

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

(21) **PI0710130-9 A2**

(22) Data de Depósito: 10/04/2007
(43) Data da Publicação: 02/08/2011
(RPI 2117)



(51) *Int.Cl.:*

C07D 311/16 2006.01
A61K 31/352 2006.01
A61P 3/10 2006.01
A61P 17/00 2006.01
A61P 19/02 2006.01
A61P 35/00 2006.01
A61P 31/04 2006.01

(54) Título: **DERIVADOS DA CROMEN-2-ONA**

(30) Prioridade Unionista: 12/04/2006 GB 06 07389.4

(73) Titular(es): Novartis AG

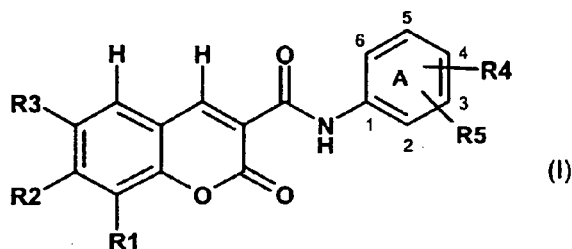
(72) Inventor(es): Frédéric Zecri, Nigel Graham Cooke, Rolf Baenteli, Sven Weiler

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007003184 de 10/04/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/115820 de 18/10/2007

(57) Resumo: DERIVADOS DA CROMEN -2- ONA Um composto de fórmula (1) onde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, e o anel A se apresentam conforme definidos nesta especificação; processos para a produção do mesmo; sua utilização, particularmente em transplantes; e composições farmacêuticas o contendo.



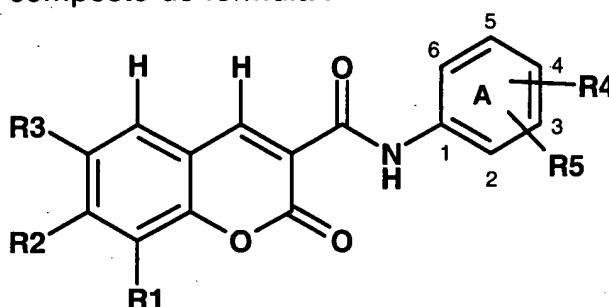
(I)

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "DERIVADOS DA CROMEN -2- ONA".

Derivados da cromen -2- ona

A presente invenção diz respeito a derivados da cromen -2- ona, a processos para a sua produção, ao seu uso na forma de fármacos e a composições farmacêuticas os contendo.

Em uma primeira instância, a presente invenção oferece mais particularmente um composto de fórmula I



onde

- R1 e R2 podem ser selecionados de forma independente entre si dentre o grupo que consiste de hidrogênio; halogênios; nitro; C₁₋₈ alquilas não substituídas; C₁₋₈ alquilas substituídas, por exemplo, por arilas, C₃₋₆cicloalquilas, ou C₁₋₈alcoxilas; haloC₁₋₈alquilas opcionalmente substituídas; C₁₋₈alquil-carbonilas opcionalmente substituídas; C₁₋₈alquenilas opcionalmente substituídas; C₁₋₈alcoxilas não substituídas; C₁₋₈alcoxilas substituídas, por exemplo, por C₁₋₈alcoxilas, C₃₋₈cicloalquilas, arilas, resíduos heterocíclicos (como, por exemplo, heteroarilas ou heteroC₃₋₈cicloalquilas); C₁₋₈alquinilas; haloC₁₋₈alcoxilas opcionalmente substituídas; C₃₋₆cicloalquilas não substituídas; C₃₋₆cicloalquilas substituídas, por exemplo, por C₁₋₈alquilas; C₃₋₈cicloalquil-oxilas opcionalmente substituídas; resíduos heterocíclicos; arilas opcionalmente substituídas, por exemplo, por alquilas; ou R₁ e R₂ formam em conjunto um resíduo heterocíclico ou uma C₃₋₈cicloalquila opcionalmente substituída;
- R₃ é hidrogênio; halogênios; C₁₋₈alquilas opcionalmente substituídas (substituídas, por exemplo, por uma ou mais C₁₋₈alquilas); C₁₋₈alcoxilas (substituídas, por exemplo, por C₁₋₈alquilas), haloC₁₋₈alcoxilas opcionalmente

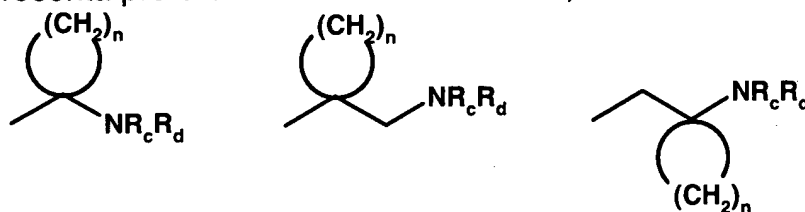
substituídas (por, por exemplo, OCF_3); C_{1-8} alquenilas; R_3 é preferencialmente hidrogênio; halogênios; C_{1-8} alquilas opcionalmente substituídas; C_{1-8} alcoxilas opcionalmente substituídas; halo C_{1-8} alcoxilas.

R_4 apresenta a fórmula C_{1-2} alquil- NR_cR_d onde

- 5 a C_{1-2} alquilas é substituída ou não por um ou mais substituintes selecionados dentre hidroxila; carboxila; C_{1-8} alquilas (opcionalmente substituídas, por exemplo, por hidroxila, ou carboxila); C_{3-6} cicloalquilas substituídas opcionalmente por C_{1-6} alquilas; mono(C_{1-6} alquil)carbamoilas; e di(C_{1-6} alquil) $_2$ carbamoilas;
- 10 ou onde a C_{1-2} alquila é substituída por dois resíduos alquílicos no mesmo átomo de carbono onde, os dois resíduos alquílicos formam em conjunto com o átomo de carbono no qual estão ligados uma C_{3-8} cicloalquila; sendo preferencialmente substituída por dois resíduos alquílicos no mesmo átomo de carbono;
- 15 R_c e R_d podem ser selecionados de forma independente entre si dentre o grupo que consiste de hidrogênio; C_{1-8} alquilas não substituídas; C_{1-8} alquilas substituídas, por exemplo, por hidroxila, carboxila, C_{1-8} alquilas, C_{1-8} alcoxilas, arilas, C_{1-6} alcoxicarbonilas, mono(C_{1-6} alquil)carbamoilas, ou di(C_{1-6} alquil) $_2$ carbamoilas; halo C_{1-8} alquilas; C_{3-6} cicloalquilas; C_{1-6} alquilcarbonilas;
- 20 C_{1-6} alcoxicarbonilas; e C_{1-6} alcinos; ou

R_c e R_d formam em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados um resíduo heterocíclico opcionalmente substituído;

R_4 apresenta preferencialmente a fórmula Ia, Ib ou Ic



25

onde n varia de 2 a 7, preferivelmente de 2 a 4, é preferivelmente 2; e R_c e R_d se apresentam conforme acima definidos;

R_4 está na posição 3 ou 4, preverivelmente na 4;

R_5 é hidrogênio; hidroxila; halogênios; halo C_{1-8} alquilas; C_{1-8} alquilas (como,

por exemplo, C₁₋₈alquilas não substituídas); C₁₋₈alcoxilas; ou haloC₁₋₈alcoxilas; R₅ é preferivelmente um átomo de hidrogênio;

e R₅ está na posição 2 (orto) ou 3 (meta), preferivelmente na 2;

ou R₄ e R₅ estão nas posições 4 e 3, respectivamente, formando em

5 conjunto um resíduo heterocíclico;

o anel A não contém heteroátomos ou contém um ou dois heteroátomos; preferivelmente nas posições 2 e 3, preferivelmente um ou dois átomos de nitrogênio;

desde que quando R₁ for hidrogênio, R₂ não o seja. E reciprocamente,

10 quando R₂ for hidrogênio, R₁ não o seja;

ou um derivado fisiologicamente hidrolisável do mesmo, um sal, um hidrato e/ou um solvato do mesmo.

Quando o anel A contém um ou dois heteroátomos, R₅ é preferivelmente um átomo de hidrogênio.

15 O halogênio pode ser o flúor, o cloro ou o bromo, preverivelmente flúor ou cloro.

Os radicais alquila ou alcoxila ou outros radicais os contendo podem ser ramificados ou não. O alquilenos pode ser ramificado ou não.

Os radicais alquila ou as alquilas presentes em um dado radical podem ser

20 substituídas, por exemplo, por carboxilas em, por exemplo, R₄, R_c e R_d; por hidroxilas, por exemplo, em R₄, R_c e R_d; por alcoxilas em, por exemplo, R₁, R₂, R_c e R_d; por arilas em, por exemplo, R₁, R₂, R_c e R_d; por arilas em, por exemplo, R₁ e R₂; por C₃₋₈cicloalquilas em, por exemplo, R₁, R₂ e R₄; por alcoxycarbonilas em, por exemplo, R_c e R_d; por mono(alquil)carbamoilas ou

25 di(alquil)₂carbamoilas em, por exemplo, R₄, R_c, R_d.

As alcoxilas na forma de um radical isolado ou presentes em um dado radical podem ser substituídas, por exemplo, por hidroxilas em, por exemplo, R₁, R₂, R₃ e R₅; por carboxilas em, por exemplo, R₁, R₂ e R₃; por alquilas em, por exemplo, R₁, R₂, R₃ e R₅; por alcoxilas em, por exemplo, R₁ e R₂; por

30 resíduos heterocíclicos em, por exemplo, R₁ e R₂; por C₃₋₈cicloalquilas em, por exemplo, R₁ e R₂; por resíduos heterocíclicos (por exemplo, C₃₋₈cicloalquilas) em, por exemplo, R₁, R₂ e R₃; por arilas em, por exemplo, R₁

e R_2 ; por heteroarilas em, por exemplo, R_1 e R_2 ; ou C_{1-8} alquinilas em, por exemplo, R_1 e R_2 .

Quando a alquila ou alcoxila é substituída por hidroxila, o radical hidroxila se encontra preferivelmente na posição terminal da alquila ou da alcoxila.

- 5 As alquenilas podem ser substituídas, por exemplo, por alquilas.

Conforme aqui definidas, haloalquilas e haloalcoxilas se referem a alquilas e alcoxilas, respectivamente, na forma de radicais isolados ou presentes em dados radicais, as quais são substituídas por de 1 a 5 halogênios como, por exemplo, CF_3- , CHF_2- , CH_2F- ou CF_3-CH_2-O- , CHF_2-CH_2-O- , CH_2F-CH_2-O- .

- 10 As haloalquilas e as haloalcoxilas podem ser substituídas, por exemplo, por alquilas ou hidroxilas. As haloalquilas e as haloalcoxilas preferivelmente não são substituídas.

Todas as arilas podem ser fenilas ou naftilas, preferivelmente fenilas.

As arilas podem ser substituídas, por exemplo, por alquilas em, por

- 15 exemplo, R_1 ou R_2 .

Por C_{3-8} cicloalquilas, na forma de radicais isolados ou presentes em dados radicais, por exemplo, como em R_1 , R_2 , formado por R_1 e R_2 , ou formado pelos dois resíduos alquílicos ligados pelo mesmo átomo de carbono da C_{1-2} alquila de R_4 , se quer dizer um anel aromático não ramificado com de 3 a 8,

- 20 preferivelmente com de 5 a 7, e ainda mais preferivelmente de 3 a 5 átomos de carbono sem nenhum heteroátomo.

Por hetero C_{3-8} cicloalquilas, na forma de radicais isolados ou presentes em dados radicais como, por exemplo, em R_1 e R_2 , se quer dizer um anel aromático não ramificado com de 3 a 8, preferivelmente de 5 a 7 átomos de

- 25 carbono, contendo 1 ou 2 heteroátomos, preferivelmente selecionados entre N, O e S.

Conforme acima definido, as C_{1-2} alquilas substituídas por dois resíduos alquílicos no mesmo átomo de carbono, onde os dois resíduos alquílicos

- 30 formam em conjunto com o átomo de carbono no qual estão ligados uma C_{3-8} cicloalquila significa qualquer um dos seguintes compostos: 1-amino- C_{3-8} cicloalquilas, 1-aminometil- C_{3-8} cicloalquilas e 1-amino- C_{3-8} cicloalquilas.

cicloalquilmetilas.

As Cicloalquilas e as cicloalquil-oxilas, seja na forma de radicais isolados ou presentes em dados radicais, podem ser substituídas, por exemplo, por alquilas ou halogênios, por exemplo, como em R_1 , R_2 , ou R_4 . As cicloalquilas e as cicloalquil-oxilas preferivelmente não são substituídas.

Por resíduos heterocíclicos, como em R_1 ou R_2 , ou formados respectivamente por R_1 e R_2 , NR_cR_d , ou R_4 e R_5 , se quer dizer um anel heterocíclico aromático, saturado ou insaturado, ramificado com de 3 a 8 átomos de carbono, preferivelmente com de 5 a 8 átomos de carbono, contendo 1 ou 2 heteroátomos, preferivelmente selecionados dentre N, O e S, e e opcionalmente fundido a um outro anel heterocíclico aromático, saturado ou insaturado, ramificado com de 5 a 8 átomos de carbono. Os resíduos heterocíclicos são opcionalmente substituídos.

No caso dos resíduos heterocíclicos que podem ser formados por R_c e R_d , também se quer dizer por resíduos heterocíclicos os N-óxidos dos mesmos. Quando os resíduos heterocíclicos são substituídos, podem ser em um ou mais átomos de carbono do anel e/ou em um átomo de nitrogênio do anel, caso haja um. Exemplos de substituintes que podem estar presentes nos átomos de carbono dos anéis incluem, por exemplo, halôgeneos, C_{1-4} alquilas, carbonilas, carboxilas, ou hidroxilas, por exemplo, quando os resíduos heterocíclicos são formados por R_c e R_d ou imino, por exemplo, quando os resíduos heterocíclicos são formados por R_4 e R_5 . Exemplos de substituintes em heteroátomos do anel podem incluir, por exemplo, C_{1-4} alquilas, por exemplo, quando os resíduos heterocíclicos são formados por R_c e R_d , N-oxide

Em qualquer combinação ou sub-combinação, de forma coletiva ou independente, são preferidas as seguintes significâncias:

1. R_1 e R_2 podem ser selecionados de forma independente entre si dentre o grupo que consiste de hidrogênio; C_{1-8} alquilas opcionalmente substituídas (como, por exemplo, C_{1-8} alquilas não substituídas ou substituídas por arilas, C_{3-6} cicloalquilas, ou C_{1-8} alcoxilas); halo C_{1-8} alquilas opcionalmente substituídas; C_{1-8} alcoxilas opcionalmente substituídas (como,

por exemplo, C₁₋₈alcoxilas não substituídas ou substituídas por C₁₋₈alcoxilas, C₃₋₈cicloalquilas, arilas, resíduos heterocíclicos); haloC₁₋₈alcoxilas opcionalmente substituídas; desde que R₁ e R₂ não sejam ambos átomos de hidrogênio; desde que R₁ e R₂ não sejam ambos átomos de hidrogênio;

