reação foi vertida em água gelada e agitada por 2 horas. A precipitação formada foi retirada por filtragem e seca em vácuo por 24 horas. 810 mg do produto desejado foram obtidas como um pó bege (rendimento: 80%). A matéria prima quase pura foi usada sem purificação adicional na próxima etapa.

[0375]  $^1$ H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz):  $\delta$  [ppm]: 10,26 (s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,79 (d, 1 H), 8,44 (d, 1 H), 8,28 (d, 1 H), 8,19 (d, 1 H), 8,09 (dd, 1 H), 7,88 (dd, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,57 (d, 1H)

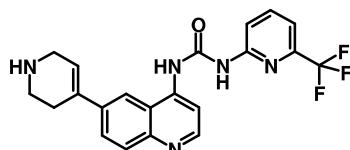
[0376] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 413,0

Etapa 2: 4-{4-[3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-ureido]-quinolin-6-il}-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxilato de *terc*-butila

[0377] 1,500g de 1-(6-bromo-quinolin-4-il)-3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-ureia (3,65 mmol), 1,692 g de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-diidropiridina-1(2H)-carboxilato de *terc*-butila (5,47 mmol), 0,422g de tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (0,365 mmol) e 8,21 mL de uma 2M solução de carbonato de sódio (16,42 mmol) foram dissolvidos/suspensos em 32 mL de DMF em um frasco de microondas, enxaguados com vácuo/argônio, e subsequentemente aquecidos no microondas por 1 hora a 80 °C. HPLC/MSD indicou a formação quase completa do produto desejado. A mistura de reação foi vertida em gelo, agitada por 1 hora, e a precipitação formada foi retirada por filtragem e seca em vácuo por 24 horas. 2 g do produto desejado foram obtidas como um pó bege (rendimento: quant.). A matéria prima quase pura foi usada sem purificação adicional na próxima etapa.

[0378] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 514,2

Exemplo 28: 1-[6-(1,2,3,6-Tetraidro-piridin-4-il)-quinolin-4-il]-3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-ureia



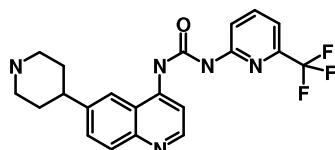
[0379] 0,2 g de 4-{4-[3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-ureido]-quinolin-6-il}-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxilato de *terc*-butila (0.389 mmol) foram dissolvidos em 0,6 mL de DCM (solução amarela). 0,300 mL de TFA (3.89 mmol) foram adicionadas e a mistura de reação foi agitada por 2 horas em temperatura ambiente. Após a evaporação do solvente e do excesso de TFA em vácuo, água foi adicionada ao resíduo, a mistura acídica extraída com acetato de etila, a fase de água ajustada a pH 9 com 1M de NaOH e subsequentemente extraída três vezes com DCM. As soluções de DCM combinadas foram lavadas com uma pequena quantidade de salmoura, secas sobre sulfato de sódio e o solvente foi removido em

vácuo. 130 mg do produto desejado foram obtidas como um pó amarelo claro (rendimento: 81%).

[0380]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz):  $\delta$  [ppm]: 10,81 (amplo s, 1 H), 10,11 (amplo s, 1 H), 8,67 (d, 1 H), 8,28 (d, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 8,06 (dd, 1 H), 7,88 e 7,91 (2d, 2H), 7,53 (d, 1H), 6,47 (amplo s, 1H), 3,45 (amplo s, 2H), 3,3 (muito amplo s), 3,00 (t, 2H), 2,56 (amplo s, 2H)

[0381] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 414,1

Exemplo 29: 1-(6-(Piperidin-4-il)quinolin-4-il)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)ureia

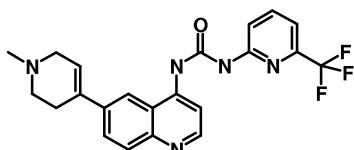


[0382] 0,59 g de 1-(6-(1,2,3,6-tetraidropiridin-4-il)quinolin-4-il)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)ureia (0,427 mmol) foram dissolvidos em uma mistura de 143 mL de dioxano e 10 mL de etanol. Após adição de 0,152 g de Pd/C (1,427 mmol) e 0,082 mL de ácido acético (1,427 mmol), hidrogenação foi realizada por 7 horas a 60 °C e durante a noite a temperatura ambiente, que levou a completa hidrogenação da ligação dupla de acordo com análise HPLC/MSD. O catalisador foi retirado por filtragem, o solvente removido sob pressão reduzida e o resíduo extraído três vezes com acetato de etila após a adição de água e uma pequena quantidade de NaOH (pH 9). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma pequena quantidade de salmoura, secas sobre sulfato de sódio e o solvente foi removido sob pressão reduzida. 593 mg do produto desejado foram obtidas como um pó amarelo claro (rendimento: 64%).

[0383]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz):  $\delta$  [ppm]: 10,64 (amplo s, 1 H), 9,79 (amplo s, 1 H), 8,70 (d, 1 H), 8,21 - 8,24 (m, 2H), 8,05 - 8,09 (m, 2H), 7,93 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 3,74 (muito amplo s), 3,16 (amplo d, 2H), 2,82 - 2,89 (m, 1H), 2,69 - 2,77 (m, 2H), 1,75 - 1,89 (m, 4H),

[0384] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 416,2

Exemplo 30: 1-[6-(1-Metil-1,2,3,6-tetraidro-piridin-4-il)-quinolin-4-il]-3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-ureia



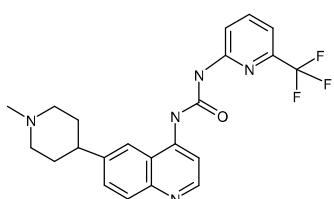
[0385] A 0,12 g de 1-[6-(1,2,3,6-tetraidropiridin-4-il)-quinolin-4-il]-3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-ureia (0,290 mmol) foram adicionados subsequentemente 2 mL de metanol, 0,366 mL de formaldeído (4,64 mmol) e uma solução de 0,055 g de boroidreto de sódio (1,451 mmol) em 0,8 mL de água. A reação foi relativamente exotérmica. Uma pequena

quantidade de 2M HCl foi adicionada à mistura de reação até um pH de 3 para destruir o excesso de boroidreto de sódio. Após a neutralização com bicarbonato de sódio, metanol foi evaporado sob pressão reduzida, água adicionada ao resíduo, a mistura de reação extraída três vezes com acetato de etila, as fases orgânicas combinadas e secas sobre sulfato de sódio e o solvente evaporado sob pressão reduzida. 120 mg do produto desejado foram obtidas como um pó bege (rendimento: 97%).

[0386]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz):  $\delta$  [ppm]: 10,45 (amplo s, 1 H), 9,47 (amplo s, 1 H), 8,67 (d, 1 H), 8,28 (d, 1 H), 8,22 (d, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,06 (dd, 1 H), 7,89 (dd, 2 H), 7,53 (d, 1 H), 6,39 (amplo s, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,09 (s, 2H), 2,68 (amplo s, 2H), 2,64-2,66 (m, 2H).

[0387] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 428,2

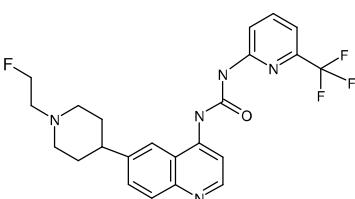
Exemplo 31: 1-[6-(1-Metil-piperidin-4-il)-quinolin-4-il]-3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-ureia



[0388] O composto de título foi preparado como descrito no exemplo 29, substituindo 1-(6-(1,2,3,6-tetraidropiridin-4-il)quinolin-4-il)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)ureia por 1-[6-(1-Metil-1,2,3,6-tetraidro-piridin-4-il)-quinolin-4-il]-3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-ureia.

[0389] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 430,1

Exemplo 32: 1-{6-[1-(2-Fluoro-etyl)-piperidin-4-il]-quinolin-4-il}-3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-ureia

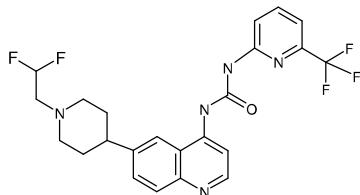


[0390] Uma mistura de reação contendo 0,27 g de 1-(piperidin-4-il)quinolin-4-il)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)ureia (0,650 mmol), 0,073 mL de 1-bromo-2-fluoroetano (0,975 mmol), 1,059 g de carbonato de césio (3,25 mmol) e 6,5 mL de dioxano foi agitada em um frasco a 60 °C por 4 horas. Em virtude da reação não completa, 0,049 mL adicionais de 1-bromo-2-fluoroetano (0,650 mmol) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada a 60 °C por 18 horas. Solução de bicarbonato de sódio saturada foi adicionada e a mistura extraída três vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram lavadas uma vez com salmoura, secas sobre sulfato de sódio e o solvente removido sob pressão reduzida. Após purificação da matéria prima (190 mg) por cromatografia de coluna (sílica gel, DCM/MeOH 95:5) 90 mg do produto desejado foram obtidas como um pó bege (rendimento: 47%).

30%).