52. R₁ e R₂ podem ser selecionados de forma independente entre si dentre o grupo que consiste de hidrogênio; C₁₋₈alquil opcionalmente substituídas (como, por exemplo, C₁₋₈alquilas substituídas ou não substituídas por C₁₋₈alcoxilas ou arilas, preferivelmente alcoxilas); haloC₁₋₈alquila; C₁₋₈alcoxilas opcionalmente substituídas (como, por exemplo, C₁₋₈alcoxilas substituídas por C₁₋₈alcoxilas); haloC₁₋₈alcoxila; desde que R₁ e R₂ não sejam ambos átomos de hidrogênio;
- 10 3. R₁ e R₂ podem ser selecionados de forma independente entre si dentre o grupo que consiste de hidrogênio; C₁₋₈alquilas; haloC₁₋₈alquilas; C₁₋₈alcoxilas; haloC₁₋₈alcoxilas; e R₁ e R₂ não sejam ambos átomos de hidrogênio;
- 15 4. R₁ é um átomo de hidrogênio; C₁₋₈alquilas; haloC₁₋₈alquilas; C₁₋₈alcoxilas; ou haloC₁₋₈alcoxilas, e R₂ é hidrogênio; C₁₋₈alcoxilas opcionalmente substituídas; ou haloC₁₋₈alcoxilas; desde que R₁ e R₂ não sejam ambos átomos de hidrogênio;
- 20 5. R₁ é um átomo de hidrogênio, C₁₋₈alquilas; C₁₋₈alquils substituídas por C₁₋₈alcoxilas ou arilas; haloC₁₋₈alquilas; C₁₋₈alcoxilas; C₁₋₈alcoxilas substituídas por C₁₋₈alcoxilas; ou haloC₁₋₈alcoxilas;
6. R₁ é um átomo de hidrogênio; C₁₋₈alquilas; haloC₁₋₈alquilas; C₁₋₈alcoxilas; ou haloC₁₋₈alcoxilas;
- 25 7. R₂ é um átomo de hidrogênio; C₁₋₈alquilas; C₁₋₈alquilas substituídas por C₁₋₈alcoxilas ou arilas; haloC₁₋₈alquilas; C₁₋₈alcoxilas; C₁₋₈alcoxilas substituídas por C₁₋₈alcoxilas; haloC₁₋₈alcoxilas; ou C₃₋₆cicloalquilas;
8. R₂ é um átomo de hidrogênio; C₁₋₈alquilas; C₁₋₈alquilas substituídas C₁₋₈alcoxilas ou arilas; haloC₁₋₈alquilas; C₁₋₈alcoxilas; C₁₋₈alcoxilas substituídas por C₁₋₈alcoxilas; ou haloC₁₋₈alcoxilas;
- 30 9. R₂ é um átomo de hidrogênio; C₁₋₈alquilas; haloC₁₋₈alquilas; C₁₋₈alcoxilas; ou haloC₁₋₈alcoxilas;

10. R_2 é um átomo de hidrogênio; C_{1-8} alcoxila opcionalmente substituídas; ou halo C_{1-8} alcoxilas;
11. R_3 é um átomo de hidrogênio; halogênios; C_{1-8} alquilas; halo C_{1-8} alquilas; C_{1-8} alcoxilas; ou halo C_{1-8} alcoxilas; R_3 é preferivelmente um átomo de hidrogênio;
12. R_5 é um átomo de hidrogênio; halogênios; C_{1-8} alquilas opcionalmente substituídas (preferivelmente C_{1-8} alquilas não substituídas); halo C_{1-8} alquilas; C_{1-8} alcoxilas; ou halo C_{1-8} alcoxilas; R_5 é preferivelmente um átomo de hidrogênio;
13. R_1 e R_2 podem ser selecionados de forma independente entre si dentre o grupo que consiste de hidrogênio; C_{1-8} alquilas opcionalmente substituídas (como, por exemplo, C_{1-8} alquilas substituídas ou não substituídas por C_{1-8} alcoxilas ou arilas; por exemplo, C_{1-8} alquilas não substituídas); halo C_{1-8} alquilas; C_{1-8} alcoxilas opcionalmente substituídas (como, por exemplo, C_{1-8} alcoxi substituídas ou não substituídas por C_{1-8} alcoxilas; por exemplo, C_{1-8} alcoxi não substituídas); e halo C_{1-8} alcoxilas; e R_3 é hidrogênio; halogênios; C_{1-8} alquilas; halo C_{1-8} alquilas; C_{1-8} alcoxilas; ou halo C_{1-8} alcoxilas; R_3 é preferivelmente um átomo de hidrogênio; desde que R_1 e R_2 não sejam ambos átomos de hidrogênio;
14. R_1 e R_2 podem ser selecionados de forma independente entre si dentre o grupo que consiste de hidrogênio; C_{1-8} alquilas opcionalmente substituídas (como, por exemplo, C_{1-8} alquil substituídas ou não substituídas por C_{1-8} alcoxilas ou arilas; por exemplo, C_{1-8} alquilas não substituídas); halo C_{1-8} alquilas; C_{1-8} alcoxilas opcionalmente substituídas (como, por exemplo, C_{1-8} alcoxilas substituídas ou não substituídas por C_{1-8} alcoxilas; por exemplo, C_{1-8} alcoxilas não substituídas); e halo C_{1-8} alcoxilas; e R_5 é um átomo de hidrogênio; halogênios; C_{1-8} alquilas opcionalmente substituídas (preferivelmente C_{1-8} alquilas não substituídas); halo C_{1-8} alquilas; C_{1-8} alcoxilas; ou halo C_{1-8} alcoxilas; R_5 é preferivelmente um átomo de hidrogênio;
15. R_1 e R_2 podem ser selecionados de forma independente entre si dentre o grupo que consiste de hidrogênio; C_{1-8} alquilas opcionalmente

substituídas (como, por exemplo, C₁₋₈alquilas substituídas ou não substituídas por C₁₋₈alcoxilas ou arilas; por exemplo, C₁₋₈alquilas não substituídas); haloC₁₋₈alquilas; C₁₋₈alcoxilas opcionalmente substituídas (como, por exemplo, C₁₋₈alcoxilas substituídas ou não substituídas por C₁₋₈alcoxilas; por exemplo, C₁₋₈alcoxilas não substituídas); e haloC₁₋₈alcoxilas; R₅ é um átomo de hidrogênio; halogênios; C₁₋₈alquilas opcionalmente substituídas (preferivelmente C₁₋₈alquilas não substituídas); haloC₁₋₈alquilas; C₁₋₈alcoxilas; ou haloC₁₋₈alcoxilas, R₅ é preferivelmente um átomo de hidrogênio, e R₃ é hidrogênio; halogênios; C₁₋₈alquilas; haloC₁₋₈alquilas; C₁₋₈alcoxilas; ou haloC₁₋₈alcoxilas; preferivelmente R₃ e R₅ são ambos átomos de hidrogênio;

16. R₄ apresenta a fórmula C₁₋₂alquil-NR_cR_d onde a C₁₋₂alquila é opcionalmente substituídas ou é substituída por dois resíduos alquílicos no mesmo átomo de carbono, onde os dois resíduos alquílicos formam opcionalmente uma C₃₋₈cicloalquila; R₄ apresenta preferivelmente a fórmula C₁₋₂alquil-NR_cR_d onde a C₁₋₂alquila é substituída por dois resíduos alquílicos no mesmo átomo de carbono ou R₄ apresenta a fórmula Ia, Ib ou Ic;

17. R_c e R_d podem ser, de forma independente entre si, átomos de hidrogênio; C₁₋₈alquilas opcionalmente substituídas (como, por exemplo, C₁₋₈alquilas substituídas ou não substituídas por hidroxilas); ou haloC₁₋₈alquilas; ou R_c e R_d formam em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados um resíduo heterocíclico;

18. R₄ apresenta a fórmula C₁₋₂alquil-NR_cR_d onde a C₁₋₂alquila é opcionalmente substituídas ou é substituída por dois resíduos alquílicos no mesmo átomo de carbono, de forma que os dois resíduos alquílicos formam opcionalmente uma C₃₋₈cicloalquila (como, por exemplo, R₄ apresenta a fórmula Ia, Ib ou Ic); e R_c e R_d podem ser, de forma independente entre si, átomos de hidrogênio; C₁₋₈alquilas opcionalmente substituídas (como, por exemplo, C₁₋₈alquilas substituídas ou não substituídas por hidroxilas); ou haloC₁₋₈alquilas; ou R_c e R_d formam em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados um resíduo heterocíclico;

19. R₃ é um átomo de hidrogênio; halogênios; C₁₋₈alquilas; haloC₁₋

- 8alquilas; C₁₋₈alcoxilas; ou haloC₁₋₈alcoxilas; R₃ é preferivelmente um átomo de hidrogênio; e R₄ apresenta a fórmula C₁₋₂alquil-NR_cR_d onde a C₁₋₂alquil é opcionalmente substituída ou é substituída por dois resíduos alquílicos no mesmo átomo de carbono de forma que os dois resíduos alquílicos formem
- 5 opcionalmente uma C₃₋₈cicloalquila (como, por exemplo, R₄ apresenta a fórmula Ia, Ib ou Ic);
20. R₃ é um átomo de hidrogênio; halogênios; C₁₋₈alquilas; haloC₁₋₈alquilas; C₁₋₈alcoxilas; ou haloC₁₋₈alcoxilas; R₃ é preferivelmente um átomo de hidrogênio; R_c e R_d podem ser, de forma independente, átomos de
- 10 hidrogênio; C₁₋₈alquils opcionalmente substituídas (por exemplo C₁₋₈alquilas não substituídas ou C₁₋₈alquilas substituídas por hidroxilas); ou haloC₁₋₈alquilas; ou R_c e R_d formam em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados um resíduo heterocíclico;
21. R₁ e R₂ podem ser selecionados de forma independente entre si
- 15 dentre o grupo que consiste de hidrogênio; C₁₋₈alquilas opcionalmente substituídas (como, por exemplo, C₁₋₈alquilas não substituídas ou C₁₋₈alquilas substituídas por C₁₋₈alcoxilas ou arilas); haloC₁₋₈alquilas; C₁₋₈alcoxilas opcionalmente substituídas (como, por exemplo, C₁₋₈alcoxilas não substituídas ou C₁₋₈alcoxilas substituídas por C₁₋₈alcoxilas); ou haloC₁₋₈alcoxilas;
- 20 e R₁ e R₂ não sejam ambos átomos de hidrogênio; R₃ é um átomo de hidrogênio; halogênios; C₁₋₈alquilas; haloC₁₋₈alquilas; C₁₋₈alcoxilas; ou haloC₁₋₈alcoxilas; R₃ é preferivelmente um átomo de hidrogênio; e R₄ apresenta a fórmula C₁₋₂alquil-NR_cR_d onde a C₁₋₂alquila é opcionalmente substituída ou é substituída por dois resíduos alquílicos no mesmo átomo de
- 25 carbono, de forma que os dois resíduos alquílicos formem opcionalmente uma C₃₋₈cicloalquila; R₄ apresenta preferivelmente a fórmula C₁₋₂alquil-NR_cR_d onde a C₁₋₂alquila é substituída por dois resíduos alquílicos no mesmo átomo de carbono ou R₄ apresenta a fórmula Ia, Ib ou Ic;
22. R₁ e R₂ podem ser selecionados de forma independente entre si
- 30 dentre o grupo que consiste de hidrogênio; C₁₋₈alquilas opcionalmente substituídas (como, por exemplo, C₁₋₈alquilas não substituídas ou C₁₋₈alquilas substituídas por C₁₋₈alcoxilas ou arilas); haloC₁₋₈alquilas; C₁₋

8alcoxilas opcionalmente substituídas (como, por exemplo, C₁₋₈alcoxilas não substituídas ou C₁₋₈alcoxilas substituídas por C₁₋₈alcoxilas); ou haloC₁₋₈alcoxilas; e R₁ e R₂ não sejam ambos átomos de hidrogênio; R₃ é um átomo de hidrogênio; halogênios; C₁₋₈alquilas; haloC₁₋₈alquilas; C₁₋₈alcoxilas; ou haloC₁₋₈alcoxilas; R₃ é preverivelmente um átomo de hidrogênio; R_c e R_d podem ser, de forma independente entre si, átomos de hidrogênio; C₁₋₈alquilas opcionalmente substituídas (como, por exemplo, C₁₋₈alquilas não substituídas ou C₁₋₈alquilas substituídas por hidroxilas); ou haloC₁₋₈alquilas; ou R_c e R_d formam em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados um resíduo heterocíclico;

23. R₁ e R₂ podem ser selecionados de forma independente entre si dentre o grupo que consiste de hidrogênio; C₁₋₈alquilas opcionalmente substituídas (como, por exemplo, C₁₋₈alquilas não substituídas ou C₁₋₈alquilas substituídas por C₁₋₈alcoxilas ou arilas); haloC₁₋₈alquilas; C₁₋₈alcoxilas opcionalmente substituídas (como, por exemplo, C₁₋₈alcoxilas não substituídas ou C₁₋₈alcoxilas substituídas por C₁₋₈alcoxilas); ou haloC₁₋₈alcoxilas; e R₁ e R₂ não sejam ambos átomos de hidrogênio; e R₄ apresenta a fórmula C₁₋₂alquil-NR_cR_d onde a C₁₋₂alquila é opcionalmente substituída ou é substituída por dois resíduos alquílicos no mesmo átomo de carbono, de forma que os dois resíduos alquílicos formem opcionalmente uma C₃₋₈cicloalquila (como, por exemplo, R₄ apresenta a fórmula Ia, Ib ou Ic);

24. R₁ e R₂ podem ser selecionados de forma independente entre si dentre o grupo que consiste de hidrogênio; C₁₋₈alquilas opcionalmente substituídas (como, por exemplo, C₁₋₈alquilas não substituídas ou C₁₋₈alquilas substituídas por C₁₋₈alcoxilas ou arilas); haloC₁₋₈alquilas; C₁₋₈alcoxilas opcionalmente substituídas (como, por exemplo, C₁₋₈alcoxilas não substituídas ou C₁₋₈alcoxilas substituídas por C₁₋₈alcoxilas); ou haloC₁₋₈alcoxilas; e R₁ e R₂ não sejam ambos átomos de hidrogênio; e R_c e R_d podem ser, de forma independente entre si, átomos de hidrogênio; C₁₋₈alquilas opcionalmente substituídas (como, por exemplo, C₁₋₈alquilas não substituídas ou C₁₋₈alquilas substituídas por hidroxilas); ou haloC₁₋₈alquilas;

ou R_c e R_d formam em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados um resíduo heterocíclico;

25. R_4 apresenta a fórmula C_{1-2} alquil- NR_cR_d onde a C_{1-2} alquila é opcionalmente substituída ou é substituída por dois resíduos alquílicos no mesmo átomo de carbono, de forma que os dois resíduos alquílicos formem opcionalmente uma C_{3-8} cicloalquila (como, por exemplo, R_4 apresenta a fórmula Ia, Ib ou Ic); e R_5 é um átomo de hidrogênio; halogênios; C_{1-8} alquilas opcionalmente substituídas (preferivelmente C_{1-8} alquilas não substituídas); halo C_{1-8} alquilas; C_{1-8} alcoxilas; ou halo C_{1-8} alcoxilas; R_5 é preferivelmente um átomo de hidrogênio;

26. R_c e R_d podem ser, de forma independente entre si, átomos de hidrogênio; C_{1-8} alquilas opcionalmente substituídas (como, por exemplo, C_{1-8} alquilas não substituídas ou C_{1-8} alquilas substituídas por hidroxilas); halo C_{1-8} alquilas; ou R_c e R_d formam em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados um resíduo heterocíclico; e R_5 é um átomo de hidrogênio; halogênios; C_{1-8} alquilas opcionalmente substituídas (preferivelmente C_{1-8} alquilas não substituídas); halo C_{1-8} alquilas; C_{1-8} alcoxilas; ou halo C_{1-8} alcoxilas; R_5 é preferivelmente um átomo de hidrogênio;

27. R_5 é um átomo de hidrogênio; halogênios; C_{1-8} alquilas opcionalmente substituídas (preferivelmente C_{1-8} alquilas não substituídas); halo C_{1-8} alquilas; C_{1-8} alcoxilas; ou halo C_{1-8} alcoxilas; e R_3 é um átomo de hidrogênio; halogênios; C_{1-8} alquilas; halo C_{1-8} alquilas; C_{1-8} alcoxilas; ou halo C_{1-8} alcoxilas; preferivelmente R_3 e R_5 são ambos átomos de hidrogênio;

28. R_4 apresenta a fórmula C_{1-2} alquil- NR_cR_d onde a C_{1-2} alquila é opcionalmente substituída ou é substituída por dois resíduos alquílicos no mesmo átomo de carbono, de forma que os dois resíduos alquílicos formem opcionalmente uma C_{3-8} cicloalquila (como, por exemplo, R_4 apresenta a fórmula Ia, Ib ou Ic); R_5 é um átomo de hidrogênio; halogênios; C_{1-8} alquilas opcionalmente substituídas (preferivelmente C_{1-8} alquilas não substituídas); halo C_{1-8} alquilas; C_{1-8} alcoxilas; ou halo C_{1-8} alcoxilas; e R_3 é um átomo de hidrogênio; halogênios; C_{1-8} alquilas; halo C_{1-8} alquilas; C_{1-8} alcoxilas; ou halo C_{1-8} alcoxilas; preferivelmente R_3 e R_5 são ambos átomos de hidrogênio;