[0391] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 462,2

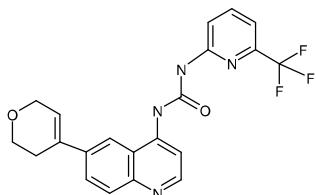
Exemplo 33: 1-[6-[1-(2,2-Difluoro-etyl)-piperidin-4-il]-quinolin-4-il]-3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-ureia



[0392] O composto de título foi preparado como descrito no exemplo 32, substituindo 1-bromo-2-fluoroetano por 1,1-difluoro-2-iodoetano.

[0393] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 480,2

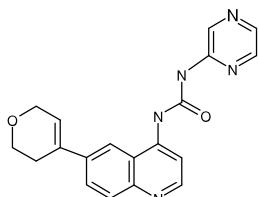
Exemplo 34: 1-[6-(3,6-Diidro-2H-piran-4-il)-quinolin-4-il]-3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-ureia



[0394] O composto de título foi preparado como descrito no exemplo 27 etapa 2, substituindo 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-diidropiridina-1(2H)-carboxilato de *terc*-butila por 2-(3,6-dihydro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano.

[0395] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 415,1

Exemplo 35: 1-[6-(3,6-Diidro-2H-piran-4-il)-quinolin-4-il]-3-pirazin-2-il-ureia



Etapa 1: 1-(6-Bromoquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)ureia

[0396] O composto de título foi preparado como descrito no exemplo 27 etapa 1, substituindo 6-(trifluorometil)piridin-2-amina por 6-bromoquinolin-4-amina e 6-bromoquinolin-4-amina por pirazin-2-amina.

[0397] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 345,9

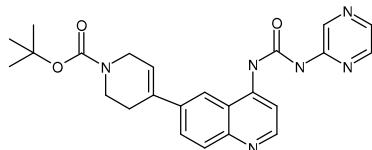
Etapa 2: 1-[6-(3,6-Diidro-2H-piran-4-il)-quinolin-4-il]-3-pirazin-2-il-ureia

[0398] O composto de título foi preparado como descrito no exemplo 27 etapa 2, substituindo 1-(6-bromo-quinolin-4-il)-3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-ureia por 1-(6-bromoquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)ureia e 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-diidropiridina-1(2H)-carboxilato de *terc*-butila por 2-(3,6-dihydro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano.

tetrametil-1,3,2-dioxaborolano.

[0399] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 348,1

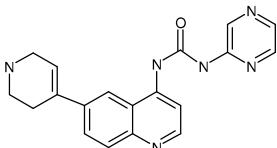
Exemplo 36: 4-[4-(3-pirazin-2-ilureido)quinolin-6-il]-5,6-diidropiridina-1(2H)-carboxilato de *terc*-butila



[0400] O composto de título foi preparado como descrito no exemplo 27 etapa 2, substituindo 1-(6-bromo-quinolin-4-il)-3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-ureia por 1-(6-bromoquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)ureia (exemplo 35 etapa 1).

[0401] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 447,2

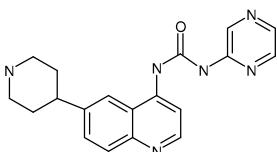
Exemplo 37: 1-Pirazin-2-il-3-[6-(1,2,3,6-tetraidropiridin-4-il)-quinolin-4-il]-ureia



[0402] O composto de título foi preparado como descrito no exemplo 28, substituindo 4-[4-(3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-ureido)-quinolin-6-il]-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxilato de *terc*-butila por 4-[4-(3-pirazin-2-ilureido)quinolin-6-il]-5,6-diidropiridina-1(2H)-carboxilato de *terc*-butila (exemplo 36).

[0403] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 347,1

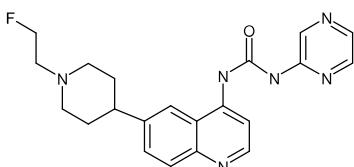
Exemplo 38: 1-(6-Piperidin-4-il-quinolin-4-il)-3-pirazin-2-il-ureia



[0404] O composto de título foi preparado como descrito no exemplo 29, substituindo 1-(6-(1,2,3,6-tetraidropiridin-4-il)quinolin-4-il)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)ureia por 1-pirazin-2-il-3-[6-(1,2,3,6-tetraidropiridin-4-il)-quinolin-4-il]-ureia (exemplo 37).

[0405] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 349,2

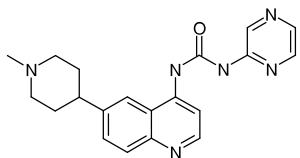
Exemplo 39: 1-[6-[1-(2-Fluoro-etyl)-piperidin-4-il]-quinolin-4-il]-3-pirazin-2-il-ureia



[0406] O composto de título foi preparado como descrito no exemplo 32, substituindo 1-(6-(piperidin-4-il)quinolin-4-il)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)ureia por 1-(6-piperidin-4-il-quinolin-4-il)-3-pirazin-2-il-ureia (exemplo 38).

[0407] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 395,2

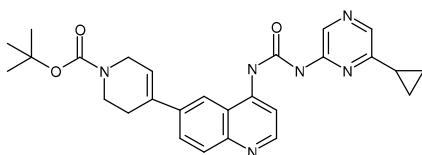
## Exemplo 40: 1-[6-(1-Metil-piperidin-4-il)-quinolin-4-il]-3-pirazin-2-il-ureia



[0408] O composto de título foi preparado como descrito no exemplo 30, substituindo 1-[6-(1,2,3,6-tetraidropiridin-4-il)-quinolin-4-il]-3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-ureia por 1-(6-piperidin-4-il-quinolin-4-il)-3-pirazin-2-il-ureia (exemplo 38).

[0409] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 363,2

Exemplo 41: 4-{4-[3-(6-ciclopropil-pirazin-2-il)-ureido]-quinolin-6-il}-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxilato de *terc*-butila



Etapa 1: 1-(6-Bromoquinolin-4-il)-3-(6-ciclopropilpirazin-2-il)ureia

[0410] O composto de título foi preparado como descrito no exemplo 27 etapa 1, substituindo 6-(trifluorometil)piridin-2-amina por 6-bromoquinolin-4-amina e 6-bromoquinolin-4-amina por 6-ciclopropilpirazin-2-amina.

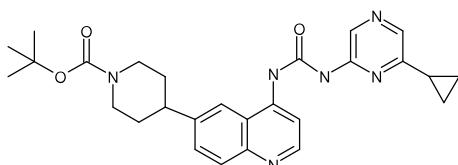
[0411] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 386,0

Etapa 2: 4-{4-[3-(6-ciclopropil-pirazin-2-il)-ureido]-quinolin-6-il}-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxilato de *terc*-butila

[0412] O composto de título foi preparado como descrito no exemplo 27 etapa 2, substituindo 1-(6-bromo-quinolin-4-il)-3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-ureia por 1-(6-bromoquinolin-4-il)-3-(6-ciclopropilpirazin-2-il)ureia (exemplo 15 etapa 1).

[0413] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 487,2

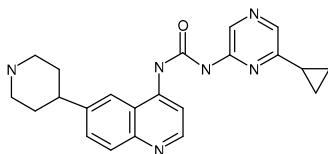
Exemplo 42: 4-{4-[3-(6-ciclopropil-pirazin-2-il)-ureido]-quinolin-6-il}-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila



[0414] O composto de título foi preparado como descrito no exemplo 29, substituindo 1-(6-(1,2,3,6-tetraidropiridin-4-il)quinolin-4-il)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)ureia por 4-{4-[3-(6-ciclopropil-pirazin-2-il)-ureido]-quinolin-6-il}-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxilato de *terc*-butila (exemplo 41).

[0415] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 489,2

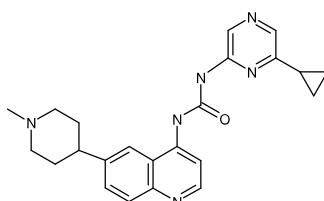
Exemplo 43: 1-(6-Ciclopropil-pirazin-2-il)-3-(6-piperidin-4-il-quinolin-4-il)-ureia



[0416] O composto de título foi preparado como descrito no exemplo 28, substituindo 4-{4-[3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-ureido]-quinolin-6-il}-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxilato de *terc*-butila por 4-{4-[3-(6-ciclopropil-pirazin-2-il)-ureido]-quinolin-6-il}-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (exemplo 42).

[0417] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 389,2

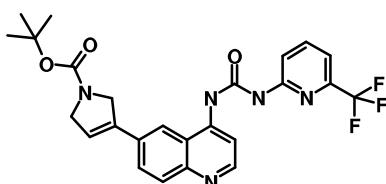
Exemplo 44: 1-(6-Ciclopropil-pirazin-2-il)-3-[6-(1-metil-piperidin-4-il)-quinolin-4-il]-ureia



[0418] O composto de título foi preparado como descrito no exemplo 30, substituindo 1-[6-(1,2,3,6-tetraidro-piridin-4-il)-quinolin-4-il]-3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-ureia por 1-(6-ciclopropil-pirazin-2-il)-3-(6-piperidin-4-il-quinolin-4-il)-ureia (exemplo 43).

[0419] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 403,1

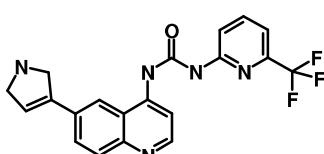
Exemplo 45: 3-{4-[3-(6-Trifluorometil-piridin-2-il)-ureido]-quinolin-6-il}-2,5-diidropirrola-1-carboxilato de *terc*-butila



[0420] O composto de título foi preparado como descrito no exemplo 27 etapa 2, substituindo *terc*-butila 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-diidropiridina-1(2H)-carboxilato por 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-diidro-1H-pirrola-1-carboxilato de *terc*-butila.

[0421] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 500,2

Exemplo 46: 1-[6-(2,5-Diido-1H-pirrol-3-il)-quinolin-4-il]-3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-ureia

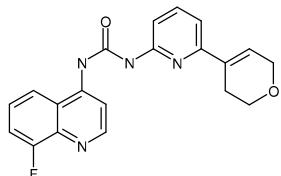


[0422] O composto de título foi preparado como descrito no exemplo 28, substituindo 4-{4-[3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-ureido]-quinolin-6-il}-3,6-diidro-2H-piridina-1-

carboxilato de *terc*-butila por 3-{4-[3-(6-Trifluorometil-piridin-2-il)-ureido]-quinolin-6-il}-2,5-diidro-pirrola-1-carboxilato de *terc*-butila (exemplo 45).

[0423] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 400,1

Exemplo 47: 1-[6-(3,6-Diidro-2H-piran-4-il)-piridin-2-il]-3-(8-fluoro-quinolin-4-il)-ureia



Etapa 1: 1-(8-Fluoroquinolin-4-il)-3-(6-iodopiridin-2-il)ureia

[0424] O composto de título foi preparado como descrito no exemplo 27 etapa 1, substituindo 6-(trifluorometil)piridin-2-amina por 4-amino-8-fluoroquinolina e 6-bromoquinolin-4-amina por 6-iodopiridin-2-amina.

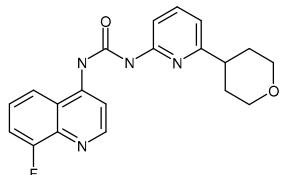
[0425] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 409,0

Etapa 2: 1-[6-(3,6-Diidro-2H-piran-4-il)-piridin-2-il]-3-(8-fluoro-quinolin-4-il)-ureia

[0426] O composto de título foi preparado como descrito no exemplo 27 etapa 2, substituindo 1-(6-bromo-quinolin-4-il)-3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-ureia por 1-(8-fluoroquinolin-4-il)-3-(6-iodopiridin-2-il)ureia (exemplo 47, etapa 1) e 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-diidropiridina-1(2H)-carboxilato de *terc*-butila por 2-(3,6-diidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano.

[0427] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 365,1

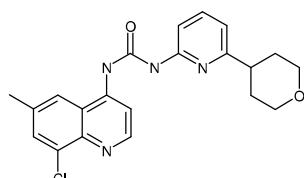
Exemplo 48: 1-(8-Fluoro-quinolin-4-il)-3-[6-(tetraidro-piran-4-il)-piridin-2-il]-ureia



[0428] O composto de título foi preparado como descrito no exemplo 29, substituindo 1-(6-(1,2,3,6-tetraidropiridin-4-il)quinolin-4-il)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)ureia por 1-[6-(3,6-diidro-2H-piran-4-il)-piridin-2-il]-3-(8-fluoro-quinolin-4-il)-ureia (exemplo 47) e por realizar a hidrogenação a temperatura ambiente por pelo menos 24 horas .

[0429] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 367,15

Exemplo 49: 1-(8-Cloro-6-metil-quinolin-4-il)-3-[6-(tetraidro-piran-4-il)-piridin-2-il]-ureia

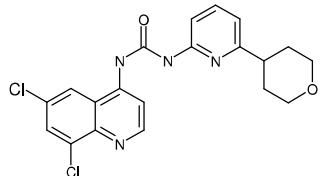


[0430] O composto de título foi preparado como descrito no exemplo 27 etapa 1,

substituindo 6-(trifluorometil)piridin-2-amina por 4-amino-8-cloro-6-metilquinolina e 6-bromoquinolin-4-amina por 6-(tetraidro-2H-piran-4-il)piridin-2-amina .

[0431] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 397,1

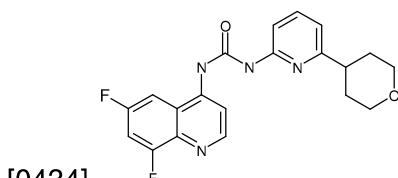
Exemplo 50: 1-(6,8-Dicloro-quinolin-4-il)-3-[6-(tetraidro-piran-4-il)-piridin-2-il]-ureia



[0432] O composto de título foi preparado como descrito no exemplo 27 etapa 1, substituindo 6-(trifluorometil)piridin-2-amina por 6-(tetraidro-2H-piran-4-il)piridin-2-amina e 6-bromoquinolin-4-amina por 4-amino-6,8-dicloroquinolina.

[0433] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 418,1

Exemplo 51: 1-(6,8-Difluoro-quinolin-4-il)-3-[6-(tetraidro-piran-4-il)-piridin-2-il]-ureia

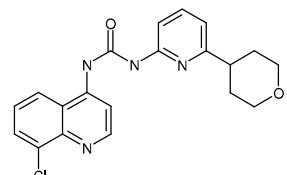


[0434]

[0435] O composto de título foi preparado como descrito no exemplo 27 etapa 1, substituindo 6-(trifluorometil)piridin-2-amina por 4-amino-6,8-difluoroquinolina e 6-bromoquinolin-4-amina por 6-(tetraidro-2H-piran-4-il)piridin-2-amina.

[0436] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 385,1

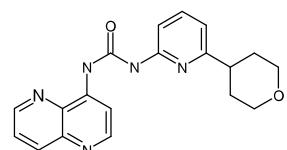
Exemplo 52: 1-(8-Cloro-quinolin-4-il)-3-[6-(tetraidro-piran-4-il)-piridin-2-il]-ureia



[0437] O composto de título foi preparado como descrito no exemplo 27 etapa 1, substituindo 6-(trifluorometil)piridin-2-amina por 6-(tetraidro-2H-piran-4-il)piridin-2-amina e 6-bromoquinolin-4-amina por 8-cloroquinolin-4-amina.

[0438] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 383,2

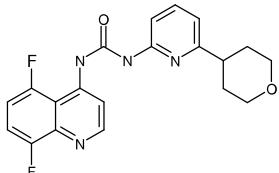
Exemplo 53: 1-[1,5]Naftipiridin-4-il-3-[6-(tetraidro-piran-4-il)-piridin-2-il] ureia



[0439] O composto de título foi preparado como descrito no exemplo 27 etapa 1, substituindo 6-(trifluorometil)piridin-2-amina por 6-(tetraidro-2H-piran-4-il)piridin-2-amina e 6-bromoquinolin-4-amina por 1,5-naftipiridin-4-amina.

[0440] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 350,2

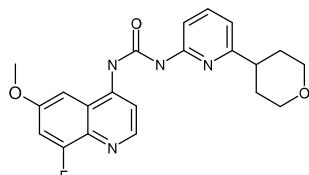
Exemplo 54: 1-(5,8-Difluoro-quinolin-4-il)-3-[6-(tetraidro-piran-4-il)-piridin-2-il]-ureia



[0441] O composto de título foi preparado como descrito no exemplo 1 etapa 1, substituindo 6-(trifluorometil)piridin-2-amina por 5,8-difluoroquinolin-4-amina e 6-bromoquinolin-4-amina por 6-(tetraidro-2H-piran-4-il)piridin-2-amina.

[0442] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 385,1

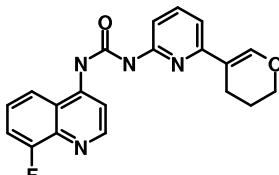
Exemplo 55: 1-(8-Fluoro-6-metóxi-quinolin-4-il)-3-[6-(tetraidro-piran-4-il)-piridin-2-il]-ureia



[0443] O composto de título foi preparado como descrito no exemplo 27 etapa 1, substituindo 6-(trifluorometil)piridin-2-amina por 8-fluoro-6-metoxiquinolin-4-amina e 6-bromoquinolin-4-amina por 6-(tetraidro-2H-piran-4-il)piridin-2-amina.

[0444] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 397,2

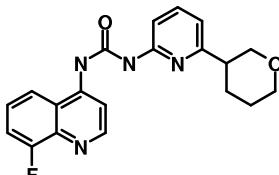
Exemplo 56: 1-[6-(5,6-Diido-4H-piran-3-il)-piridin-2-il]-3-(8-fluoro-quinolin-4-il)-ureia



[0445] O composto de título foi preparado como descrito no exemplo 27 etapa 2, substituindo 1-(6-bromo-quinolin-4-il)-3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-ureia por 1-(8-fluoroquinolin-4-il)-3-(6-iodopiridin-2-il)ureia (exemplo 47, etapa 1) e 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-diidropiridina-1(2H)-carboxilato de *terc*-butila por 2-(3,4-diido-2H-piran-5-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano.