29. R_c e R_d podem ser, de forma independente entre si, átomos de hidrogênio; C_{1-8} alquilas opcionalmente substituídas (como, por exemplo, C_{1-8} alquil não substituídas ou C_{1-8} alquilas substituídas por hidroxilas); ou halo C_{1-8} alquilas; ou R_c e R_d formam em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados um resíduo heterocíclico; R_5 é um átomo de hidrogênio; halogênios; C_{1-8} alquilas opcionalmente substituídas (preferivelmente C_{1-8} alquilas não substituídas); halo C_{1-8} alquilas; C_{1-8} alcoxilas; ou halo C_{1-8} alcoxilas; e R_3 é um átomo de hidrogênio; halogênios; C_{1-8} alquilas; halo C_{1-8} alquilas; C_{1-8} alcoxilas; ou halo C_{1-8} alcoxilas; preferivelmente R_3 e R_5 são ambos átomos de hidrogênio;
30. R_4 apresenta a fórmula C_{1-2} alquil- NR_cR_d onde a C_{1-2} alquila é opcionalmente substituída ou é substituída por dois resíduos alquílicos no mesmo átomo de carbono, de forma que os dois resíduos alquílicos formem opcionalmente uma C_{3-8} cicloalquila (como, por exemplo, R_4 apresenta a fórmula Ia, Ib ou Ic); R_c e R_d podem ser, de forma independente, átomos de hidrogênio; C_{1-8} alquilas opcionalmente substituídas (como, por exemplo, C_{1-8} alquilas não substituídas ou C_{1-8} alquilas substituídas por hidroxilas); ou halo C_{1-8} alquilas; ou R_c e R_d formam em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados um resíduo heterocíclico; R_5 é um átomo de hidrogênio; halogênios; C_{1-8} alquilas opcionalmente substituídas (preferivelmente C_{1-8} alquilas não substituídas); halo C_{1-8} alquilas; C_{1-8} alcoxilas; ou halo C_{1-8} alcoxilas; e R_3 é um átomo de hidrogênio; halogênios; C_{1-8} alquilas; halo C_{1-8} alquilas; C_{1-8} alcoxilas; ou halo C_{1-8} alcoxilas; preferivelmente R_3 e R_5 são ambos átomos de hidrogênio;
31. R_1 e R_2 podem ser selecionados de forma independente entre si dentre o grupo que consiste de hidrogênio; C_{1-8} alquilas opcionalmente substituídas (como, por exemplo, C_{1-8} alquilas não substituídas ou C_{1-8} alquilas substituídas por C_{1-8} alcoxilas ou arilas); halo C_{1-8} alquilas; C_{1-8} alcoxilas opcionalmente substituídas (como, por exemplo, C_{1-8} alcoxilas não substituídas ou C_{1-8} alcoxilas substituídas por C_{1-8} alcoxilas); ou halo C_{1-8} alcoxilas; e R_1 e R_2 não sejam ambos átomos de hidrogênio; R_4 apresenta a fórmula C_{1-2} alquil- NR_cR_d onde a C_{1-2} alquila é opcionalmente substituída ou

- é substituída por dois resíduos alquílicos no mesmo átomo de carbono wherein os dois resíduos alquílicos formem opcionalmente uma C₃₋₈cicloalquila (como, por exemplo, R₄ apresenta a fórmula Ia, Ib ou Ic); R_c e R_d pode ser, de forma independente, átomos de hidrogênio; C₁₋₈alquilas
 5 opcionalmente substituídas (como, por exemplo, C₁₋₈alquilas não substituídas ou C₁₋₈alquilas substituídas por hidroxilas); ou haloC₁₋₈alquilas; ou R_c e R_d formam em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados um resíduo heterocíclico; R₅ é um átomo de hidrogênio; halogênios; C₁₋₈alquilas opcionalmente substituídas (preferivelmente C₁₋₈alquilas não
 10 substituídas); haloC₁₋₈alquilas; C₁₋₈alcoxilas; ou haloC₁₋₈alcoxilas; e R₃ é um átomo de hidrogênio; halogênios; C₁₋₈alquilas; haloC₁₋₈alquilas; C₁₋₈alcoxilas; ou haloC₁₋₈alcoxilas; preferivelmente R₃ e R₅ são ambos átomos de hidrogênio;
32. R₄ apresenta a fórmula C₁₋₂alquil-NR_cR_d onde a C₁₋₂alquila é
 15 opcionalmente substituída ou é substituída por dois resíduos alquílicos no mesmo átomo de carbono, de forma que os dois resíduos alquílicos formem opcionalmente uma C₃₋₈cicloalquila; R_c e R_d podem ser, de forma independente, átomos de hidrogênio; C₁₋₈alquilas opcionalmente substituídas (como, por exemplo, C₁₋₈alquilas não substituídas ou C₁₋₈alquilas substituídas por hidroxilas); ou haloC₁₋₈alquilas; ou R_c e R_d formam
 20 em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados um resíduo heterocíclico; e R₃ é um átomo de hidrogênio; halogênios; C₁₋₈alquilas; haloC₁₋₈alquilas; C₁₋₈alcoxilas; ou haloC₁₋₈alcoxilas; preferivelmente R₃ é um átomo de hidrogênio;
- 25 33. R₄ apresenta a fórmula C₁₋₂alquil-NR_cR_d onde a C₁₋₂alquila é opcionalmente substituída ou é substituída por dois resíduos alquílicos no mesmo átomo de carbono, de forma que os dois resíduos alquílicos formem opcionalmente uma C₃₋₈cicloalquila (como, por exemplo, R₄ apresenta a
 fórmula Ia, Ib ou Ic); R_c e R_d podem ser, de forma independente, átomos de
 30 hidrogênio; C₁₋₈alquilas opcionalmente substituídas (como, por exemplo, C₁₋₈alquilas não substituídas ou C₁₋₈alquilas substituídas por hidroxilas); ou haloC₁₋₈alquilas; ou R_c e R_d formam em conjunto com o átomo de nitrogênio

ao qual estão ligados um resíduo heterocíclico; e R_5 é um átomo de hidrogênio; halogênios; C_{1-8} alquilas opcionalmente substituídas; $haloC_{1-8}$ alquilas; C_{1-8} alcoxilas; ou $haloC_{1-8}$ alcoxilas; preferivelmente R_5 é um átomo de hidrogênio;

- 5 34. R_4 está na posição 4;
35. O anel A não contém heteroátomos;
36. O anel A contém 1 ou 2 heteroatom, preferivelmente um ou dois átomos de nitrogênio;
37. O anel A contém 1 ou 2 heteroátomos, preferivelmente um ou dois
- 10 átomos de nitrogênio nas posições 2 e/ou 3;
38. R_1 e R_2 podem ser selecionados de forma independente entre si dentre o grupo que consiste de hidrogênio; C_{1-8} alquilas; $haloC_{1-8}$ alquilas; C_{1-8} alcoxilas; $haloC_{1-8}$ alcoxilas; R_1 e R_2 não são ambos átomos de hidrogênio; R_4 apresenta a fórmula C_{1-2} alquil- NR_cR_d onde a C_{1-2} alquila é opcionalmente
- 15 substituída ou é substituída por dois resíduos alquílicos no mesmo átomo de carbono, de forma que os dois resíduos alquílicos formem opcionalmente uma C_{3-8} cicloalquila (como, por exemplo, R_4 apresenta a fórmula C_{1-2} alquil- NR_cR_d onde a C_{1-2} alquila é substituída por dois resíduos alquílicos no mesmo átomo de carbono ou R_4 apresenta a fórmula Ia, Ib ou Ic); R_c e R_d
- 20 pode ser, de forma independente, átomos de hidrogênio; C_{1-8} alquilas opcionalmente substituídas (como, por exemplo, C_{1-8} alquilas não substituídas ou C_{1-8} alquilas substituídas por hidroxilas); ou $haloC_{1-8}$ alquilas; ou R_c e R_d formam em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão
- 25 ligados um resíduo heterocíclico; R_4 está na posição 4; R_5 é um átomo de hidrogênio; halogênios; C_{1-8} alquilas opcionalmente substituídas (preferivelmente C_{1-8} alquilas não substituídas); $haloC_{1-8}$ alquilas; C_{1-8} alcoxilas; ou $haloC_{1-8}$ alcoxilas; e R_3 é um átomo de hidrogênio; halogênios; C_{1-8} alquilas; $haloC_{1-8}$ alquilas; C_{1-8} alcoxilas; ou $haloC_{1-8}$ alcoxilas; preferivelmente R_3 e R_5 são ambos átomos de hidrogênio; e o anel A não
- 30 contém heteroátomos.

Os compostos de fórmula I podem existir em sua forma livre ou na forma de

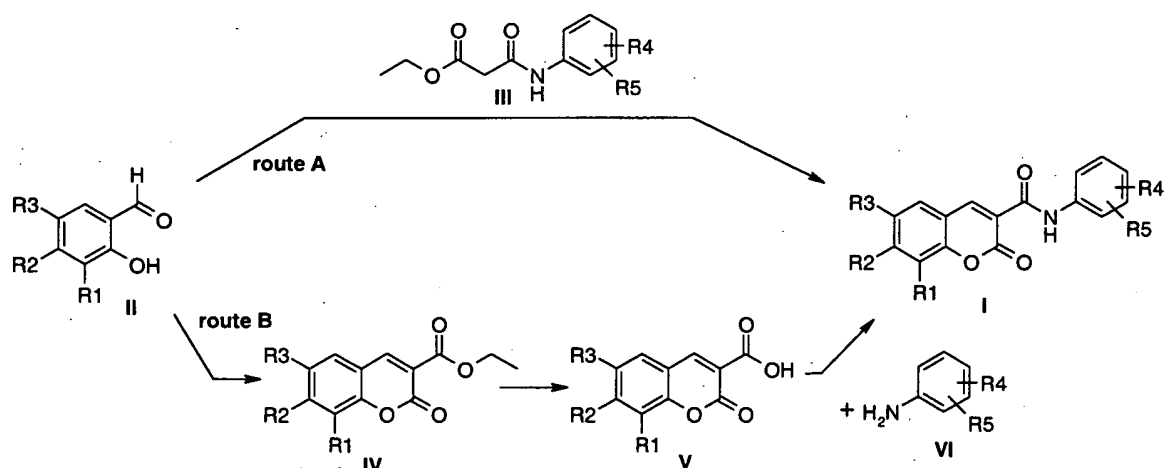
um sal, por exemplo, sais de adição como, por exemplo, ácidos orgânicos ou inorgânicos, por exemplo, o ácido clorídrico ou acético, ou sais que podem ser obtidos quando R5 é ou contém COOH, com uma base, por exemplo, de sais alcalinos tais como o sódio ou o potássio, ou sais de amônia substituídos ou não.

Será possível verificar que os compostos de fórmula I podem existir na forma de isômeros ópticos, racematos ou diastereoisômeros. Devendo-se entender que a presente invenção envolve todos os enantiômeros e conformeros, assim como suas misturas. Considerações similares se aplicam com relação às matérias primas exibindo átomos de carbono assimétricos conforme acima mencionado.

Por "derivado fisiologicamente hidrolisável" de um composto de fórmula I, se quer dizer um composto hidrolisável sob condições fisiológicas, que possa produzir o composto de fórmula I e um subproduto que seja ele próprio fisiologicamente aceitável, por exemplo, um éster que hidrolizado gere um composto de fórmula I e um álcool não tóxico em níveis de dosagem desejados.

A presente invenção também inclui os processos para a produção de um composto de fórmula I (esquema 1), processos os quais envolvem tanto a reação de um composto de fórmula II, onde R₁, R₂, e R₃ se apresentam conforme acima definidos com um composto de fórmula III, onde R₅ e R₄ se apresentam conforme acima definidos (**rota A**); quanto a transformação de um composto de fórmula II através de um intermediário de fórmula IV em intermediário de fórmula V, onde R₁, R₂ e R₃ se apresentam conforme acima definido, e a subsequente reação do mesmo com um composto de fórmula VI, onde R₅ e R₄ se apresentam conforme acima definido (**rota B**).

Esquema 1:



Todas as reações são realizadas em solvente tal qual o metanol, etanol, tetrahidrofurano, tolueno, diclorometano, 1,2-dicloroetano, N-metil pirrolidona, xilenos, acetato de etila, dietil éter, hexanos, ciclohexanos, dimetilformamida, acetona, dimetilsulfoxida, terc-butilmetil éter. Todos os compostos podem ser isolados através da utilização de métodos conhecidos por aqueles versados na arte (como, por exemplo, a cristalização, a cromatografia em silica gel, e a CLAE).

- 5 Seguindo-se a **rota A** os 2-hidroxi benzaldeídos de fórmula II podem ser condensados com os derivados de malonato da fórmula III na presença de uma base adequada (por exemplo, aminas secundárias tal qual a piperidina) em um solvente apropriado.

- 15 Seguindo-se a **rota B** os 2-hidroxi benzaldeídos de fórmula II são condensados com malonato de dietila na presença de uma base adequada (por exemplo uma amina secundária tal qual a piperidina) em um solvente adequado a fim de gerar o 2-oxo -2H- cromeno -3- ester carboxiláico de fórmula IV. Neste caso, R2 é uma hidroxila, neste estágio o grupamento hidroxila pode ser alquilado para fazer com que R2 se tranforme em uma
- 20 alcóxila sob condições básicas utilizando um haleto de alquila como eletrófilo na presença de uma base adequada, tal qual a trietilamina, a piperidina, o hidreto de sódio, o carbonato de potássio ou o carbonato de cézio na presença de um solvente adequado, ou através da utilização das condições de Mitsunobu com o álcool correspondente na presença da trifetil fosfina e do reagente do DEAD.
- 25

Os 2-Oxo -2H- cromeno -3- ésteres carboxiláicos de fórmula IV são então saponificados na presença do hidróxido de lítio ou do hidróxido de sódio em um solvente adequado a fim de gerar o 2-oxo -2H- cromeno -3- ácidos carboxiláicos de fórmula V.

5 Os compostos de fórmula V são ativados para a formação de ligações amida com um reagente tal qual o cloreto de tionila ou a 1-(3-dimetilaminopropil) -3- etilcarbodiimida ou 1,1'-carbonildiimidazol ou o anidrido propanofosfônico na presença de uma base adequada tal qual a trietilamina, a N,N-diisopropiletilamina ou o bicarbonato de sódio em um
10 solvente adequado e reagidos com um composto de fórmula VI (derivados de anilina) levando ao composto desejado de fórmula I. Caso R5 ou R4 contenham um grupamento de proteção com uma função nitrogenada, por exemplo, uma função éster terc-butila de ácido carbâmico, a desproteção é efetuada através da reação do composto com um ácido tal qual o ácido
15 clorídrico ou o ácido trifluoreacético em um solvente adequado.

Os métodos de preparo dos 2-oxo -2H- cromeno -3- ácido carboxiláico e dos composto de fórmula I utilizando as **rotas A e B** são tão bem conhecidos por aqueles versados na arte quanto outros métodos pertinentes à presente invenção, tendo sido revisados na literatura (Horing,
20 E.C. e colaboradores, (1955) *organic synthesis*, Coll. Vol. III, 165, Livingstone, R. (1977); Rodd's *Chemistry of carbon compounds*, Vol. IV, p96, Staunton, J. (1979); *Heterocyclic Chemistry* (ed. P.G. Sammes), Vol. 4).

Não obstante, uma vez que a produção das matérias primas não é descrita de forma particular, os compostos são conhecidos ou podem ser
25 preparados de forma análoga a dois métodos conhecidos na arte ou conforme aqui revelado.

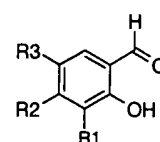
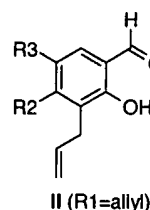
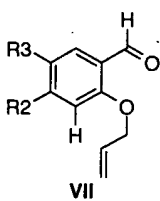
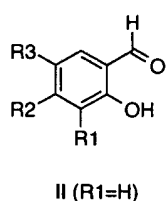
Um método conveniente para o preparo de compostos não comerciais de 2-hidroxi benzaldeído de fórmula II onde R₁ é uma alila ou uma propila é apresentado no **esquema 2 (rota C)**. Os 2-Hidroxi
30 benzaldeídos de fórmula II onde R₁ é um átomo de hidrogênio podem ser O-alquilados com um eletrófilo tal qual o brometo de alila na presença de uma base adequada tal qual o carbonato de potássio ou o carbonato de cézio em

um solvente adequado a fim de gerar o composto de fórmula VII. O rearranjo de Claisen dos compostos de fórmula VII sob condições térmicas (banho de óleo ou aquecimento no microondas) podem ser realizados a seco ou em um solvente adequado a fim de gerar os compostos de fórmula II onde R_1 é uma alila. A redução seletiva das ligações duplas na presença do aldeído a fim de gerar os compostos de fórmula II onde R_1 é uma propila podem ser realizadas sob condições padrão de hidrogeneização utilizando Raney Nickel como catalizador em um solvente adequado.