[0446] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 365,1

Exemplo 57: 1-(8-Fluoro-quinolin-4-il)-3-[6-(tetraidro-piran-3-il)-piridin-2-il]-ureia

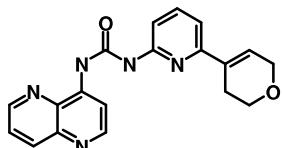


[0447] O composto de título foi preparado como descrito no exemplo 29, substituin-

do 1-(6-(1,2,3,6-tetraidropiridin-4-il)quinolin-4-il)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)ureia por 1-[6-(5,6-diidro-4H-piran-3-il)-piridin-2-il]-3-(8-fluoro-quinolin-4-il)-ureia (exemplo 56) e por realizar a hidrogenação a temperatura ambiente por pelo menos 24 horas .

[0448] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 367,15

Exemplo 58: 1-[6-(3,6-Diidro-2H-piran-4-il)-piridin-2-il]-3-[1,5]naftipiridin-4-il-ureia



Etapa 1: 1-(6-iodopiridin-2-il)-3-(1,5-naftipiridin-4-il)ureia

[0449] O composto de título foi preparado como descrito no exemplo 27 etapa 1, substituindo 6-(trifluorometil)piridin-2-amina por 6-iodopiridin-2-amina e 6-bromoquinolin-4-amina por 1,5-naftipiridin-4-ilamina.

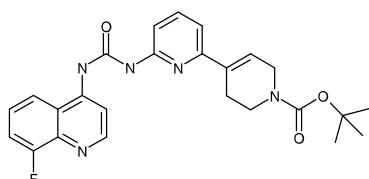
[0450] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 392,0

Etapa 2: 1-[6-(3,6-Diidro-2H-piran-4-il)-piridin-2-il]-3-[1,5]naftipiridin-4-il-ureia

[0451] O composto de título foi preparado como descrito no exemplo 27 etapa 2, substituindo 1-(6-bromo-quinolin-4-il)-3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-ureia por 1-(6-iodopiridin-2-il)-3-(1,5-naftipiridin-4-il)ureia (exemplo 58, etapa 1) e 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-diidropiridina-1(2H)-carboxilato de *terc*-butila por 2-(3,6-diidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano.

[0452] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 348,1

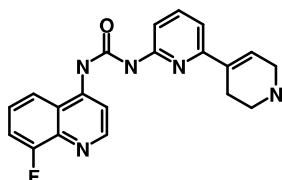
Exemplo 59: *terc*-Butil-6-[3-(8-fluoro-quinolin-4-il)-ureido]-3',6'-diidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxilato



[0453] O composto de título foi preparado como descrito no exemplo 27 etapa 2, substituindo 1-(6-bromo-quinolin-4-il)-3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-ureia por 1-(8-fluoroquinolin-4-il)-3-(6-iodopiridin-2-il)ureia (exemplo 47 etapa 1).

[0454] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 464,0

Exemplo 60: 1-(8-Fluoro-quinolin-4-il)-3-(1',2',3',6'-tetraidro-[2,4']bipiridinil-6-il)-ureia

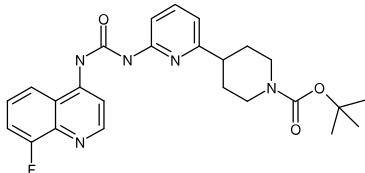


[0455] O composto de título foi preparado como descrito no exemplo 28, substituindo 4-{4-[3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-ureido]-quinolin-6-il}-3,6-diidro-2H-piridina-1-

carboxilato de *terc*-butila por *terc*-butil-6-[3-(8-fluoro-quinolin-4-il)-ureido]-3',6'-diidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxilato (exemplo 59).

[0456] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 364,0

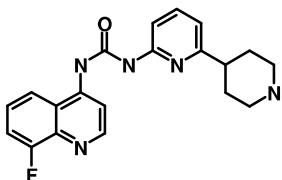
Exemplo 61: *terc*-Butil-6-[3-(8-fluoro-quinolin-4-il)-ureido]-3',4',5',6'-tetraidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxilato



[0457] 0,340 g de *terc*-butil-6-[3-(8-fluoro-quinolin-4-il)-ureido]-3',6'-diidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxilato (0,734 mmol) foram dissolvidos em uma mistura de 220 mL de DMF e 125 mL de metanol. Após a adição de 0,078 g de Pd/C (0,734 mmol) e 0,5 mL de ácido acético (8,73 mmol) hidrogenação foi realizada por 24 horas a temperatura ambiente, o que conduziu a completa hidrogenação da ligação dupla de acordo com análise HPLC/MSD. O catalisador foi retirado por filtragem, o solvente removido sob pressão reduzida e o resíduo extraído três vezes com acetato de etila após adição de água e uma pequena quantidade de NaOH (pH 9). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma pequena quantidade de salmoura, secas sobre sulfato de sódio e o solvente foi removido sob pressão reduzida. 300 mg do produto desejado foram obtidas como um pó (rendimento: 88%).

[0458] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 466,2

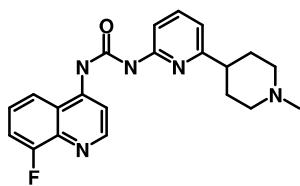
Exemplo 62: 1-(8-Fluoro-quinolin-4-il)-3-(1',2',3',4',5',6'-hexaidro-[2,4']bipiridinil-6-il)-ureia



[0459] O composto de título foi preparado como descrito no exemplo 28, substituindo 4-{4-[3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-ureido]-quinolin-6-il}-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxilato de *terc*-butila por *terc*-butil-6-[3-(8-fluoro-quinolin-4-il)-ureido]-3',4',5',6'-tetraidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxilato (exemplo 61).

[0460] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 366,2

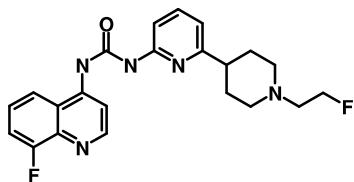
Exemplo 63: 1-(8-Fluoro-quinolin-4-il)-3-(1'-metil-1',2',3',4',5',6'-hexaidro-[2,4']bipiridinil-6-il)-ureia



[0461] O composto de título foi preparado como descrito no exemplo 30, substituindo 1-[6-(1,2,3,6-tetraidro-piridin-4-il)-quinolin-4-il]-3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-ureia por 1-(8-fluoro-quinolin-4-il)-3-(1',2',3',4',5',6'-hexaidro-[2,4']bipiridinil-6-il)-ureia (exemplo 62).

[0462] ESI-MS  $[M+H^+]$ : 380,2

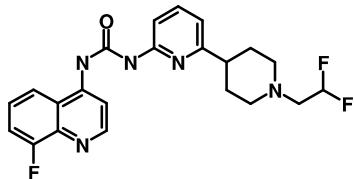
Exemplo 64: 1-[1'-(2-Fluoro-etyl)-1',2',3',4',5',6'-hexaidro-[2,4']bipiridinil-6-il]-3-(8-fluoro-quinolin-4-il)-ureia



[0463] O composto de título foi preparado como descrito no exemplo 32, substituindo 1-(6-(piperidin-4-il)quinolin-4-il)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)ureia por 1-(8-fluoro-quinolin-4-il)-3-(1',2',3',4',5',6'-hexaidro-[2,4']bipiridinil-6-il)-ureia (exemplo 62).

[0464] ESI-MS  $[M+H^+]$ : 412,2

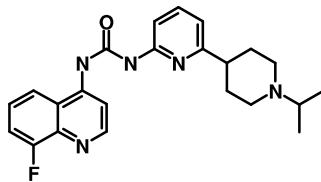
Exemplo 65: 1-[1'-(2,2-Difluoro-etyl)-1',2',3',4',5',6'-hexaidro-[2,4']bipiridinil-6-il]-3-(8-fluoro-quinolin-4-il)-ureia



[0465] O composto de título foi preparado como descrito no exemplo 32, substituindo 1-(6-(piperidin-4-il)quinolin-4-il)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)ureia por 1-(8-fluoro-quinolin-4-il)-3-(1',2',3',4',5',6'-hexaidro-[2,4']bipiridinil-6-il)-ureia (exemplo 62) e 1-bromo-2-fluoroetano por 1,1-difluoro-2-iodoetano.

[0466] ESI-MS  $[M+H^+]$ : 430,2

Exemplo 66: 1-(8-Fluoro-quinolin-4-il)-3-(1'-isopropil-1',2',3',4',5',6'-hexaidro-[2,4']bipiridinil-6-il)-ureia

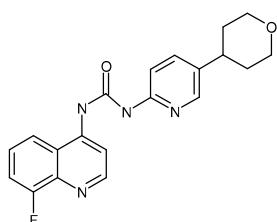


[0467] A uma solução de 50 mg de 1-(8-fluoro-quinolin-4-il)-3-(1',2',3',4',5',6'-hexaidro-[2,4']bipiridinil-6-il)-ureia (exemplo 62) (0,137 mmol) em 50 mL de acetona foram

adicionadas 26 mg de boroidreto de sódio (0,684 mmol) em pequenas porções. A reação foi relativamente exotérmica. Após agitação a mistura de reação durante a noite uma pequena quantidade de 2M HCl foi adicionada à mistura de reação até um pH de 3 para destruir o excesso de boroidreto de sódio. Após a neutralização com bicarbonato de sódio, acetona foi evaporada sob pressão reduzida, água adicionada ao resíduo, a mistura de reação extraída três vezes com DCM, as fases orgânicas combinadas e secas sobre sulfato de sódio e o solvente evaporado sob pressão reduzida. 45 mg do produto desejado foram obtidas como um pó bege (rendimento: 81 %) após cromatografia de coluna (sílica gel, DCM/MeOH 98/2).