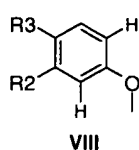
De forma alternativa ao que foi mostrado no **esquema 2 (rota D)** caso R_2 seja uma alcóxila, os compostos de fórmula VIII são reagidos com uma base forte tal qual o butil lítio e um haleto de alquila ou com um haleto de acila a fim de gerar compostos de fórmula IX, os quais são O-dealquilados através da ação de um ácido tal qual o ácido clorídrico, o ácido bromídrico, e o tribrometo de boro em um solvente adequado a fim de gerar compostos de fórmula X (fenóis). Os compostos de fórmula X são convertidos em compostos de fórmula II onde R_1 é uma alquila, ou uma -COalquila, e R_2 é uma hidroxila sob condições de Vilsmeier utilizando, por exemplo, POCl_3 e N,N-dimetilformamida como fonte de carbonila em um solvente adequado.

Esquema 2:

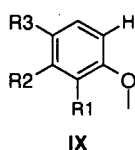
Route C:



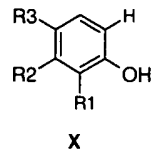
Route D:



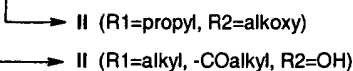
$R_2=\text{Alkoxy}$



($R_1=\text{alkyl}, -\text{COalkyl}, R_2=\text{alkoxy}$)



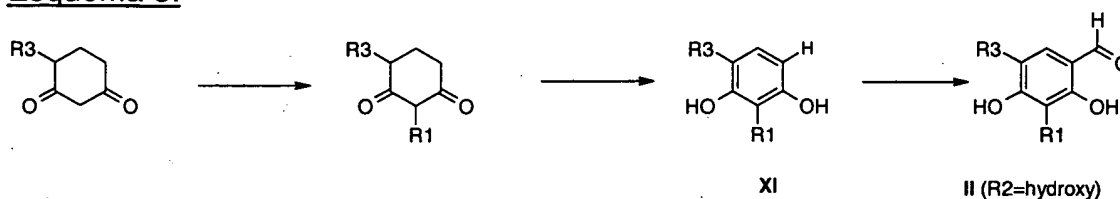
($R_1=\text{alkyl}, -\text{COalkyl}, R_2=\text{OH}$)



No **esquema 3** apresenta-se um método conveniente para o preparo de intermediários 2-hidroxi benzaldeídos de fórmula II onde R_2 é uma hidroxila.

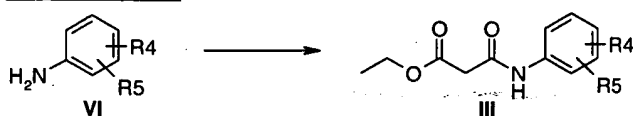
A síntese dos compostos de fórmula XI é reproduzida de acordo com o procedimento descrito na literatura (Synthetic Communications, 20(12), 1869-1876). Os compostos de fórmula XI são convertidos nos compostos de fórmula II onde R₂ é uma hidroxila sob condições de Vilsmeier utilizando, por exemplo, POCl₃ e N,N-dimetilformamida como fontes de carbonila em um solvente adequado.

Esquema 3:



No esquema 4 abaixo é apresentado um método conveniente para a síntese do composto de fórmula III. Um composto de fórmula VI (anilina) é reagido sob condições térmicas, tendo o malonato de dietila como solvente. Alternativamente, pode se ativar o monoetil-ácido malônico com um reagente tal qual o cloreto de tiolina ou a 1-(3-dimetilaminopropil) -3-etilcarbodiimida ou o 1,1'-carbonildiimidazol e reagido com um composto de fórmula VI na presença de uma base adequada tal qual a trietilamina, a N,N-diisopropiletilamina ou o bicarbonato de sódio em um solvente adequado.

Esquema 4:

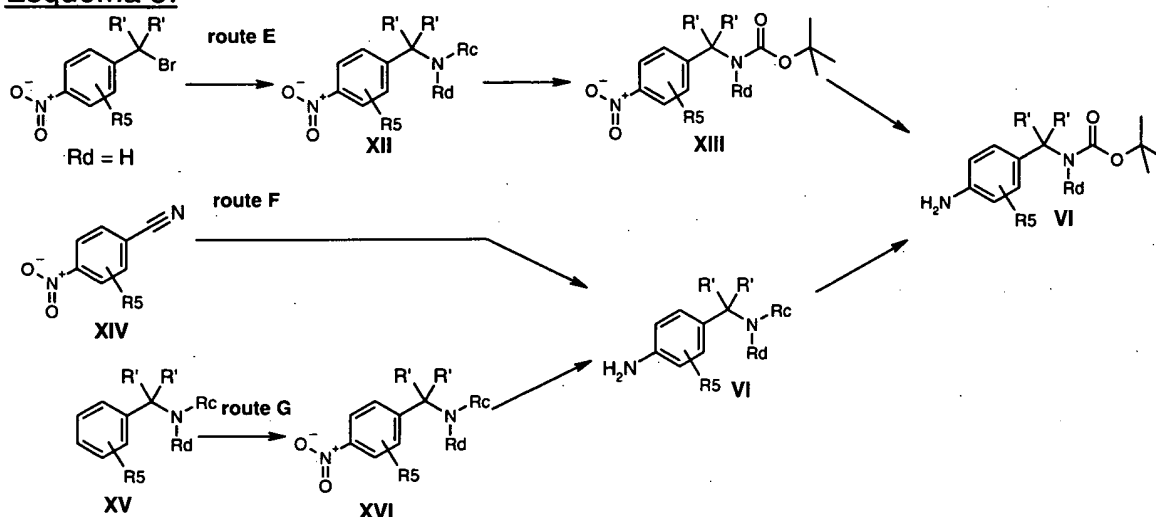


Intermediários anilina de fórmula VI podem ser obtidos, ou os compostos nitrogenados respectivos podem ser obtidos e subsequente reduzidos a anilinas de fórmula VI, através da ação do paládio sobre o carvão e de hidrogênio ou paládio sobre o carvão com borohidreto de sódio ou tindicloreto em um solvente adequado. As funções amina em R₄ e R₅ são protegidas na forma de um terc-butoxicarbamato através da utilização de um anidrido BOC como eletrófilo na presença de uma base adequada tal qual a trietilamina, a dietil-isopropilamina em um solvente adequado.

As anilinas de fórmula VI onde R₄ é um radical aminometila opcionalmente

substituído ($CR'R'NR_cR_d$) podem ser preparadas através de métodos estabelecidos na arte ou das três rotas E-G delineadas no **esquema 5**.

Esquema 5:



5

De acordo com a **rota E (esquema 5)**, os análogos do brometo de 4-nitro benzila podem ser convertidos no intermediário de benzilamina de fórmula XII através do deslocamento nucleofílico com a amina correspondente na presença de uma base adequada tal qual a trietilamina, a dietil isopropilamina em um solvente apropriado.

Quando R_d e/ou R_c é um átomo de hidrogênio, a proteção da funcionalidade amina do composto de fórmula XII pode ser realizada através da utilização de um anidrido BOC como eletrófilo na presença de uma base adequada tal como a trietilamina, a dietil isopropilamina em um solvente adequado a fim de gerar compostos de fórmula XIII. A redução da função nitrogenada na presença de um catalisador tal qual o Pd em carvão ou o Raney Nickel utilizando gás hidrogênio ou o borohidreto de sódio como fonte de hidrogênio em um solvente adequado oferece intermediários de fórmula VI.

20

De acordo com a **rota F**, nitronitrilas de fórmula XIV disponíveis comercialmente são reduzidas com a utilização do Pd em carvão ou do Raney Nickel e hidrogênio em um solvente adequado para gerar compostos de fórmula VI nos quais R_4 é $CR'R'NR_dR_c$. Caso R_c seja um átomo de hidrogênio a função amina é protegida através da utilização de um anidrido

BOC como eletrófilo na presença de uma base adequada tal qual a trietilamina, a dietil isopropilamina em um solvente adequado para gerar os compostos de fórmula VI onde R₄ é CR'R'NR_dBOC).

De acordo com a **rota G**, intermediários anilina da fórmula VI onde R₄ é CR'R'NR_dR_c podem ser preparados a partir de intermediários de fórmula XV utilizando condições padrão de nitração utilizando misturas de ácido nítrico e sulfúrico para gerar os compostos de fórmula XVI os quais são reduzidos sob condições padrão de redução na presença de um catalisador tal qual o Pd em carvão ou Raney Nickel utilizando o gás hidrogênio ou o borohidreto de sódio como fonte de hidrogênio em um solvente adequado. Caso R_c seja um átomo de hidrogênio a função amina é protegida através da utilização de um anidrido BOC como eletrófilo da presença de uma base adequada tal qual a trietilamina, a dietil isopropilamina e um solvente adequado.

Os exemplos a seguir são ilustrações da invenção.

A concentração das soluções é realizada com um evaporador rotatório sob pressão reduzida. A realização da cromatografia sob pressão convencional ocorre com gel de sílica. A cromatografia sob pressão também é realizada com o aparelho Biotage Flash Chromatography ou com o instrumento Flashmaster.

As abreviações utilizadas são:

TBME = éter de terc-butilmetila

BOC = terc-butiloxi carbonila

DMF = dimetilformamida

LiOH = hidróxido de lítio

HCl = ácido clorídrico

THF = tetrahidrofurano

CH₂Cl₂ = diclorometano

ta = temperatura ambiente

NaOH = hidróxido de sódio

Min = minuto

Exemplo 1: 7-Metoxi -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- ácido carboxiláico

(4-aminometil-fenil)-amida

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	(M+H) ⁺
propila	metoxi	H	4-CH ₂ NH ₂	H	(M+H-NH ₃) ⁺ = 350

a) Preparação dos 2-aliloxi -4- metoxi-benzaldeído

5 A uma solução de 2-hidroxi -4- metoxi-benzaldeído (5g, 32,8mmol) e alilbrometo (3,89ml, 46mmol) em acetona (50ml), adiciona-se carbonato de potássio (6,8g, 49,3mmol). A mistura da reação é então mexida sob refluxo por 3 horas. A mistura da reação é concentrada e dividida em 200ml de TBME e 150ml de 1N de NaOH separando-se as camadas. Lava-se a camada orgânica com 150ml de salina e 150ml de água, posteriormente

10 secando-a e concentrando-a. Os 2-aliloxi -4- metoxi-benzaldeído é isolado após a purificação por cromatografia sob pressão (eluente CH₂Cl₂/Hexanos 8/2).

b) Preparação do 3-alil-2- hidroxi -4- metoxi-benzaldeído

15 Uma uma solução de 2-aliloxi -4- metoxi-benzaldeído (5g, 26mmol) em NMP (10ml) é aquecida a 230°C por 30 minutos em um microondas. A mistura da reação é então despejada em uma mistura de gelo/água (200ml) posteriormente adicionando-se TBME (200ml), a camada orgânica é separada e lavada com 150ml de salina e 150ml de água, secando-a e concentrando-a. O 3-Alil-2- hidroxi -4- metoxi-benzaldeído é isolado após a

20 purificação por cromatografia sob pressão (eluente CH₂Cl₂/Hexanos 8/2).

c) Preparação do 2-hidroxi -4- metoxi -3- propil-benzaldeído

A uma solução de 3-alil-2- hidroxi -4- metoxi-benzaldeído (5g, 26mmol) em THF (25ml) adiciona-se 10% wt de Pt/C. A mistura da reação é então mexida a temperatura ambiente até que 1eq de gás hidrogênio seja

25 consumido. A mistura da reação é então filtrada com celite e concentrada. O 2-hidroxi -4- metoxi -3- propil-benzaldeído é utilizado sem mais purificações.

d) Preparação do etil éster de 7-metoxi -2- oxo -8- propil -2H-cromeno -3- ácido carboxiláico

A uma solução de 2-hidroxi -4- metoxi -3- propil-benzaldeído (15g, 77,2mmol) em etanol (450ml) adiciona-se malonato de dietila (11,7ml, 77,2mmol) e piperidina (7,6ml, 77,2mmol). A mistura da reação é mexida a ta por uma noite. A mistura da reação é então resfriada a 0°C utilizando um

- 5 banho em água/gelo, filtrando-se o precipitado formado e lavando-o com etanol. A mistura liquorosa original é concentrada e purificada por cromatografia sob pressão (eluente acetato de etila/Hexanos 3/7) para gerar o etil éster de 7-metoxi -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- ácido carboxiláico.

10 e) Preparação do 7-metoxi -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- ácido carboxiláico

A uma solução de etil éster 7-metoxi -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- ácido carboxiláico (15,4g, 53,0mmol) em THF (300ml) adiciona-se 1N de uma solução de NaOH (120ml) a 0°C, a mistura da reação é então mexida ao longo de uma noite a ta. A mistura da reação é resfriada a 0°C através da

15 utilização de um banho de gelo/água e o pH é reduzido a 1 através da utilização de uma solução de 1N de HCl. A mistura da reação é mexida a 0°C por 30 minutos e o precipitado formado é filtrado e lavado com água. O 7-metoxi -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxiláico é isolado após a secagem do precipitado.

- 20 f) Preparação do terc-butil éster de {4-[(7-metoxi -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carbonil)-amino]-benzil}-ácido carbâmico

A uma solução de 7-metoxi -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- ácido carboxiláico (600mg, 2,28mmol) em CH₂Cl₂ (20ml) adiciona-se diisopropil etilamina (530ul, 3mmol), e solução de anidrido propano fosfônico a 50% em

25 acetato de etila (2,9ml, 4,57mmol), a mistura da reação é então mexida por 30 minutos a ta. O terc-butil éster de (4-Amino-benzil)-ácido carbâmico (1,0mg, 4,57mmol) é adicionado à mistura da reação a qual é mexida a temperatura ambiente por 1 hora. A mistura da reação é então despejada em uma mistura de gelo/água (50ml), adicionando-se CH₂Cl₂ (50ml), a

30 camada orgânica é separada e lavada com 50ml de salina e 50ml de água, seca e concentrada. O terc-butil éster de {4-[(7-Metoxi -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carbonil)-amino]-benzil}-ácido carbâmico é isolado através da

filtração do precipitado obtido com a adição de hexanos.

g) Preparação do 7-metoxi -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- ácido carboxiláico (4-aminometil-fenila)-amida

A uma solução de terc-butil éster de {4-[(7-metoxi -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carbonil)-amino]-benzil}-ácido carbâmico (640mg, 1,37mmol) em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (40ml), adiciona-se uma solução de 4M de HCl em dioxano. A mistura da reação é mexida a ta por 5 horas. Adiciona-se então CH_2Cl_2 (500ml) e água (200ml), a camada orgânica é separada e lavada com 100ml de uma solução saturada de carbonato de sódio e 100ml de salina. A 7-Metoxi -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- ácido carboxiláico (4-aminometil-fenila)-amida é isolada após a precipitação com a utilização de hexanos $(\text{M}+\text{H}-\text{NH}_3)^+ = 350$.

Exemplo 2: 7-(2-Fluoro-etoxi) -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- ácido carboxiláico (4-metilaminometil-fenila)-amida

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	(M+H) ⁺
propila	- OCH ₂ CH 2F	H	4-CH ₂ NHCH ₃	H	413

a) O 2-Propil-benzeno-1,3-diol é preparado conforme descrito em "Synthetic Communications", 20(12), 1869-1876.

b) Preparação do 2,4-dihidroxi -3- propil-benzaldeído

A uma solução de 2-propil-benzeno-1,3-diol (13g, 85,4mmol) em DMF (70ml) adiciona-se uma solução de óxido de fosforoso (17,4ml, 188mmol) em DMF (70ml) gota a gota, a 0°C e sob uma atmosfera inerte. A mistura da reação é então mexida a ta por 1 hora. A mistura da reação é então resfriada a 0°C e arrefecida cuidadosamente com água. A mistura da reação é dividida entre 200ml de acetato de etila e 150ml de água separando-se as camadas. A camada orgânica é lavada com 150ml de salina, seca e concentrada. O 2,4-dihidroxi -3- propil-benzaldeído é isolado após a purificação através da utilização da cromatografia sob pressão (eluente Hexanos/acetato de etila 9/1).

c) Preparação do 4-(2-fluoro-etoxi) -2- hidroxi -3- propil-

benzaldeído

A uma solução de 2,4-dihidroxi -3- propil-benzaldeído (4g, 22,2mmol) em THF (50ml) adiciona-se 1-bromo -2- fluoroetano (5,75g, 44,4mmol) e carbonato de potássio (4,60g, 33,3mmol). A mistura da reação é então mexida a 80°C por 12 horas. A mistura da reação é então concentrada e dividida entre 200ml de acetato de etila e 150ml de água separando-se as suas camadas. A camada orgânica é lavada com 150ml de salina e 150ml de água, seca e concentrada. O 4-(2-Fluoro-etoxi) -2- hidroxi -3- propil-benzaldeído é isolado após a purificação através da utilização de cromatografia sob pressão (eluente Hexanos/acetato de etila 9/1).

d) Preparação do etil-éster de 7-(2-fluoro-etoxi) -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- ácido carboxiláico

A uma solução de 4-(2-fluoro-etoxi) -2- hidroxi -3- propil-benzaldeído (2,41g, 10,7mmol) em etanol (40ml), adiciona-se malonato de dietila (1,62ml, 10,7mmol) e piperidina (1,05ml, 10,7mmol). A mistura da reação é então mexida a ta por uma noite. A mistura da reação é então concentrada e dividida entre 200ml de acetato de etila e 150ml de água separando-se as camadas. A camada orgânica é lavada com 150ml de salina e 150ml de água, seca e concentrada. O éster de etila de 7-(2-Fluoro-etoxi) -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- ácido carboxiláico é isolado após a purificação através da utilização de cromatografia sob pressão (eluente Hexanos/acetato de etila 9/1).

e) Preparação do 7-(2-fluoro-etoxi) -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- ácido carboxiláico

A uma solução de etil éster 7-(2-fluoro-etoxi) -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- ácido carboxiláico (2,9g, 9,11mmol) em THF (30ml) adiciona-se LiOH (772mg, 18,2mmol). A mistura da reação é então mexida a ta por uma noite. A mistura da reação é então concentrada e dividida entre 100ml de acetato de etila e 80ml de 2N HCl, separando-se as camadas. A camada orgânica é lavada com 150ml de salina e 150ml de água, seca e concentrada. O 7-(2-Fluoro-etoxi) -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- ácido carboxiláico é isolado após a precipitação com o Hexanos/acetato de etila.

f) Preparação do metil-(4-nitro-benzil)-amina

A uma solução de 1-bromometil -4- nitro-benzeno (6g, 27,8mmol) em THF (50ml) adiciona-se trietilamina (5ml, 36,14mmol) e uma solução de 2N de metilamina em THF (42ml, 84,0mmol). A mistura da reação é então mexida a ta por uma noite. A mistura da reação é então concentrada e dividida entre 200ml de acetato de etila e 150ml de água, separando-se as camadas. A camada orgânica é lavada com 150ml de salina e 150ml de água, seca e concentrada. A Metil-(4-nitro-benzil)-amina é isolada após a precipitação pelos Hexanos/acetato de etila.

10 g) Preparação do terc-butil éster de metil-(4-nitro-benzil)-ácido carbâmico

A uma solução de metil-(4-nitro-benzil)-amina (6g, 32,5mmol) em CH_2Cl_2 (80ml) adiciona-se diisopropil etilamina (9,27ml, 54,1mmol) e anidrido BOC (15,8g, 72,4mmol). A mistura da reação é então mexida a ta por uma noite.

15 A mistura da reação é dividida com e 150ml de água, separando-se as camadas. A camada orgânica é lavada com 150ml de salina 150ml de água, seca e concentrada. O terc-butil éster Metil-(4-nitro-benzil)-ácido carbâmico é isolado após a purificação através da utilização de cromatografia sob pressão (eluente Hexanos/acetato de etila 9/1).

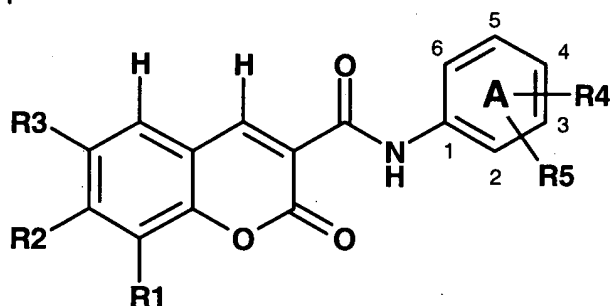
20 h) Preparação do terc-butil éster de metil (4-amino-benzil)-metil-ácido carbâmico

A uma solução de terc-butil éster de metil-(4-nitro-benzil)-ácido carbâmico (6,68g, 17,6mmol) em etanol (40ml), adiciona-se Pd/C (10%) sob uma atmosfera inerte. A mistura da reação é posta sob 50psi de uma atmosfera de hidrogênio por 2 horas. A mistura da reação é filtrada em celite e concentrada. O terc-butil éster de (4-Amino-benzil)-metil-ácido carbâmico é isolado após a purificação através da utilização de cromatografia sob pressão (eluente Hexanos/acetato de etila 9/1).

30 i) Preparação do terc-butil éster de (4-([7-(2-fluoro-etoxi) -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carbonil]-amino)-benzil)-metil-ácido carbâmico

A uma solução de 7-(2-fluoro-etoxi) -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- ácido carboxiláico (90mg, 0,30mmol) em CH_2Cl_2 (5ml), adiciona-se diisopropil

- etilamina (94ul, 0,39mmol) e anidrido propilfosfônico (160ul, 0,39mmol). A mistura da reação é mexida a ta por 30 minutos, seguindo-se a adição de terc-butil éster de metil (4-amino-benzil)-metil-ácido carbâmico (73,8mg, 0,30mmol), a mistura da reação é mexida por uma noite a ta. A mistura da
- 5 reação é dividida com e 30ml de água, separando-se as camadas. A camada orgânica é lavada com 50ml de salina e 50ml de água, seca e concentrada. O terc-butil éster de (4-[[7-(2-Fluoro-etoxi) -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carbonil]-amino}-benzil)-metil-ácido carbâmico é isolado após a precipitação com Hexanos/acetato de etila.
- 10 j) Preparação da 7-(2-Fluoro-etoxi) -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- ácido carboxiláico (4-metilaminometil-fenil)-amida
- Uma solução de 4M HCl em dioxano (3ml) é adicionada a terc-butil éster de (4-[[7-(2-fluoro-etoxi) -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carbonil]-amino}-benzil)-metil-ácido carbâmico (100mg, 0,22mmol). A mistura da reação é
- 15 mexida a ta por uma noite. A mistura da reação é concentrada e a 7-(2-fluoro-etoxi) -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- ácido carboxiláico (4-metilaminometil-fenil)-amida é isolada por filtração após a adição de hexanos $(M+H)^+ = 413$.
- 20 Todos os exemplos a seguir são sintetizados de acordo com um dos dois procedimentos descritos acima.



Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	(M+H) ⁺
3.	propil	etoxi	H	4-CH ₂ NH ₂	2-CF ₃	449,2
4.	propil	metoxi	H	4-CH ₂ NH ₂	3-metil	364 (M+H-NH ₃) ⁺

5.	propil	etoxi	H	4-CH ₂ NH ₂	3-CF ₃	449
6.	propil	etoxi	H	4-CH ₂ NHCH ₃	H	395
7.	propil	metoxi	H	4-CH ₂ NH ₂	3-Cl	423 (M+Na) ⁺
8.	propil	etoxi	H	4-CH ₂ NH ₂	3-Cl	437 (M+Na) ⁺
9.	propil	etoxi	H	4-CH ₂ NH ₂	H	381
10.	alil	metoxi	H	4-CH ₂ NH(CH ₂) 2COOH	H	437,4
11.	propil	metoxi	H	4-CH ₂ NH ₂	2- metoxi	397
12.	propil	metoxi	H	4-CH ₂ NH ₂	2-metil	381
13.	propil	metoxi	H	4-CH ₂ NH ₂	2-CF ₃	435,7
14.	propil	metoxi	H	4-CH ₂ NH ₂	3-CF ₃	433 (M-H) ⁻
15.	propil	metoxi	H	4-CH ₂ NH ₂	2-Cl	402,9
16.	propil	etoxi	H	4- C(CH ₃) ₂ NH ₂	H	410
17.	propil	metoxi	H	4-CH ₂ NH ₂	2- OCF ₃	451
18.	propil	-O-(R)- CH(CH ₃) CH ₂ CH ₃	H	4-pirrolidina- 1- ilmetil-	H	463,2
19.	propil	metoxi	H	4-(1-amino- ciclopropil)-	H	376 (M+H- NH ₃) ⁺
20.	propil	etoxi	H	4-(1-amino- ciclopropil)-	H	407
21.	propil	metoxi	H	4- C(CH ₃) ₂ NH ₂	H	396
22.	propil	etoxi	H	4- CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	409,5

23.	propil	etoxi	H	4-pirrolidina- 1- ilmetil-	H	435,1
24.	isopropox i	metoxi	H	4-CH ₂ NH ₂	2- OCF ₃	467
25.	propil	etoxi	H	4-CH ₂ NH ₂	2- OCF ₃	448,1 (M+H-NH ₃) ⁺
26.	propil	metoxi	H	4- CH ₂ NHCH ₂ C H ₃	H	395,5
27.	propil	metoxi	H	4- CH ₂ NHCH ₃	H	381
28.	propil	metoxi	H	4- CH ₂ NH(CH ₂) 2OH	H	411
29.	propil	metoxi	H	4- CH ₂ NHciclop ropil	H	407,5
30.	propil	metoxi	H	4- C(CH ₃) ₂ NHC H ₃	H	378 (M+H- NH ₂ CH ₃) ⁺
31.	alil	metoxi	H	4- CH ₂ NH(CH ₂) 2COOCH ₃	H	451,4
32.	propoxi	metoxi	H	4-CH ₂ NH ₂	H	383
33.	propil	metoxi	H	4- CH ₂ N(CH ₃) (CH ₂) ₂ OH	H	425
34.	propil	metoxi	H	4- CH ₂ NHciclob util	H	421,5
35.	propil	metoxi	H	4-pirrolidina- 1- ilmetil-	H	421,4

36.	alil	metoxi	H	4- CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	393,4
37.	propil	metoxi	H	4- CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	395
38.	propil	metil	H	4-CH ₂ NH ₂	H	351,2
39.	propil	metoxi	H	4-(1- metilamino- ciclopropil)-	H	407
40.	propil	metoxi	H	4-morfolina - 4- ilmetil-	2- OCF ₃	521
41.	alil	metoxi	H	4-piperidin -1- ilmetil-	H	433,4
42.	propil	metoxi	H	4- CH ₂ NHCH ₂ f enil	H	457,6
43.	isopropox i	metoxi	H	4-CH ₂ NH ₂	H	383
44.	propil	metoxi	H	4-piperidin -1- ilmetil-	H	435,5
45.	etoxi	metoxi	H	4-CH ₂ NH ₂	H	369
46.	propil	metoxi	H	4- CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	381,4
47.	propil	metoxi	H	4-CH ₂ NH ₂	3- metoxi	380 (M+H- NH ₃) ⁺
48.	alil	metoxi	H	4- CH ₂ NH(CH ₂) 2COOC(CH ₃) ₃	H	193,5
49.	propil	metoxi	H	4- C(CH ₃) ₂ N(C H ₃) ₂	H	423
50.	propil	metoxi	Cl	4-CH ₂ NH ₂	H	423

						(M+Na)+
51.	isopropox i	isopropoxi	H	4-CH ₂ NH ₂	H	394 (M+H- NH ₃) ⁺
52.	propil	metoxi	H	4-CH ₂ NH ₂	2-OH	366 (M+H- NH ₃) ⁺
53.	t-butil	H	t-butil	4-CH ₂ NH ₂	H	407
54.	propil	metoxi	H	4-CH ₂ -(S)- CH(NH ₂)COO H	H	425
55.	propil	metoxi	H	4- CH ₂ NHCH(C H ₃) ₂	H	409,2
56.	propil	metoxi	H	4- CH ₂ NH(CH ₂) 2OCH ₃	H	425
57.	alil	metoxi	H	4- CONH(CH ₂) ₂ COOH	H	451
58.	t-butil	H	t-butil	4-pirrolidina- 1- ilmetil-	H	461
59.	propil	metoxi	H	4-CH ₂ -(R)- CH(CH ₃)NH ₂	H	395,4
60.	propil	metoxi	H	4-CH ₂ NH ₂	3-OH	366 (M+H- NH ₃) ⁺
61.	alil	metoxi	H	4- CH ₂ NHacetil	H	407
62.	t-butil	H	t-butil	4-CH ₂ NH ₂	2- OCF ₃	491
63.	propil	metoxi	H	4- CH ₂ N(CH ₃) ₂	2- OCF ₃	479
64.	propil	etoxi	H	4-morfolina - 4- ilmetil-	H	451

65.	propil	metoxi	H	4- CH ₂ N(CH ₃)C H ₂ CCH	H	419
66.	alil	H	H	4- CH ₂ NH(CH ₂) 2COOCH ₃	H	407
67.	metoxi	metoxi	H	4-CH ₂ NH ₂	H	338 (M+H- NH ₃) ⁺
68.	propil	metoxi	H	4-morfolina - 4- ilmetil-	H	437
69.	propil	metoxi	H	4- CH ₂ NHCH ₂ C ON(CH ₃) ₂	H	452
70.	propil	metoxi	H	4- CH ₂ NHC(CH 3) ₃	H	423,4
71.	alil	metoxi	H	4-morfolina - 4- ilmetil-	H	435
72.	propil	metoxi	H	4- CH ₂ N((CH ₂) ₂ OCH ₃) ₂	H	483,1
73.	propil	metoxi	H	3- CH ₂ NHCH ₃	H	381
74.	propil	metoxi	H	4-((2R,6S)- 2,6-dimetil- morfolina -4- ilmetil)-	H	465
75.	metil	H	- OCF ₃	4- CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	421
76.	propil	trifluorome til	H	4-morfolina - 4- ilmetil-	H	475,5
77.	propil	metoxi	H	4-	H	465 (M-H)-

				C(CH ₃) ₂ morf olinae		
78.	alil	metoxi	H	4-(2-oxo- pirrolidina-1- ilmetil)-	H	433
79.	propil	metoxi	H	4-(1- morfolina -4- il-etil)-	H	451,5
80.	propil	metoxi	H	3-(CH ₂) ₂ NH ₂	H	381
81.	H	etoxi	alil	4- CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	393
82.	propil	metoxi	H	4-(1- dimetilamino- ciclopropil)-	H	421
83.	propil	metoxi	H	4-(4-metil- piperazin -1- ilmetil)-	H	450,4
84.	propil	metoxi	H	4- CH ₂ NH(CH ₂) 2CF ₃	H	463
85.	H	metoxi	H	4- CH ₂ NHCH ₃	H	339
86.	alil	H	H	4- CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	363,5
87.	propil	metoxi	H	4-CNN(CH ₃) ₂	H	408,5
88.	propil	metoxi	H	3-piperazin - 1- ilmetil-	H	436
89.	propil	metoxi	H	4- C(CH ₃)NOH	H	395
90.	alil	metoxi	H	4- CH ₂ NHCOO- t-butil	H	465

91.	H	metoxi	H	4-CH ₂ NH ₂	H	325
92.	propil	metoxi	H	4-CH ₂ NHCH ₃	2-OCF ₃	465
93.	propil	metoxi	H	4-(S,S)-CH(OH)CH(C H ₂ OH)N(CH ₃) ₂	H	455
94.	propil	metoxi	H	4-(R,R)-CH(OH)CH(C H ₂ OH)NH ₂	H	427
95.	propil	metoxi	H	4-(S,S)-CH(OH)CH(C H ₂ OH)NH ₂	H	427
96.	propil	metoxi	H	4-(4-oxi-morfolina -4-ilmetil)-	H	453
97.	propil	-O-(R)-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	4-CH ₂ NH ₂	H	409,2
98.	propil	-O-(S)-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	4-CH ₂ NH ₂	H	409
99.	propil	-OCH ₂ CH ₂ F	H	4-CH ₂ NH ₂	H	399
100.	propil	-OCH ₂ CH ₂ F ₂	H	4-CH ₂ NH ₂	H	400 (M+H-NH ₃) ⁺
101.	propil	isopropoxi	H	4-CH ₂ NH ₂	H	378,3
102.	propil	-OCH ₂ CH ₂ F ₂	H	4-C(CH ₃) ₂ NH ₂	H	446