[0468] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 408,2

Exemplo 67: 1-(8-Fluoro-quinolin-4-il)-3-[5-(tetraidro-piran-4-il)-piridin-2-il]-ureia



Etapa 1: 5-(3,6-Diidro-2H-piran-4-il)piridin-2-amina

[0469] 0,220 g de 5-iodopiridin-2-amina (1,0 mmol), 0,315 g de 2-(3,6-diidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,50 mmol), 0,116 g de tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (0,100 mmol) e 2,25 mL de uma 2M solução de carbonato de sódio (4,50 mmol) foram dissolvidos/suspensos em 8,6 mL de DMF em um frasco de microondas, enxaguados com vácuo/argônio, e subsequentemente aquecidos no microondas por 20 minutos a 120 °C. HPLC/MSD indicou a quase completa formação do produto desejado. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, 2M HCl foi adicionado ao resíduo e a mistura extraída três vezes com DCM. À fase de água acídica 2M de NaOH foi adicionado até pH 9 e a mistura foi extraída três vezes com acetato de etila. As soluções combinadas de acetato de etila foram lavadas uma vez com salmoura, secas sobre sulfato de sódio e o solvente removido sob pressão reduzida. 195 mg do produto desejado foram obtidas como um pó amarelo (rendimento: quant.). A matéria prima quase pura (cerca de 90%) foi usada sem purificação adicional na próxima etapa.

[0470] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 177,1

Etapa 2: 5-(Tetraidro-2H-piran-4-il)piridin-2-amina

[0471] O composto de título foi preparado como descrito no exemplo 61, substituindo *terc*-butil-6-[3-(8-fluoro-quinolin-4-il)-ureido]-3',6'-diidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxilato por 5-(3,6-diidro-2H-piran-4-il)piridin-2-amina e ao se usar etanol como o solvente.

[0472] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 179,1

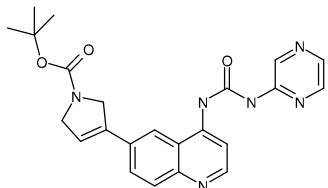
Etapa 3: 1-(8-Fluoro-quinolin-4-il)-3-[5-(tetraidro-piran-4-il)-piridin-2-il]-ureia

[0473] O composto de título foi preparado como descrito no exemplo 27 etapa 1, substituindo 6-(trifluorometil)piridin-2-amina por 8-fluoroquinolin-4-amina e 6-bromoquinolin-

4-amina por 5-(tetraidro-2H-piran-4-il)piridin-2-amina (exemplo 67, etapa 2).

[0474] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 367,1

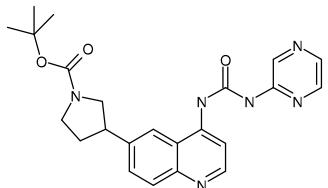
Exemplo 68: *terc*-Butil-3-[4-(3-pirazin-2-il-ureido)-quinolin-6-il]-2,5-diidro-pirrola-1-carboxilato



[0475] O composto de título foi preparado como descrito no exemplo 27 etapa 2, substituindo 1-(6-bromo-quinolin-4-il)-3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-ureia por 1-(6-bromoquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)ureia (exemplo 9, etapa 1) e 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-diidropiridina-1(2H)-carboxilato de *terc*-butila por 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-diidro-1H-pirrola-1-carboxilato de *terc*-butila.

[0476] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 433,2

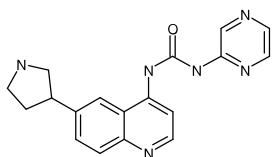
Exemplo 69: *terc*-Butil-3-[4-(3-pirazin-2-il-ureido)-quinolin-6-il]-pirrolidine-1-carboxilato



[0477] O composto de título foi preparado como descrito no exemplo 61, substituindo *terc*-butil-6-[3-(8-fluoro-quinolin-4-il)-ureido]-3',6'-diidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxilato por *terc*-butil-3-[4-(3-pirazin-2-il-ureido)-quinolin-6-il]-2,5-diidro-pirrola-1-carboxilato (exemplo 68).

[0478] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 435,2

Exemplo 70: 1-Pirazin-2-il-3-(6-pirrolidin-3-il-quinolin-4-il)-ureia



[0479] A uma solução de 50 mg de *terc*-butil-3-[4-(3-pirazin-2-il-ureido)-quinolin-6-il]-pirrolidine-1-carboxilato (exemplo 43) (0,120 mmol) em 5 mL de DCM foi adicionada 1 mL de 6M de solução de HCl em propanol-2 com agitação a temperatura ambiente. Após reação durante a noite o solvente e o excesso de HCl foi removido em vácuo, e o resíduo foi co-destilado pelo menos três vezes com propanol-2. 50 mg do produto desejado foram obtidas como um pó como o sal diidrocloreto (rendimento: quant.).

[0480] ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 335,1

[0481] Os compostos de acordo com a presente invenção exibem afinidades muito boas para GSK-3 (< 1  $\mu$ M, frequentemente < 100 nM) e exibiram boa seletividade contra múltiplos alvos de quinase.

Métodos – teste bioquímico hGSK-3beta

[0482] Os Compostos foram testados quanto às suas capacidades de inibir Glico-gênio Sintase Quinase-3 beta humana (hGSK-3 $\beta$ ) para fosforilar biotina-YRRAAVPPSPSLSRHSSPHQ(pS)EDEEE. Os compostos foram incubados com 0,5 $\mu$  de Ci 33P-ATP, 10  $\mu$ M de ATP, 0,0125U hGSK-3 $\beta$  (soluções de sinalização de célula Upstate) e 1  $\mu$ M de substrato (biotina-YRRAAVPPSPSLSRHSSPHQ(pS)EDEEE) em 50 mM de HEPES, 10 mM de MgCl<sub>2</sub>, 100 mM de Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 1 mM de DTT, 0,0075% de Triton, 2% de DMSO (volume total de 50  $\mu$ L) por 30 minutos a temperatura ambiente. A incubação foi interrompida pela adição de um volume igual de 100 mM de EDTA, 4M de NaCl. 80  $\mu$ L da referida mistura foi adicionada a Flashplates revestidas de estreptavidina (PerkinElmer). Em seguida da etapa de lavagem, a incorporação de 33P foi quantificada em um contador de cintilação líquida de microplaca MicroBeta (PerkinElmer). As IC<sub>50</sub>'s foram determinadas ao se adaptar uma curva sigmoide de resposta de dose às contagens obtidas nas diferentes concentrações em GraphPad Prism.

[0483] Os resultados dos testes de ligação são dados na Tabela abaixo.

Exemplo #	GSK-3 $\beta$ IC <sub>50</sub>
1	+++
2	+++
3	+++
16	+++
17	+++
18	+++
19	+++
20	+++
21	+++
22	+++
23	+++
24	+++

n.d. não determinado

GSK-3 $\beta$  IC<sub>50</sub> :

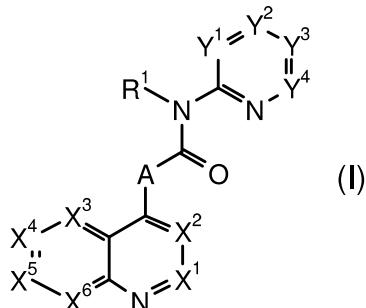
+> 10 $\mu$ M

++ a partir de 100nM a 10 $\mu$ M

+++ < 100 nM

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto heterocíclico de fórmula (I)



os estereoisômeros, N-óxidos, profármacos, tautômeros e/ou os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos, e os compostos de fórmula geral I, **CARACTERIZADO** pelo fato de que pelo menos um dos átomos foi substituído por seu isótopo não radioativo estável, em que:

A é selecionado a partir do grupo que consiste de  $CR^{A1}R^{A2}$  e  $NR^B$ ; onde

$R^{A1}$  e  $R^{A2}$  são independentemente um do outro selecionados a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, haloalquila C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub> e OH; e

$R^B$  é selecionado a partir de hidrogênio, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> e haloalquila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

X<sup>1</sup> e X<sup>2</sup> são independentemente um do outro selecionados a partir do grupo que consiste de  $CR^2$  e N;

X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> e X<sup>6</sup> são independentemente um do outro selecionados a partir do grupo que consiste de  $CR^3$ ,  $CR^4$  e N;

desde que não mais do que dois dentre X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> e X<sup>6</sup> sejam  $CR^4$ ;

Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> são independentemente um do outro selecionados a partir do grupo que consiste de  $CR^4$ ,  $CR^5$  e N;

desde que no máximo um dentre Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> seja N e desde que no máximo um dentre Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> seja  $CR^4$ ; e

desde que um dentre Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> seja  $CR^4$  ou C-CF<sub>3</sub> se nenhum de X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> e X<sup>6</sup> for  $CR^4$ ;