103.	propil	-O-(R)- CH(CH ₃) CH ₂ CH ₃	H	4- CH ₂ NHCH ₃	H	423
104.	propil	-O-(S)- CH(CH ₃) CH ₂ CH ₃	H	4- CH ₂ NHCH ₃	H	423
105.	propil	butoxi	H	4-CH ₂ NH ₂	H	395
106.	propil	isopropoxi	H	4-CH ₂ NH ₂	2- OCF ₃	479
107.	propil	isopropoxi	H	4- CH ₂ NHCH ₃	H	409
108.	propil	- OCH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	4-CH ₂ NH ₂	H	409
109.	propil	-O-(R)- CH(CH ₃) CH ₂ CH ₃	H	4- CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	437
110.	propil	isopropoxi	H	4- C(CH ₃) ₂ NH ₂	H	406 (M+H- NH ₃) ⁺
111.	propil	-O-(S)- CH(CH ₃) CH ₂ CH ₃	H	4-pirrolidina- 1- ilmetil-	H	463
112.	propil	-O-(S)- CH(CH ₃) CH ₂ CH ₃	H	4- C(CH ₃) ₂ NH ₂	H	438,2
113.	propil	- OCH ₂ cicl opropil	H	4-CH ₂ NH ₂	H	407
114.	propil	- Ociclobutil	H	4- CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	435
115.	propil	- OCH ₂ CH	H	4- CH ₂ NHCH ₃	H	431

		F2				
116.	propil	- Ociclopent il	H	4-CH ₂ NH ₂	H	421
117.	propil	- OCH(CH ₃)) ciclopropil	H	4- CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	449
118.	propil	-O-(S)- CH(CH ₃) CH ₂ CH ₃	H	4- CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	437
119.	propil	- OCH ₂ CH 2F	H	4-pirrolidina- 1- ilmetil-	H	453,2
120.	propil	isopropoxi	H	4- CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	423,2
121.	propil	- OCH ₂ cicl opropil	H	4- CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	435
122.	propil	- OCH(CH ₃))CH(CH ₃) 2	H	4- CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	451,2
123.	propil	- OCH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	4- CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	437
124.	propil	-O-(S)- CH(CH ₃) CH ₂ CH ₃	H	4-morfolina - 4- ilmetil-	H	479,24
125.	propil	- Ociclopent il	H	4- CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	449,72

126.	propil	isopropoxi	H	4-morfolina - 4- ilmetil-	H	465,4
127.	propil	- OCH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	4-morfolina - 4- ilmetil-	H	479
128.	propil	- Ociclopent il	H	4-morfolina - 4- ilmetil-	H	491 (M-H)-
129.	propil	metoxi	H	4- CH ₂ N(CH ₃) (CH ₂) ₂ OCH ₃	H	439
130.	propil	metoxi	H	4-morfolina - 4- ilmetil-	2-CF ₃	505
131.	propil	metoxi	H	4-morfolina - 4- ilmetil-	2-Cl	471
132.	propil	etoxi	H	4- CH ₂ N(CH ₃) (CH ₂) ₂ OCH ₃	H	453,2
133.	alil	etil	H	4- CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	391,2
134.	etil	metoxi	H	4-CH ₂ NH ₂	H	336 [MH- NH ₃] ⁺
135.	propil	metoxi	H	4-morfolina - 4- ilmetil-	2- metoxi	380 [MH- morfolinae] +
136.	propil	metoxi	H	4-morfolina - 4- ilmetil-	3-Cl	471
137.	isopropil	metoxi	H	4- CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	395,2
138.	propil	metoxi	H	4-CH ₂ -(R)- CH(NH ₂)CO OH	H	422,9 [M-H]

139.	propil	metoxi	H	4-CH ₂ -(R)- CH(NH ₂)CO NH ₂	H	424
140.	propil	metoxi	H	4-CH ₂ -(R)- CH(NH ₂)CO N(CH ₃) ₂	H	452
141.	alil	isopropil	H	4- CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	405,6
142.	propil	etil	H	4- CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	393,3
143.	butil	metoxi	H	4-CH ₂ NH ₂	H	364 [MH- NH ₃] ⁺
144.	propil	etoxi	H	4-(3,3- difluoro- piperidin -1- ilmetil)-	H	485,2
145.	propil	metoxi	H	4-(3,3- difluoro- pirrolidina-1- ilmetil)-	H	457,2
146.	propil	etoxi	H	4-(3,3- difluoro- pirrolidina-1- ilmetil)-	H	471,2
147.	propil	etil	H	4-CH ₂ NH ₂	H	365,2
148.	- (CH ₂) ₂ C H(CH ₃) ₂	metoxi	H	4- CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	423,3
149.	alil	metoxi	H	4-CH ₂ NH ₂	H	365
150.	- (CH ₂) ₂ C H(CH ₃) ₂	metoxi	H	4-morfolina - 4- ilmetil-	H	465,3

151.	- CH ₂ CH(C H ₃) ₂	metoxi	H	4- CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	409,3
152.	- CH ₂ CH(C H ₃) ₂	metoxi	H	4-morfolina - 4- ilmetil-	H	451,3
153.	propil	etil	H	4- C(CH ₃) ₂ NH ₂	H	393,3
154.	- CH ₂ CH ₂ Ph	metoxi	H	4-CH ₂ NH ₂	H	412 [MH- NH ₃] ⁺
155.	propil	isopropil	H	4-CH ₂ NH ₂	H	379,2
156.	etil	metoxi	H	4- C(CH ₃) ₂ NH ₂	H	364 [MH- NH ₃] ⁺
157.	propil	metoxi	H	4- CH ₂ C(CH ₃) ₂ NH ₂	H	409,3
158.	propil	isopropil	H	4- C(CH ₃) ₂ NH ₂	H	407,9
159.	etil	metoxi	H	4-(1-amino- ciclopropil)-	H	362 [MH- NH ₃] ⁺
160.	- CH ₂ CH ₂ OH	metoxi	H	4-CH ₂ NH ₂	H	352 [MH- NH ₃] ⁺
161.	propil	metoxi	H	4- CH ₂ N(CH ₃)C H ₂ CH ₃	H	409,3
162.	propil	etoxi	H	4- CH ₂ N(CH ₃)C H ₂ CH ₃	H	423,3
163.	- (CH ₂) ₂ C	metoxi	H	4-CH ₂ NH ₂	H	378,3 [(MH- NH ₃)] ⁺

	H(CH ₃) ₂					
164.	- CH ₂ CH(C H ₃) ₂	metoxi	H	4-CH ₂ NH ₂	H	364,3 [(MH- NH ₃)] ⁺
165.	- (CH ₂) ₂ C H(CH ₃) ₂	metoxi	H	4- C(CH ₃) ₂ NH ₂	H	406,3 [(MH- NH ₃)] ⁺
166.	- CH ₂ CH(C H ₃) ₂	metoxi	H	4- C(CH ₃) ₂ NH ₂	H	392,3 [(MH- NH ₃)] ⁺
167.	propil	metoxi	H	4- C(CH ₃) ₂ CH ₂ NH ₂	H	409
168.	butil	metoxi	H	4-(1-amino- ciclopropil)-	H	390 [MH- NH ₃] ⁺
169.	propil	metoxi	H	4-(1- aminometil- ciclopropil)-	H	407
170.	butil	metoxi	H	4- C(CH ₃) ₂ NH ₂	H	392 [MH- NH ₃] ⁺
171.	butil	metoxi	H	4- CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	364 [MH- NMe ₂] ⁺
172.	butil	metoxi	H	4-pirrolidina- 1- ilmetil-	H	364 [MH-cy- pentilamin] ⁺
173.	propil	metoxi	H	4-((S) -3- hidroxi- pirrolidina-1- ilmetil)-	H	437,3
174.	propil	etoxi	H	4-((S) -3- hidroxi- pirrolidina-1- ilmetil)-	H	451,3

175.	propil	metoxi	H	4-((R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-ilmetil)-	H	437,3
176.	propil	etoxi	H	4-((R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-ilmetil)-	H	451,2
177.	CH ₂ CH(C H ₃) ₂	metoxi	H	4-(1-amino-ciclopropil)-	H	390,3 [(MH-NH ₃)] ⁺
178.	butil	metoxi	H	4-morfolina - 4-ilmetil-	H	364 [MH-morfolinae] +
179.	etil	etoxi	H	4-(1-amino-ciclopropil)-	H	376,3 [(MH-NH ₃)] ⁺
180.	etil	etoxi	H	4-C(CH ₃) ₂ NH ₂	H	378,3 [(MH-NH ₃)] ⁺
181.	butil	metoxi	H	4-CH ₂ NHCH ₃	H	364 [MH-(NH ₂ -CH ₃)] ⁺
182.	etil	metoxi	H	4-CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	336 [MH-NMe ₂] ⁺
183.	etil	metoxi	H	4-CH ₂ NHCH ₃	H	336 [MH-(NH ₂ -CH ₃)] ⁺
184.	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	4-CH ₂ NH ₂	H	332 [HMH-NH ₃] ⁺
185.	propil	metoxi	H	4-CH ₂ N(CH ₃) ciclopropil	H	421,3

186.	propil	etoxi	H	4- CH ₂ N(CH ₃) ciclopropil	H	435,3
187.	propil	metil	H	4- C(CH ₃) ₂ NH ₂	H	362,2 [MH- NH ₃] ⁺
188.	propil	etoxi	H	4- CH ₂ NHciclop ropil	H	421,3
189.	propil	metil	H	4-(1-amino- ciclopropil)-	H	360,2 [MH- NH ₃] ⁺
190.	propil	metoxi	H	4- CH(OH)CH ₂ NH ₂	H	379,2 [MH- H ₂ O] ⁺
191.	- CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	4- C(CH ₃) ₂ NH ₂	H	339 [M+Na] ⁺
192.	metil	metoxi	H	4- C(CH ₃) ₂ NH ₂	H	350 [MH- NH ₃] ⁺
193.	metil	metoxi	H	4-(1-amino- ciclopropil)-	H	348 [MH- NH ₃] ⁺
194.	propil	metoxi	H	4-CH ₂ -(S)- CH(NH ₂)CH ₂ OH	H	411
195.	propil	trifluorome til	H	4-(1-amino- ciclopropil)-	H	431,4
196.	propil	metoxi	H	4-CH ₂ -(R)- CH(NH ₂)CH ₂ OH	H	411
197.	isopropox i	metoxi	H	4-(1-amino- ciclopropil)-	H	392 [MH- NH ₃] ⁺
198.	isopropox i	metoxi	H	4- C(CH ₃) ₂ NH ₂	H	394 [MH- NH ₃] ⁺

199.	metil	metoxi	H	4-CH ₂ NH ₂	H	322 [MH-NH ₃] ⁺
200.	etil	metoxi	H	4-CH ₂ NH ₂	2-OCF ₃	420 [MH-NH ₃] ⁺
201.	etil	metoxi	H	4-pirrolidina-1-ilmetil-	H	407
202.	etil	metoxi	H	4-morfolina -4-ilmetil-	H	423
203.	etil	metoxi	H	4-CH ₂ NHCH(CH ₃) ₂	H	395,4
204.	etil	metoxi	H	4-CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	395,4
205.	etil	metoxi	H	4-CH ₂ NHCH ₂ CH ₃	H	336,3 [MH-EtNH ₂] ⁺
206.	isopropil	metoxi	H	4-C(CH ₃) ₂ NH ₂	H	378,3 [(MH-NH ₃)] ⁺
207.	isopropil	metoxi	H	4-(1-amino-ciclopropil)-	H	376,3 [(MH-NH ₃)] ⁺
208.	etil	metoxi	H	4-(S)-CH(CH ₃)NH ₂	H	350 [MH-NH ₃] ⁺
209.	etil	metoxi	H	4-(R)-CH(CH ₃)NH ₂	H	350 [MH-NH ₃] ⁺
210.	etil	metoxi	H	4-(S,S)-CH(OH)CH(CH ₂ OH)N(CH ₃) ₂	H	441
211.	etil	metoxi	H	4-(S,S)-CH(OH)CH(CH ₂ OH)NH ₂	H	413

212.	etil	metoxi	H	4-CH ₂ NH ₂	2-metoxi	383
213.	etil	metoxi	H	4-((S)-3-hidroxi-pirrolidina-1-ilmetil)-	H	423,3
214.	etil	metoxi	H	4-((R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-ilmetil)-	H	423,3
215.	etil	metoxi	H	4-CH ₂ NHciclopropil	H	393,3
216.	etil	metoxi	H	4-CH ₂ NH(CH ₂) ₂ OH	H	397,3
217.	isopropil	metoxi	H	4-CH ₂ NHCH ₃	H	350,3 [MH-NH ₂ CH ₃] ⁺
218.	isopropil	metoxi	H	4-pirrolidina-1-ilmetil-	H	421,3
219.	isopropil	metoxi	H	4-CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	409,4
220.	etil	metoxi	H	4-CH ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂ OH	H	411,3
221.	etil	metoxi	H	4-CH ₂ -(R)-CH(NH ₂)CH ₂ OH	H	379,1
222.	etil	metoxi	H	4-(1-acetilamino-ciclopropil)-	H	421

223.	propil	metoxi	H	4-(1-acetilamino-ciclopropil)-	H	435,1
224.	propil	- OCH ₂ CH F ₂	H	4- CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	445
225.	propil	- OCH ₂ CH F ₂	H	4- CH ₂ N(CH ₃) (CH ₂) ₂ OCH ₃	H	489,2
226.	propil	- OCH ₂ CH 2F	H	4- CH ₂ N(CH ₃) (CH ₂) ₂ OMe	H	471
227.	propil	- OCH ₂ CH F ₂	H	4-morfolina - 4- ilmetil-	H	487,2
228.	propil	- OCH ₂ CH 2F	H	4- CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	427,1
229.	propil	- OCH ₂ CH 2F	H	4-morfolina - 4- ilmetil-	H	469,2
230.	propil	- OCH ₂ CH F ₂	H	4-(1-amino-ciclopropil)-	H	426,1 [MH-NH ₃] ⁺
231.	propil	- OCH ₂ CH 2F	H	4-(1-amino-ciclopropil)-	H	425,3
232.	propil	-O-(S)- CH(CH ₃) CH ₂ CH ₃	H	4-(1-amino-ciclopropil)-	H	418,1 [MH-NH ₃] ⁺
233.	propil	- OCH ₂ CH	H	4- C(CH ₃) ₂ NH ₂	H	428,3

		2F				
234.	propil	- OCH ₂ CH 2F	H	4-(3,3- difluoro- piperidin -1- ilmetil)-	H	503,2
235.	propil	- OCH ₂ CH F ₂	H	4-(3,3- difluoro- piperidin -1- ilmetil)-	H	521,2
		-O-(S)-		4-(3,3-		
236.	propil	CH(CH ₃) CH ₂ CH ₃	H	difluoro- piperidin -1- ilmetil)-	H	513,3
237.	propil	- OCH ₂ CH 2F	H	4-(3,3- difluoro- pirrolidina-1- ilmetil)-	H	489,2
238.	propil	- OCH ₂ CH F ₂	H	4-(3,3- difluoro- pirrolidina-1- ilmetil)-	H	507,2
239.	propil	-O-(S)- CH(CH ₃) CH ₂ CH ₃	H	4-(3,3- difluoro- pirrolidina-1- ilmetil)-	H	499,3
240.	propil	- OCH ₂ CH 2F	H	4- CH ₂ N(CH ₃)C H ₂ CH ₃	H	441,3
241.	propil	- OCH ₂ CH F ₂	H	4- CH ₂ N(CH ₃)C H ₂ CH ₃	H	459,3
242.	propil	-	H	4-CH ₂ NH ₂	H	432,2 [M-