R<sup>1</sup> é selecionado a partir de hidrogênio, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> e haloalquila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

cada R<sup>2</sup> é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, OH, halogênio, CN, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e  $NR^aR^b$ ;

ou dois radicais R<sup>2</sup> ligados nos átomos de carbono dos grupos X<sup>1</sup> e X<sup>2</sup>, junto com os átomos de carbono aos quais os mesmos são ligados, formam um anel de 5- ou 6-membros saturado ou insaturado que pode conter 1 ou 2 heteroátomos como membros de anel selecionados a partir do grupo que consiste de N, O e S e que opcionalmente porta 1, 2 ou 3 substituintes R<sup>6</sup>;

cada R<sup>3</sup> é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidro-

gênio, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, OH, halogênio, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halocloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquenila-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquenila-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, formila, alquilcarbonila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilcarbonila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcóxicarbonila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcóxicarbonila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> e um radical aromático Ar, que é selecionado a partir do grupo que consiste de fenila e um radical heteroaromático ligado a N- ou C- de 5- ou 6-membros compreendendo um átomo de nitrogênio e opcionalmente 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais independentemente selecionados a partir de O, S e N como membros de anel, em que Ar não é substituído ou porta um ou dois radicais R<sup>7</sup> e em que Ar pode também ser ligado via um grupo CH<sub>2</sub>;

R<sup>4</sup> é um anel heterocíclico de 3-, 4-, 5-, 6- ou 7- membros monocíclico saturado ou parcialmente insaturado C-ligado contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos ou grupos contendo heteroátomo selecionados a partir de O, N, S, NO, SO e SO<sub>2</sub> como membros de anel, onde o anel heterocíclico opcionalmente porta 1, 2 ou 3 substituintes C- ou N-ligados de R<sup>8</sup>;

R<sup>5</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, OH, halogênio, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halocloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquenila-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquenila-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, formila, alquilcarbonila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilcarbonila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcóxicarbonila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcóxicarbonila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> e um radical aromático Ar, que é selecionado a partir do grupo que consiste de fenila e um radical heteroaromático N- ou C- ligado de 5- ou 6-membros compreendendo um átomo de nitrogênio e opcionalmente 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais independentemente selecionados a partir de O, S e N como membros de anel, em que Ar não é substituído ou porta um ou dois radicais R<sup>7</sup> e em que Ar pode também ser ligado via um grupo CH<sub>2</sub>;

R<sup>6</sup> e R<sup>8</sup>, independentemente um do outro e independentemente de cada ocorrência, são selecionados a partir do grupo que consiste de CN, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, OH, halogênio, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halocloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquenila-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquenila-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, formila, alquilcarbonila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilcarbonila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcóxicarbonila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcóxicarbonila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> e um radical aromático Ar, que é selecionado a partir do grupo que consiste de fenila e um radical heteroaromático N- ou C- ligado de 5- ou 6-membros compreendendo um átomo de nitrogênio e opcionalmente 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais independentemente selecionados a partir de O, S e N como membros de anel, em que Ar não é substituído ou porta um ou dois radicais R<sup>7</sup> e em que Ar pode também ser ligado via um grupo CH<sub>2</sub>;

cada R<sup>7</sup> é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de halogênio, CN, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, halocloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, um grupo fenila e um radical heteroaromático de 5- ou 6-membros compreendendo um átomo de nitrogênio e opcionalmente 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais independentemente selecionados a partir de O, S e N como membros de anel,

em que fenila e o radical heteroaromático são, independentemente um do outro, não substituído ou substituído por 1, 2, 3 ou 4 radicais selecionados a partir de halogênio, ciano, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> e haloalcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; e

R<sup>a</sup> e R<sup>b</sup> são independentemente um do outro selecionados a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquicarbonila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> e haloalquilcarbonila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

ou R<sup>a</sup> e R<sup>b</sup> formam, junto com o átomo de nitrogênio ao qual os mesmos são ligados, um anel N-heterocíclico aromático ou não aromático saturado ou insaturado de 3-, 4-, 5-, 6- ou 7- membros, que pode conter 1 heteroátomo adicional ou grupo contendo heteroátomo selecionado a partir do grupo que consiste de O, S, SO, SO<sub>2</sub> e N como um membro de anel.

2. Composto heterocíclico, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que qualquer um de X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> e X<sup>6</sup> é CR<sup>4</sup> e nenhum de Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> é CR<sup>4</sup>, ou um de Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> é CR<sup>4</sup> e nenhum de X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> e X<sup>6</sup> é CR<sup>4</sup>.

3. Composto heterocíclico, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que um de Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> é CR<sup>4</sup> se nenhum de X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> e X<sup>6</sup> é CR<sup>4</sup>.

4. Composto heterocíclico, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que um de Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> é C-CF<sub>3</sub> se nenhum de X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> e X<sup>6</sup> é CR<sup>4</sup>.

5. Composto heterocíclico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R<sup>4</sup> é selecionado a partir de um anel heterocíclico de 4- 5-, ou 6- membros monocíclico saturado ou parcialmente insaturado C-ligado contendo 1 ou 2 ou 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N, S e SO, como membros de anel, onde o anel heterocíclico opcionalmente porta 1, 2 ou 3 substituintes R<sup>8</sup>.

6. Composto heterocíclico, de acordo com a reivindicação 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R<sup>4</sup> é selecionado a partir de oxetanila C-ligada, tietanila, azetidinila, tetraidrofuranila, tetraidrotienila, tetraidrotienil-1-óxido, pirrolidinila, pirrolinila, pirazolidinila, pirazolinila, imidazolidinila, imidazolinila, tetraidropiranila, diidropiranila, piperidinila, tetraidropiridinila, diidropiridinila, piperazinila e morfolinila, onde o anel heterocíclico opcionalmente porta 1, 2 ou 3 substituintes R<sup>8</sup>.

7. Composto heterocíclico, de acordo com a reivindicação 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R<sup>4</sup> é selecionado a partir de oxetanila C-ligada, azetidinila, tetraidrofuranila, tetraidrotienila, tetraidrotienil-1-óxido, pirrolidinila, pirrolinila, tetraidropiranila, diidropiranila, piperidinila, tetraidropiridinila, diidropiridinila, piperazinila e morfolinila, onde o anel heterocíclico opcionalmente porta 1, 2 ou 3 substituintes R<sup>8</sup>.

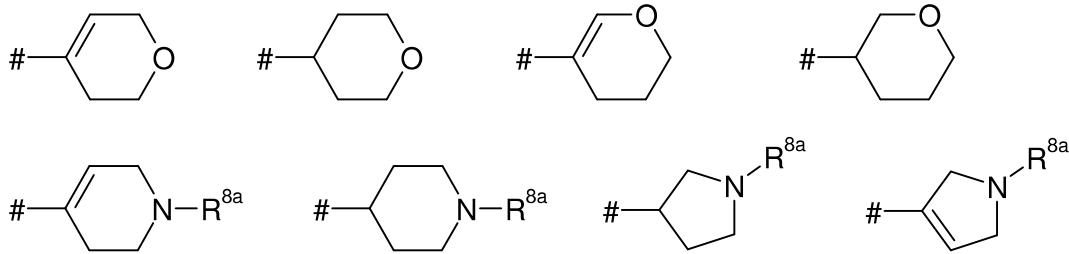
8. Composto heterocíclico, de acordo com a reivindicação 7,

**CARACTERIZADO** pelo fato de que  $R^4$  é selecionado a partir de azetidin-3-ila, tetraidrofuran-3-ila, pirrolidin-3-ila, pirrolin-3-ila, tetraidropiran-4-ila, tetraidropiran-3-ila, diidropiran-4-ila, diidropiran-3-ila, piperidin-4-ila, 1,2,5,6-tetraidropiridin-4-ila e 1,2-diidropiridin-4-ila, em que o anel heterocíclico opcionalmente porta 1, 2 ou 3 substituintes  $R^8$ .

9. Composto heterocíclico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que  $R^8$  é selecionado a partir de alquila  $C_1$ - $C_6$ , haloalquila  $C_1$ - $C_6$ , cicloalquila- $C_3$ - $C_7$ , halocicloalquila- $C_3$ - $C_7$ , alquenila- $C_2$ - $C_4$ , haloalquenila- $C_2$ - $C_4$ , alcóxi- $C_1$ - $C_6$ , haloalcóxi- $C_1$ - $C_6$ , formila, alquilcarbonila- $C_1$ - $C_6$ , haloalquilcarbonila- $C_1$ - $C_6$ , alcóxicarbonila- $C_1$ - $C_6$ , haloalcóxicarbonila- $C_1$ - $C_6$  e benzila e é preferivelmente alquila  $C_1$ - $C_6$ , haloalquila- $C_1$ - $C_6$  ou alcóxicarbonila- $C_1$ - $C_6$ .

10. Composto heterocíclico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que  $R^8$  é N-ligado.

11. Composto heterocíclico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que  $R^4$  é selecionado a partir das estruturas a seguir:



em que

$R^{8a}$  é hidrogênio ou tem um dos significados dados nas reivindicações 1 ou 9 para  $R^8$ ; e

# é o ponto de fixação ao restante da molécula.

12. Composto heterocíclico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que no máximo um de  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$  e  $X^6$  é N.