		OCH ₂ CH 2CF ₃				
243.	propil	- OCH ₂ CH 2CF ₃	H	4-(1-amino- ciclopropil)-	H	458,2 [M- NH ₃] ⁺
244.	propil	- OCH ₂ CH 2CF ₃	H	4- CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	477,3
245.	propil	- OCH ₂ CH	H	4- CH ₂ N(CH ₃)	H	453,3
		2F		ciclopropil		
246.	propil	- OCH ₂ CH 2F	H	4- CH ₂ NHciclop ropil	H	439,2
247.	propil	- OCH ₂ CH 2CF ₃	H	4- C(CH ₃) ₂ NH ₂	H	460,3 [MH- NH ₃] ⁺
248.	propil	metoxi	H	3-CH ₂ NH ₂	H	367
249.	propil	metoxi	H	4-CH ₂ NH ₂	H	368
250.	propil	metoxi	H	4-CH ₂ NH ₂	H	368
251.	metoxi	metoxi	H	4- CH ₂ NHCH ₃	H	369
252.	etoxi	metil	H	4-(1-amino- ciclopropil)-	H	379,2
253.	etil	metoxi	H	4-(R)- CH(CH ₃)NH CH ₃	H	381
254.	metoxi	metoxi	H	4-(1-amino- ciclopropil)-	H	381
255.	etil	metoxi	H	4-(S)- CH(CH ₃)NH CH ₃	H	381

256.	etoxi	metil	H	4- C(CH ₃) ₂ NH ₂	H	382,2
257.	etil	metoxi	H	4- CH(OH)CH ₂ NH ₂ enantiomer A	H	383
258.	etil	metoxi	H	4- CH(OH)CH ₂ NH ₂ enantiomer B	H	383
259.	alil	metoxi	H	4-(1-amino- ciclopropil)-	H	391
260.	etil	metoxi	H	4-(1- metilamino- ciclopropil)-	H	393
261.	acetil	metoxi	H	4-(1-amino- ciclopropil)-	H	393,3
262.	etoxi	metoxi	H	4-(1-amino- ciclopropil)-	H	395
263.	propil	metoxi	H	3- CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	395
264.	nitro	metoxi	H	4-(1-amino- ciclopropil)-	H	396
265.	isopropox i	metoxi	H	4- CH ₂ NHCH ₃	H	397
266.	etoxi	metoxi	H	4- CH(OH)CH ₂ NH ₂ enantiomer A	H	399
267.	etoxi	metoxi	H	4- CH(OH)CH ₂ NH ₂	H	399

				enantiomer B		
268.	metoxi	metoxi	H	4- CH ₂ NH(CH ₂) 2OH	H	399,1
269.	etoxi	metoxi	H	4-(1- metilamino- ciclopropil)-	H	409
270.	etil	metoxi	H	4- CH ₂ N(CH ₃)a cetil	H	409
271.	etoxi	metoxi	H	4- CH ₂ NHciclop ropil	H	409,2
272.	etil	metoxi	H	4- CH ₂ N(CH ₃) ₂	2- metoxi	411
273.	isopropox i	metoxi	H	4- CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	411
274.	OCH ₂ CH 2OH	metoxi	H	4-(1-amino- ciclopropil)-	H	411
275.	metoxi	metoxi	H	4- CH ₂ N(CH ₃)a cetil	H	411
276.	etoxi	metoxi	H	4- C(CH ₃) ₂ NHC H ₃	H	411
277.	isopropil...	metoxi	H	4-CH ₂ -(R)- CH(NH ₂)CH ₂ OH	H	411,2
278.	etil	metoxi	H	4- CH ₂ NH(CH ₂) 2OH	2-metil	411,2

279.	etoxi	metoxi	H	4- CH ₂ NH(CH ₂) 2OH	H	413,2
280.	- OCH ₂ cicl opropil	metoxi	H	4-(1-amino- ciclopropil)-	H	421,2
281.	isopropox i	metoxi	H	4- CH ₂ NHciclop ropil	H	423,2
282.	etoxi	metoxi	H	4-pirrolidina- 1- ilmetil-	H	423,3
283.	- OCH ₂ CH (CH ₃) ₂	metoxi	H	4-(1-amino- ciclopropil)-	H	423,3
284.	- OCH ₂ cicl opropil	metoxi	H	4- C(CH ₃) ₂ NH ₂	H	424,2
285.	- OCH ₂ CH 2OCH ₃	metoxi	H	4-(1-amino- ciclopropil)-	H	425
286.	etoxi	metoxi	H	4-(R)- CH(CH ₃)NH _a cetil	H	425
287.	etoxi	metoxi	H	4-(S)- CH(CH ₃)NH _a cetil	H	425
288.	isopropox i	metoxi	H	4- CH ₂ NHacetil	H	425
289.	etoxi	metoxi	H	4- C(CH ₃) ₂ N(C H ₃) ₂	H	425
290.	-	metoxi	H	4-	H	426,2

	OCH ₂ CH (CH ₃) ₂			C(CH ₃) ₂ NH ₂		
291.	-O-(S)- CH(CH ₃) CH ₂ CH ₃	metoxi	H	4- C(CH ₃) ₂ NH ₂	H	426,2
292.	-O-(R)- CH(CH ₃) CH ₂ CH ₃	metoxi	H	4- C(CH ₃) ₂ NH ₂	H	426,2
293.	isopropox i	metoxi	H	4-CH ₂ -(R)- CH(NH ₂)CH ₂ OH	H	427
294.	etil	metoxi	H	4-(S,S)- CH(OCH ₃)C H(CH ₂ OH)NH 2	H	427
295.	isopropox i	metoxi	H	4- CH ₂ NH(CH ₂) 2OH	H	427,1
296.	etoxi	metoxi	H	4- CH ₂ NH(CH ₂) 2OH	2-metil	427,1
297.	etoxi	metoxi	H	4- CH ₂ N(CH ₃) (CH ₂) ₂ OH	H	427,3
298.	etoxi	metoxi	H	4-(1- acetilamino- ciclopropil)-	H	437
299.	etil	metoxi	H	4-(2- morfolina -4- il-etil)-	H	437
300.	propil	metoxi	H	3-morfolina - 4- ilmetil-	H	437

301.	isopropox i	metoxi	H	4-pirrolidina- 1- ilmetil-	H	437,3
302.	etoxi	metoxi	H	4-((S) -2- oxo- oxazolidin -4- ilmetil)-	H	439
303.	isopropox i	metoxi	H	4- CH ₂ N(CH ₃)a cetil	H	439
				4-((R) -2- oxo- oxazolidin -4- ilmetil)-		
304.	etoxi	metoxi	H	4-((S) -3- hidroxi- pirrolidina-1- ilmetil)-	H	439
305.	etoxi	metoxi	H	4- CH ₂ N(CH ₂ C H ₂ OH)acetil	H	439,2
306.	etil	metoxi	H	4-morfolina - 4- ilmetil-	H	439,3
307.	etoxi	metoxi	H	4-(S,S)- CH(OCH ₃)C H(CH ₂ OCH ₃) NH ₂	H	441
308.	etil	metoxi	H	4- CH ₂ NH(CH ₂) 2OH	H	441,1
309.	-O-(R)- CH(CH ₃) CH ₂ CH ₃	metoxi	H	4- CH ₂ NH(CH ₂) 2OH	H	441,1
310.	isopropox i	metoxi	H	4- CH ₂ NH(CH ₂) 2OH	2-metil	441,1

311.	-O-(S)- CH(CH ₃) CH ₂ CH ₃	metoxi	H	4- CH ₂ NH(CH ₂) 2OH	H	441,2
312.	etoxi	metoxi	H	4- CH ₂ N(CH ₃) (CH ₂) ₂ OH	2-metil	441,3
313.	etil	metoxi	H	4- CH ₂ N(CH ₃) (CH ₂) ₂ OH	2- metoxi	441,4
314.	isopropox i	metoxi	H	4- CH ₂ N(CH ₃) (CH ₂) ₂ OH	H	441,4
315.	butil	metoxi	H	4-(1- acetilamino- ciclopropil)-	H	449
316.	propil	metoxi	H	4-(2- morfolina -4- il-etil)-	H	451
317.	etoxi	metoxi	H	4-(2- morfolina -4- il-etil)-	H	453
318.	etoxi	metoxi	H	4-((S) -3- hidroxi- pirrolidina-1- ilmetil)-	H	453,2
319.	etil	metoxi	H	4-(S,S)- CH(OH)CH(C H ₂ OCH ₃)N(C H ₃) ₂	H	455
320.	etoxi	metoxi	H	4-(S,S)- CH(OH)CH(C H ₂ OH)N(CH ₃	H	457

				)2		
321.	isopropox i	metoxi	H	4- CH ₂ N(CH ₃) (CH ₂) ₂ OH	2- metoxi	471,4
322.	etil	metoxi	H	4- CH ₂ N(CH ₃) (CH ₂) ₂ OH	2-metil	4253
323.	etoxi	metoxi	H	4-(S)- CH(CH ₃)NH ₂	H	366 [M- NH ₃] ⁺
324.	etil	metoxi	H	4-(1-amino- ciclopentil)-	H	408 [(M- NH ₃)+H ₂ O] +
325.	H	etoxi	H	4-(1-amino- ciclopropil)-	H	365 [M+H] ⁺
326.	alil	H	metox i	4- C(CH ₃) ₂ NH ₂	H	376 [MH- NH ₃] ⁺
327.	etoxi	metoxi	H	4-(R)- CH(CH ₃)NH ₂	H	366 [M- NH ₃] ⁺
328.	etoxi	metoxi	H	4-(R)- CH(CH ₂ CH ₃) NH ₂	H	380,2[M- NH ₃] ⁺
329.	etoxi	metoxi	H	4-(S)- CH(CH ₂ CH ₃) NH ₂	H	394 [M- NH ₃] ⁺
330.	etoxi	metoxi	H	4-(R)- CH(CH ₂ CH ₂ CH ₃)NH ₂	H	394 [M- NH ₃] ⁺
331.	metoxi	metoxi	H	4- C(CH ₃) ₂ NH ₂	H	765 [2M+H] ⁺
332.	alil	metoxi	H	4- C(CH ₃) ₂ NH ₂	H	785 [2M+H] ⁺
333.	etoxi	metoxi	H	4-	H	793 [2M +

				C(CH ₃) ₂ NH ₂		H] ⁺
334.	OCH ₂ CH 2OCH ₃	metoxi	H	4- C(CH ₃) ₂ NH ₂	H	853 [2M+H] ⁺
335.	alil	metoxi	H	4- CONHCH ₂ C OOH	H	
336.	t-butil	H	H	4-(1-amino- ciclopropil)-	H	
337.	t-butil	H	H	4- C(CH ₃) ₂ NH ₂	H	
338.	etoxi	H	H	4-(1-amino- ciclopropil)-	H	365,3
339.	alil	H	H	4-(1-amino- ciclopropil)-	H	361,2
340.	alil	H	H	4- CH ₂ NH(CH ₂) 2OH	H	379,2
341.	propil	metoxi	H	-CH ₂ -NH-CH ₂ -CH ₂ -		393
342.	propil	metoxi	H	-C(=NH)-NH-CH ₂ -		392

*Exemplo 249: N na posição 3 do anel A

**Exemplo 250: N na posição 2 do anel A

Os compostos de fórmula I em sua forma livre ou na forma de sais farmaceuticamente aceitáveis, exibem propriedades farmacológicas valiosas como, por exemplo, na condição de agonistas dos receptores S1P1, por exemplo, como indicado em testes *in vitro* e *in vivo* sendo portanto indicados para terapia.

A. In vitro

Os compostos de fórmula I apresentam afinidade ligante a receptores S1P humanos individuais conforme determinado nos testes a seguir:

A.1 In vitro: teste de ativação da GPCR mensurando o grau de conectividade da GTP [γ -35S] com membranas preparadas a partir de

células CHO expressando os receptores EDG humanos

Teste de conectividade S1P₁ (EDG-1) GTP [γ -³⁵S]: Foram preparadas membranas homogeneizadas a partir de clones de células CHO expressando de forma estável terminal-N c-myc tag humanos de EDG-1. As células foram cultivadas em suspensão em duas garrafas rotatórias de 850 cm² por de três a quatro dias antes da coleta. As células foram centrifugadas, lavadas uma vez com PBS frio, e novamente suspensas em ≤ 20 ml da solução tampão A (20 mM de HEPES, pH de 7,4, 10 mM de EDTA, coquetel de inibidores de protease livre de EDTA [1 comprimido/25 ml]). A suspensão com as células foi homogeneizada em gelo, utilizando um homogeneizador Polytron a 30000 rpm em três intervalos de 15 segundos cada. O homogenato foi então centrifugado a 2000 rpm em uma centrífuga de mesa em baixa velocidade por 10 minutos. O supernatante, após ser passado através de uma peneira celular, foi então novamente centrifugado a 50.000 x g por 25 minutos a 4°C. O pellet foi novamente suspenso na solução tampão B (15% de glicerol, 20 mM de HEPES, pH de 7,4, 0,1 mM de EDTA, coquetel de inibidor de protease livre de EDTA [1 comprimido/10 ml]). A concentração protéica da preparação foi determinado utilizando o Kit de Ensaio Protéico BCA (Pierce) com a utilização do BSA como padrão. As membranas foram separadas e mantidas congeladas a -80°C.

Foram preparadas soluções dos compostos testados em DM-SO variando de 10mM a 0,01nM. A S1P foi diluída em soluções de BSA a 4% para servir como controle positivo. A quantidade desejada da preparação de membrana foi diluída com o ensaio de solução tampão gelada (20 mM de HEPES, pH de 7,4, 100 mM de NaCl, 10 mM de MgCl₂, 0,1% de BSA livre de ácidos graxos, 5 μ M GDP) e bem centrifugado. Foram distribuídos 2 μ l ou menos do composto em cada poço de uma bandeja de poliestireno com 96 poços de fundo arredondado, seguindo-se a adição de 100 μ l de membranas diluídas (3-10 μ g/poço), sendo mantidas no gelo até a adição da GTP γ S quente. A [³⁵S]-GTP γ S foi diluída na proporção de 1:1000 (v/v) com o ensaio de solução tampão gelada, sendo adicionados 100 μ l da mistura a cada poço. A reação foi realizada a temperatura ambiente por 90 mi-

nutos antes da coleta das membranas em bandejas filtro GF/B-96 Perkin-Elmer Unifilter® utilizando uma Packard Filtermate Harvester. Após uma série de lavagens com solução tampão (20 mM de HEPES, pH de 7,4, 100 mM de NaCl, 10 mM de MgCl₂), sendo enxaguado com etanol a 95%, o filtro foi
5 seco em um forno a 37°C por 30 minutos. Adicionou-se MicroScint-20 e a bandeja foi selada para a contagem cintilância no TopCount. Os valores de EC50 foram obtidos através da adequação das curvas de conectividade da GTP [γ -35S] (dados brutos) com a ferramenta de adequação de curva-dose resposta da GraphPad Prism. São utilizadas de seis a doze concentrações
10 para gerar uma curva concentração resposta (utilizando três pontos por concentração).

Os ensaios de conectividade da GTP [γ -35S] S1P3,-5,-6 e -8 foram realizados de forma comparativa com o ensaio de conectividade da GTP [γ -35S] utilizando membranas de células CHO expressando de forma
15 estável terminais-c de receptores c-myc ativados ou não ativados. Para cada preparação de membrana, a titulação dos experimentos foi primeiro conduzida com o controle de S1P a fim de determinar a quantidade ótima de membranas a ser adicionada por poço de ensaio.

Os compostos de fórmula I foram testados de acordo com o
20 ensaio acima descrito, mostrando a afinidade ligante com os receptores S1P, por exemplo, os receptores S1P1 com um EC50 < 1 μ M.

Mais particularmente, os compostos de fórmula I podem exibir seletividade para o receptor S1P1 em comparação com os receptores S1P3, S1P4 e S1P5, por exemplo, podendo apresentar pelo menos 20 vezes mais
25 afinidade pelo receptor S1P1 do que pelos receptores S1P3, S1P4 e S1P5.