13. Composto heterocíclico, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que  $X^1$  e  $X^2$  são  $CR^2$  e  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$  e  $X^6$  são  $CR^3$  ou  $CR^4$ , ou em que  $X^1$  e  $X^2$  são  $CR^2$ ,  $X^3$  é N e  $X^4$ ,  $X^5$  e  $X^6$  são  $CR^3$  ou  $CR^4$ .

14. Composto heterocíclico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, **CARACTERIZADO** pelo fato de que  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  e  $Y^4$  são  $CR^4$  ou  $CR^5$  ou  $Y^2$  é N e  $Y^1$ ,  $Y^3$  e  $Y^4$  são  $CR^4$  ou  $CR^5$ .

15. Composto heterocíclico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A é  $NR^B$ , preferivelmente NH.

16. Composto heterocíclico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, **CARACTERIZADO** pelo fato de que  $R^1$  é hidrogênio ou metila, preferivelmente hidrogênio.

17. Composto heterocíclico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1

a 16, **CARACTERIZADO** pelo fato de que  $R^2$  é hidrogênio.

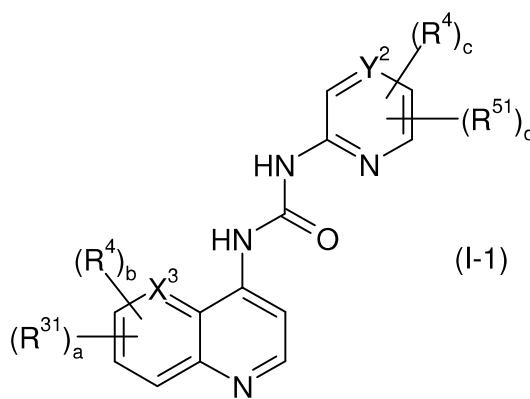
18. Composto heterocíclico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, **CARACTERIZADO** pelo fato de que  $R^3$  é selecionado a partir de hidrogênio, CN, halogênio, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halocicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, formila, alquilcarbonila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilcarbonila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcóxicarbonila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e haloalcóxicarbonila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e é preferivelmente selecionado a partir de hidrogênio, CN, halogênio, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e haloalcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

19. Composto heterocíclico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, **CARACTERIZADO** pelo fato de que 0, 1 ou 2 dos radicais  $R^3$  são diferentes de hidrogênio.

20. Composto heterocíclico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, **CARACTERIZADO** pelo fato de que  $R^5$  é selecionado a partir de hidrogênio, CN, halogênio, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halocicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, formila, alquilcarbonila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilcarbonila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcóxicarbonila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e haloalcóxicarbonila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e é preferivelmente selecionado a partir de hidrogênio, halogênio, haloalquila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halocicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> e em particular a partir de hidrogênio, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> fluorada e cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

21. Composto heterocíclico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, **CARACTERIZADO** pelo fato de que no máximo um dos radicais  $R^5$  é diferente de hidrogênio.

22. Composto heterocíclico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, **CARACTERIZADO** por ter a fórmula I-1



em que

$X^3$  é N ou CH;

$Y^2$  é N ou CH;

$R^{31}$  tem um dos significados dados nas reivindicações 1, 18 ou 19 para  $R^3$  exceto para hidrogênio, e é preferivelmente halogênio, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou alcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

$R^4$  tem um dos significados dados nas reivindicações 1 ou 5 a 11;

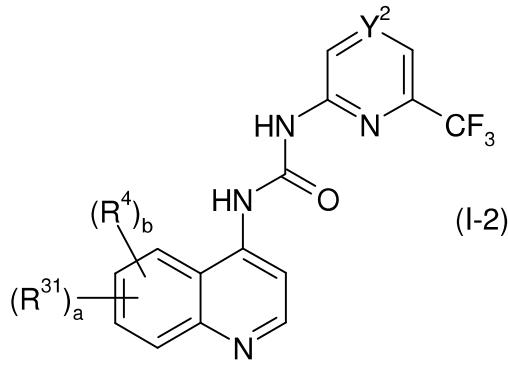
$R^{51}$  tem um dos significados dados nas reivindicações 1, 20 ou 21 para  $R^5$  exceto

para hidrogênio;

a é 0, 1 ou 2; e

b, c e d são independentemente um do outro 0 ou 1, desde que um de b e c seja 1.

23. Composto heterocíclico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22, **CARACTERIZADO** por ter a fórmula I-2



,  
em que

$Y^2$  é N ou preferivelmente CH;

$R^{31}$  tem um dos significados dados nas reivindicações 1, 18 ou 19 para  $R^3$  exceto para hidrogênio, e é preferivelmente selecionado a partir do grupo que consiste de halogênio, trifluorometila, ciano ou metóxi;

$R^4$  tem um dos significados dados nas reivindicações 1 ou 5 a 11;

a é 0, 1 ou 2;

b é 0 ou 1.

24. Composto heterocíclico, de acordo com a reivindicação 23, **CARACTERIZADO** pelo fato de que  $Y^2$  é CH, b é 0 e a é 0, 1 ou 2 e pelo fato de que  $R^{31}$ , se presente, é selecionado a partir do grupo que consiste de halogênio, trifluorometila, ciano e metóxi.

25. Composto heterocíclico **CARACTERIZADO** por ser selecionado a partir do grupo que consiste em:

1-(6-(3,6-diidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)-3-(8-fluoroquinolin-4-il)ureia,

1-(8-fluoroquinolin-4-il)-3-(6-(tetraidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)ureia,

1-(6-(3,4-diidro-2H-piran-5-il)piridin-2-il)-3-(8-fluoroquinolin-4-il)ureia,

1-(6-(3,6-diidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)-3-(7-metóxiquinolin-4-il)ureia,

1-(6-(3,4-diidro-2H-piran-5-il)quinolin-4-il)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-ureia,

1-(7-(3,6-diidro-2H-piran-4-il)quinolin-4-il)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-ureia,

1-(6-(tetraidro-2H-piran-4-il)quinolin-4-il)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-ureia,

1-(7-metóxiquinolin-4-il)-3-(6-(tetraidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)ureia,

1-(7-(tetraidro-2H-piran-4-il)quinolin-4-il)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-ureia,

1-(6-(tetraidro-2H-piran-3-il)quinolin-4-il)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-ureia,

1-(7-(3,6-diidro-2H-piran-4-il)quinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)ureia,

1-(6-(3,4-diidro-2H-piran-5-il)piridin-2-il)-3-(7-metóxiquinolin-4-il)ureia,  
 1-(7-metóxiquinolin-4-il)-3-(6-(tetraidro-2H-piran-3-il)piridin-2-il)ureia,  
 1-(pirazin-2-il)-3-(7-(tetraidro-2H-piran-4-il)quinolin-4-il)ureia,  
 1-(7-(3,4-diidro-2H-piran-5-il)quinolin-4-il)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-ureia,  
 1-(6-bromo-quinolin-4-il)-3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-ureia,  
 1-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-3-quinolin-4-il-ureia,  
 1-(6,8-difluoroquinolin-4-il)-3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-ureia,  
 1-(7-bromoquinolin-4-il)-3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-ureia,  
 1-(7-trifluorometilquinolin-4-il)-3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-ureia,  
 1-(7-metóxiquinolin-4-il)-3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-ureia,  
 1-(8-trifluorometilquinolin-4-il)-3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-ureia,  
 1-(8-cianoquinolin-4-il)-3-(6-trifluorometil)piridin-2-il)-ureia,  
 1-(8-iodoquinolin-4-il)-3-(6-trifluorometil)piridin-2-il)-ureia,  
 1-(8-cianoquinolin-4-il)-3-pirazin-2-il-ureia,  
 1-(7-metóxiquinolin-4-il)-3-pirazin-2-il-ureia,  
 4-{4-[3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-ureido]-quinolin-6-il}-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxilato de *terc*-butila,  
 1-[6-(1,2,3,6-tetraidro-piridin-4-il)-quinolin-4-il]-3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-ureia,  
 1-(6-(piperidin-4-il)quinolin-4-il)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)ureia,  
 1-[6-(1-metil-1,2,3,6-tetraidro-piridin-4-il)-quinolin-4-il]-3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-ureia,  
 1-[6-(1-metil-piperidin-4-il)-quinolin-4-il]-3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-ureia,  
 1-{6-[1-(2-fluoro-etyl)-piperidin-4-il]-quinolin-4-il}-3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-ureia,  
 1-{6-[1-(2,2-difluoro-etyl)-piperidin-4-il]-quinolin-4-il}-3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-ureia,  
 1-[6-(3,6-diidro-2H-piran-4-il)-quinolin-4-il]-3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-ureia,  
 1-[6-(3,6-diidro-2H-piran-4-il)-quinolin-4-il]-3-pirazin-2-il-ureia,  
 4-[4-(3-pirazin-2-ilureido)quinolin-6-il]-5,6-diidropiridina-1(2H)-carboxilato de *terc*-butila,  
 1-pirazin-2-il-3-[6-(1,2,3,6-tetraidro-piridin-4-il)-quinolin-4-il]-ureia,  
 1-(6-piperidin-4-il-quinolin-4-il)-3-pirazin-2-il-ureia,  
 1-{6-[1-(2-fluoro-etyl)-piperidin-4-il]-quinolin-4-il}-3-pirazin-2-il-ureia,  
 1-[6-(1-metil-piperidin-4-il)-quinolin-4-il]-3-pirazin-2-il-ureia,  
 4-{4-[3-(6-ciclopropil-pirazin-2-il)-ureido]-quinolin-6-il}-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxilato de *terc*-butila,  
 4-{4-[3-(6-ciclopropil-pirazin-2-il)-ureido]-quinolin-6-il}-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila,

1-(6-ciclopropil-pirazin-2-il)-3-(6-piperidin-4-il-quinolin-4-il)-ureia,  
 1-(6-ciclopropil-pirazin-2-il)-3-[6-(1-metil-piperidin-4-il)-quinolin-4-il]-ureia,  
 3-{4-[3-(6-Trifluorometil-piridin-2-il)-ureido]-quinolin-6-il}-2,5-diidro-pirrola-1-carboxilato de *terc*-butila,  
 1-[6-(2,5-diidro-1H-pirrol-3-il)-quinolin-4-il]-3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-ureia,  
 1-[6-(3,6-diidro-2H-piran-4-il)-piridin-2-il]-3-(8-fluoro-quinolin-4-il)-ureia,  
 1-(8-fluoro-quinolin-4-il)-3-[6-(tetraidro-piran-4-il)-piridin-2-il]-ureia,  
 1-(8-cloro-6-metil-quinolin-4-il)-3-[6-(tetraidro-piran-4-il)-piridin-2-il]-ureia,  
 1-(6,8-dicloro-quinolin-4-il)-3-[6-(tetraidro-piran-4-il)-piridin-2-il]-ureia,  
 1-(6,8-difluoro-quinolin-4-il)-3-[6-(tetraidro-piran-4-il)-piridin-2-il]-ureia,  
 1-(8-cloro-quinolin-4-il)-3-[6-(tetraidro-piran-4-il)-piridin-2-il]-ureia,  
 1-[1,5]naftipiridin-4-il-3-[6-(tetraidro-piran-4-il)-piridin-2-il]-ureia,  
 1-(5,8-difluoro-quinolin-4-il)-3-[6-(tetraidro-piran-4-il)-piridin-2-il]-ureia,  
 1-(8-fluoro-6-metóxi-quinolin-4-il)-3-[6-(tetraidro-piran-4-il)-piridin-2-il]-ureia,  
 1-[6-(5,6-diidro-4H-piran-3-il)-piridin-2-il]-3-(8-fluoro-quinolin-4-il)-ureia,  
 1-(8-fluoro-quinolin-4-il)-3-[6-(tetraidro-piran-3-il)-piridin-2-il]-ureia,  
 1-[6-(3,6-diidro-2H-piran-4-il)-piridin-2-il]-3-[1,5]naftipiridin-4-il-ureia,  
*terc*-butil-6-[3-(8-fluoro-quinolin-4-il)-ureido]-3',6'-diidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxilato,  
 1-(8-fluoro-quinolin-4-il)-3-(1',2',3',6'-tetraidro-[2,4']bipiridinil-6-il)-ureia,  
*terc*-butil-6-[3-(8-fluoro-quinolin-4-il)-ureido]-3',4',5',6'-tetraidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxilato,  
 1-(8-fluoro-quinolin-4-il)-3-(1',2',3',4',5',6'-hexaidro-[2,4']bipiridinil-6-il)-ureia,  
 1-(8-fluoro-quinolin-4-il)-3-(1'-metil-1',2',3',4',5',6'-hexaidro-[2,4']bipiridinil-6-il)-ureia,  
 1-[1'-(2-fluoro-etyl)-1',2',3',4',5',6'-hexaidro-[2,4']bipiridinil-6-il]-3-(8-fluoro-quinolin-4-il)-ureia,  
 1-[1'-(2,2-difluoro-etyl)-1',2',3',4',5',6'-hexaidro-[2,4']bipiridinil-6-il]-3-(8-fluoro-quinolin-4-il)-ureia,  
 1-(8-fluoro-quinolin-4-il)-3-(1'-isopropil-1',2',3',4',5',6'-hexaidro-[2,4']bipiridinil-6-il)-ureia,  
 1-(8-fluoro-quinolin-4-il)-3-[5-(tetraidro-piran-4-il)-piridin-2-il]-ureia,  
*terc*-butil-3-[4-(3-pirazin-2-il-ureido)-quinolin-6-il]-2,5-diidro-pirrola-1-carboxilato,  
*terc*-butil-3-[4-(3-pirazin-2-il-ureido)-quinolin-6-il]-pirrolidine-1-carboxilato,  
 1-pirazin-2-il-3-(6-pirrolidin-3-il-quinolin-4-il)-ureia,  
 os estereoisômeros, N-óxidos, profármacos, tautômeros ou os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos.

por ser selecionado a partir de 1-(7-metoxiquinolin-4-il)-3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-ureia, os esteroisomeros, N-óxidos, profármacos, tautômeros ou sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos.

27. Composto heterocíclico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26, **CARACTERIZADO** pelo fato de que pelo menos um dos átomos foi substituído por seu isótopo não radioativo estável, e preferivelmente em que pelo menos um átomo de hidrogênio foi substituído por um átomo de deutério.

28. Composição farmacêutica **CARACTERIZADA** por compreender pelo menos um composto heterocíclico, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 27, um esteroisômero, N-óxido, profármaco, tautômero e/ou um sal de adição ácida fisiologicamente tolerado dos mesmos ou por compreender pelo menos um composto heterocíclico, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 27, em que pelo menos um dos átomos foi substituído por seu isótopo não radioativo estável, preferivelmente em que pelo menos um átomo de hidrogênio foi substituído por um átomo de deutério, e pelo menos um veículo e/ou substância auxiliar fisiologicamente aceitável.

29. Composto heterocíclico, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 27, ou os esteroisômeros, N-óxidos, profármacos, tautômeros ou os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos, **CARACTERIZADO** por ser para uso como um medicamento.

30. Composto heterocíclico, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 27 ou os esteroisômeros, N-óxidos, profármacos, tautômeros ou os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos, **CARACTERIZADO** por ser para o tratamento de uma desordem médica susceptível ao tratamento com um composto que modula, preferivelmente inibe, a atividade de glicogênio sintase quinase 3 $\beta$ .

31. Uso do composto heterocíclico, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 27, ou de um esteroisômero, N-óxido, profármaco, tautômero ou um sal de adição ácida fisiologicamente tolerado dos mesmos, **CARACTERIZADO** por ser para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma desordem médica susceptível ao tratamento com um composto que modula, preferivelmente inibe, a atividade de glicogênio sintase quinase 3 $\beta$ .

32. Método para tratar uma desordem médica susceptível a tratamento com um composto que modula, preferivelmente inibe, a atividade da glicogênio sintase quinase 3 $\beta$  **CARACTERIZADO** por compreender administrar uma quantidade eficaz de pelo menos um composto heterocíclico, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 27, ou de um esteroisômero, profármaco, N-óxido, tautômero ou um sal de adição ácida fisiologicamente tolerado dos mesmos ou de uma composição farmacêutica, conforme definida na reivindicação 28, a um indivíduo em necessidade dos mesmos.

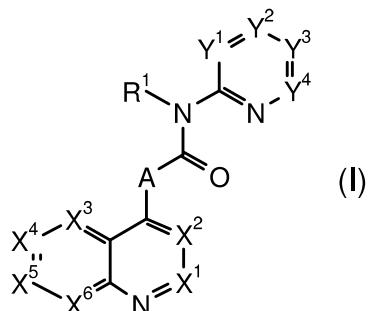
33. Composto heterocíclico, de acordo com a reivindicação 30, ou uso, de acordo com a reivindicação 31, ou método, de acordo com a reivindicação 32, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a desordem médica é uma desordem neurodegenerativa ou uma desordem inflamatória.

34. Composto heterocíclico, ou uso ou método, de acordo com a reivindicação 33, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a desordem médica é selecionada a partir de esquizofrenia, doença de Alzheimer, sintomas de demência comportamental e psiquiátrica, doença de Parkinson, tauopatias, demência vascular, derrame agudo e outros danos traumáticos, acidentes cerebrovasculares, trauma da coluna vertebral e cerebral, neuropatias periféricas, desordens bipolares, retinopatias, glaucoma, dor, artrite reumatóide e osteoartrite.

RESUMO

“COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS E O USO DOS MESMOS COMO INIBIDORES DE GLICOGÊNIO SINTASE QUINASE-3”

A presente invenção se refere a novos compostos heterocíclicos de fórmula I



em que as variáveis são como definidas nas reivindicações ou na descrição, que são úteis para inibir glicogênio sintase quinase 3 (GSK-3), composições contendo os compostos, o uso dos mesmos para preparar um medicamento para o tratamento de uma desordem médica susceptível ao tratamento com um composto que modula, preferivelmente inibe, a atividade de glicogênio sintase quinase 3 $\beta$ , e métodos de tratamento de desordem médicas susceptível a tratamento com um composto que modula atividade da glicogênio sintase quinase 3 $\beta$  usando os compostos.