A.2 Ensaio de fluxo de cálcio FLIPR

Compostos da invenção são testados para a atividade agonista sobre os receptores S1P1, S1P3, S1P5, e S1P6 com um ensaio de fluxo de cálcio FLIPR. Brevemente, células CHO expressando receptores S1P foram man-
30 tidas em meio F-12K (ATCC), contendo FBS a 5%, com 500 μ g/ml de G418. Antes do ensaio, as células foram alocadas em 384 bandejas pretas de fundo transparente com densidade de 10.000 células/poço/25 μ l no meio de F-

12K contendo FBS a 1%. No segundo dia as células foram lavadas três vezes (25 µl/por cada) com uma solução tampão. Em torno de 25 µl de corante foram adicionados a cada poço e incubados por 1 hora a 37°C e 5% de CO₂. As células foram então lavadas quatro vezes com a solução tampão (25 µl/por cada). O fluxo de cálcio foi mensurado após a adição de 25 µl de solução SEW2871 para cada poço (publicado por Rosen e colaboradores, utilizado como referência). O mesmo teste foi realizado com as células expressando cada um dos diferentes receptores S1P. A titulação no ensaio de fluxo de cálcio FLIPR foi gravada ao longo de um intervalo de 3 minutos e quantificada como o maior pico a resposta percentual relativa da ativação do S1P-1. Os compostos da invenção se mostraram ativos neste ensaio a concentrações variando de 10⁻¹² a 3.10⁻⁵ nM.

Por exemplo, o exemplo 1 apresentou um EC₅₀ = 8,7 nM para o S1P-1 e um EC₅₀ > 1 para todas as outras isoformas (S1P-2, S1P-3, S1P-4, S1P-5).

B. In vivo: Exames para a mensuração da depleção dos linfócitos sanguíneos

Mensuração dos linfócitos em circulação: Os compostos testados foram dissolvidos em DMSO/PEG200 e novamente diluídos em água deionizada. Administrou-se 1 mg/kg dos compostos testados em 4 ml/kg de veículo (max 2% DMSO/max. 2% PEG200/água) a ratos (da linhagem Lewis, fêmeas, com de 6 a 12 semanas de idade) através de aplicação *per os*. Foram incluídos como controle negativo e positivo soluções de DMSO/PEG200/água e FTY720 (0,3 mg/kg) respectivamente.

Coletou-se sangue da veia sub-lingual após 2, 6, 24 e 48 horas da administração sob pequena anestesia com isoflurano. Amostras sanguíneas completas foram submetidas à análise hematológica. A contagem dos linfócitos periféricos foi determinada com a utilização de um analisador automático. As subpopulações de linfócitos sanguíneos periféricos foram manchadas por anticorpos específicos conjugados com fluorocromo e analisadas utilizando um separador de células fluorescentes ativadas (FacsCalibur). Foram utilizados dois ratos para avaliar a atividade de depleção linfocítica de

cada composto examinado. Os resultados são apresentados na forma de ED₅₀, definido como a dose eficaz necessária para que seja manifestada uma depleção dos linfócitos sanguíneos em 50%. Os compostos de fórmula I foram testados de acordo com o ensaio acima possuindo o ED₅₀s de menos que 10mg/kg. Por exemplo, o composto do exemplo 19 apresentou um ED₅₀ = 0,5mg/kg às 6 horas.

Os compostos de fórmula I são, portanto, úteis no tratamento e/ou na prevenção das doenças ou desordens mediadas pelas interações linfocíticas, por exemplo, em transplantes, tais como na rejeição aguda ou crônica de células, tecidos ou órgãos alo- ou xenogênicos ou prejuízo da função do enxerto, doença enxerto contra hospedeiro, doenças auto-imunes, por exemplo, artrite reumatóide, lupus eritematoso sistêmico, tireóide de hashimoto, esclerose múltipla, miastenia gravis, diabetes tipo I e II e desordens associadas as mesmas, vasculites, anemia perniciosa, síndrome de Sjogren, uveíte, psoríase, oftalmopatia de Graves, alopecia areata e outras, doenças alérgicas, como por exemplo, asma alérgica, dermatite atópica, rinite/conjuntivite alérgica, dermatite alérgica por contato, doenças inflamatórias com reações subjacentes aberrantes ou não, como por exemplo, doenças inflamatórias do intestino, doença de Crohn ou colite ulcerativa, asma intrínseca, lesão inflamatória dos pulmões, lesão inflamatória do fígado, lesão inflamatória glomerular, aterosclerose, osteoartrite, dermatite irritante por contato e outras dermatites eczematosas, dermatites seborréicas, manifestações cutâneas de desordens mediadas pelo sistema imunológico, doença inflamatória dos olhos, queratoconjuntivite, miocardite ou hepatite, lesão por isquemia/reperfusão, como por exemplo, enfarto do miocárdio, derrame, isquemia visceral, insuficiência renal ou choque hemorrágico, choque traumático, cânceres, como por exemplo, câncer de mama, linfomas das células T ou leucemias das células T, doenças infecciosas, como por exemplo, choque tóxico (como, por exemplo, induzido pela super produção de antígenos), choque séptico, síndrome do estresse respiratório em adultos ou infecções virais, como por exemplo, AIDS, hepatite viral, infecção bacteriana crônica, ou demência

senil. Exemplos de transplante de células, tecidos ou órgãos incluem, por exemplo, o transplante das ilhotas langerhan, células tronco, medula óssea, tecido córneo, tecido neuronal, coração e pulmão, fígado, rins, intestino, pâncreas, traquéia ou esôfago. Para as utilizações acima descritas a
5 dosagem requerida deverá obviamente variar de acordo com a forma de administração, a condição a ser tratada em particular e o efeito desejado.

Em geral, os resultados satisfatórios são obtidos de forma sistêmica com doses diárias variando de em torno de 0,03 a 5,0 mg/kg de massa corporal. As doses diárias indicadas para mamíferos de grande porte
10 como, por exemplo, os humanos variam de em torno de 0,5 mg a em torno de 500 mg administrados de forma conveniente, por exemplo, em doses divididas em até quatro vezes por dia ou administradas de forma retardada. Formas de dosagem única adequadas para a administração oral contém de em torno de 0,1 a 50 mg de ingrediente ativo.

15 Os compostos de fórmula I podem ser administrados por qualquer rota convencional, particularmente de forma entérica, por exemplo, oralmente, por exemplo, na forma de comprimidos ou cápsulas, ou parenteralmente, por exemplo, na forma de soluções injetáveis ou suspensões, topicamente, por exemplo, na forma de loções, gels, ungüentos
20 ou cremes, ou na forma de supositórios ou sprays nasais. As composições farmacêuticas contendo compostos de fórmula I na sua forma livre ou na forma de sais farmaceuticamente aceitáveis em associação com pelo menos um carreador ou diluente farmaceuticamente aceitável podem ser fabricadas de forma convencional através da mistura do carreador ou diluente
25 farmaceuticamente aceitável.

Os compostos de fórmula I podem ser administrados na sua forma livre ou na forma de sais farmaceuticamente aceitáveis como, por exemplo, conforme assim indicado. Tais sais podem ser preparados de maneira convencional, exibindo a mesma ordem de atividade que os
30 compostos na forma livre.

Neste aspecto, a presente invenção também oferece:

1.1 Um método para prevenção ou tratamento de distúrbios ou

doenças mediadas por linfócitos como, por exemplo, aquelas acima indicadas, em sujeitos necessitados de tais tratamentos, cujo método envolve a administração de quantidade eficazes dos compostos de fórmula I ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos a tais sujeitos;

- 5 1.2 Um método para a prevenção ou tratamento da rejeição crônica ou aguda a transplantes ou de doenças auto-imunes ou inflamatórias mediadas pelas células T como, por exemplo, aquelas indicadas acima, em sujeitos necessitados de tais tratamentos, cujo o método envolve a administração de quantidades eficazes dos compostos de fórmula I ou de
10 sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos a tais sujeitos;

2. Um composto de fórmula I, em sua forma livre ou na forma de sais farmaceuticamente aceitáveis para a utilização como fármaco como, por exemplo, em quaisquer dos métodos indicados nos itens 1.1 ou 1.2 acima.

- 15 3. Uma composição farmaceutica para a utilização, por exemplo, em qualquer dos métodos indicados nos itens 1.1 ou 1.2 acima envolvendo compostos de fórmula I em sua forma livre ou na forma de sais farmaceuticamente aceitáveis em associação com diluentes ou carreadores farmaceuticamente aceitáveis para os mesmos.

- 20 4. Um composto de fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para a utilização na preparação de uma composição farmaceutica para uso em qualquer um dos métodos descritos nos itens 1.1 ou 1.2 acima.

- Os compostos de fórmula I podem ser administrados isoladamente como
25 ingredientes ativos isolados em uma determinada composição ou em conjunção com outros ingredientes ativos, por exemplo, como um adjuvante para outras drogas como, por exemplo, agentes imunossupressivos ou agentes imunomoduladores ou outros agentes anti-inflamatórios como, por exemplo, para o tratamento ou prevenção de rejeições crônicas ou agudas
30 de enxertos alo- ou xenogênicos, ou doenças inflamatórias ou autoimunes, ou um agente quimioterápico como, por exemplo, um agente anti-proliferativo de células malignas. Por exemplo, os compostos de fórmula I

podem ser utilizados em combinação com inibidores de calcinorina como, por exemplo, ciclosporina A ou FK 506; inibidores da mTOR como, por exemplo, rapamicina, 40-O-(2-hidroxi-etil)-rapamycin, CCI779, ABT578, AP23573, biolimus-7 ou biolimus-9; ascomicina com propriedades imunossupressivas como, por exemplo, a ABT-281, a ASM981, etc.; corticosteróides; ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexato; leflunomida; mizoribina; ácido ou sal micofenólico; micofenolato de mofetila; 15-deoxispergualina ou homólogos, análogos ou derivados imunossupressivos dos mesmos; inibidores de PKC como, por exemplos, aqueles revelados na WO 02/38561 ou WO 03/82859, por exemplo, o composto do Exemplo 56 ou 70; inibidores da JAK3 quinase como, por exemplo N-benzil-3,4-dihidroxibenzilidene-cianoacetamida □-ciano-(3,4-dihidroxi)-]N-benzilcinamamida (Tirfostina AG 490), prodigiosin 25-C (PNU156804), [4-(4'-hidroxifenil)-amino-6,7-dimetoxiquinazoline] (WHI-P131), [4-(3'-bromo-4'-hidroxilafetil)-amino-6,7-dimetoxiquinazoline] (WHI-P154), [4-(3',5'-dibromo-4'-hidroxilafetil)-amino-6,7-dimetoxiquinazoline] WHI-P97, KRX-211, 3-{{(3R,4R) -4- metil -3- [metil-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina -4- il)-amino]-piperidin -1- il} -3- oxo-propionitrila, nas suas formas livres ou na forma de sais farmaceuticamente aceitáveis como, por exemplo mono-citrato (também chamado de CP-690,550), ou um composto conforme revelado na WO 04/052359 ou na WO 05/066156; moduladores ou agonistas dos receptores S1P como, por exemplo, FTY720 opcionalmente fosforilados ou análogos do mesmo como, por exemplo 2-amino -2- [4-(3-benziloxifenilthio) -2-clorofenil]etil-1,3-propanediol opcionalmente fosforilado ou 1-{4-[1-(4-ciclohexyl -3- trifluorometil-benziloxiimino)-etil] -2- etil-benzil}-azetidina -3-ácido carboxiláico ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis; anticorpos monoclonais imunossupressivos como, por exemplo, anticorpos monoclonais contra os receptores da leucocite como, por exemplo, MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD25, CD28, CD40, CD45, CD52, CD58, CD80, CD86 ou seus ligantes; outros compostos imunomodulatórios como, por exemplo, moléculas ligantes recombinantes possuindo pelo menos uma porção do domínio extracelular do CTLA4 ou um mutante do mesmo como, por

exemplo, pelo menos uma porção extracelular de CTLA4 ou um mutante do mesmo ligada a uma sequência protéica não-CTLA4 como, por exemplo, CTLA4Ig (por exemplo, designada ATCC 68629) ou uma mutação da mesma como, por exemplo, LEA29Y; inibidores de adesão molecular como, por exemplo, antagonistas da LFA-1, ou antagonistas da ICAM-1 ou -3, antagonistas da VCAM-4 ou da VLA-4; ou agentes quimioterápicos como, por exemplo, paclitaxel, gemcitabina, cisplatina, doxorubicina ou 5-fluorouracila; ou agentes anti-infecciosos.

Quando os compostos de fórmula I são administrados em conjunção com outras terapias anti-infecciosas ou quimioterápicas, anti-inflamatórias ou imunossupressivo/imunomodulatório, as dosagens das drogas imunossupressoras, imunomodulatórias, anti-inflamatórias, quimioterápicas ou anti-infecciosas administrada irá obviamente variar de acordo com o tipo de droga empregada, por exemplo, dependerá é um esteróide ou um inibidor de calcineurina, dependendo também da droga específica utilizada, da condição sendo tratada e assim por diante. Neste aspecto, a presente invenção também oferece o seguinte:

5. Um método conforme acima definido envolvendo a co-administração, por exemplo, de forma concomitante ou sequencial, de quantidade não tóxicas terapeuticamente eficazes de um composto de fórmula I e pelo menos uma segunda substância farmacêutica como, por exemplo, uma droga imunossupressora, imunomodulatória, anti-inflamatória ou quimioterápica como, por exemplo, conforme indicado acima.

6. Uma combinação farmacêutica como, por exemplo, um kit contendo a) um primeiro agente no qual é um composto de fórmula I conforme acima definido, em sua forma livre ou na sua forma de um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e b) pelo menos um co-agente, por exemplo, um agente imunossupressor, imunomodulatória, anti-inflamatório, quimioterápico ou anti-infeccioso. O kit pode conter instruções para a sua administração.

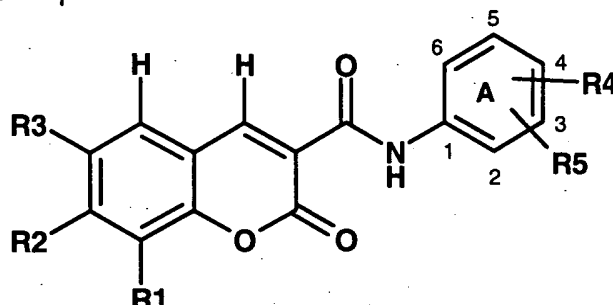
Aqui, presume-se que os termos "co-administração" ou "adminitração combinada" abrangem a administração de agentes terapêuticos selecionados

a um paciente em especial, incluindo regimes de tratamento nos quais os agentes não sejam necessariamente administrado pela mesma rota de administração ou ao mesmo tempo.

- O termo "combinação farmacêutica" conforme aqui utilizado se refere a
- 5 produtos resultantes da mistura ou combinação de mais de um ingrediente ativo, incluindo tanto combinações fixas quanto combinações não fixas de ingredientes ativos. O termo "combinação fixa" quer dizer que os ingredientes ativos como, por exemplo, um composto de fórmula I e um coagente, são ambos administrados a um paciente de forma simultânea na
- 10 forma de uma única entidade ou dosagem. O termo "combinação não fixada" quer dizer que os ingredientes ativos como, por exemplo, um composto de fórmula e um co-agente, são ambos administrados a um paciente em especial como entidades separadas seja de forma simultânea, concorrente ou sequencial sem limites específicos de tempo, de forma que a
- 15 administração proporcione níveis terapeuticamente eficazes dos dois compostos no corpo do paciente. Esta última expressão também se aplica a terapia com coquetel como, por exemplo, a administração de três ou mais ingredientes ativos.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula I



onde

5 R₁ e R₂ podem ser selecionados de forma independente entre si dentre o grupo que consiste de hidrogênio; halogênios; nitro; C₁₋₈alquilas
 10 opcionalmente substituídas; haloC₁₋₈alquilas opcionalmente substituídas; C₁₋₈alquil-carbonilas opcionalmente substituídas; C₁₋₈alquenilas opcionalmente substituídas; C₁₋₈alcoxilas opcionalmente substituídas; haloC₁₋₈alcoxilas
 15 opcionalmente substituídas; C₁₋₈alquinilas opcionalmente substituídas; C₃₋₆cicloalquilas opcionalmente substituídas; C₃₋₈cicloalquil-oxilas opcionalmente substituídas; resíduos heterocíclicos; arilas opcionalmente substituídas;

ou R₁ e R₂ formam em conjunto uma C₃₋₈cicloalquila opcionalmente
 15 substituída ou um resíduo heterocíclico;

R₃ é hidrogênio; halogênios; C₁₋₈alquilas opcionalmente substituídas; C₁₋₈alcoxilas opcionalmente substituídas; haloC₁₋₈alcoxilas opcionalmente substituídas; C₁₋₈alquenilas;

R₄ apresenta a fórmula C₁₋₂alquil-NR_cR_d onde

20 a C₁₋₂alquila é opcionalmente substituída ou é substituída por dois resíduos alquílicos no mesmo átomo de carbono onde os dois resíduos alquílicos opcionalmente formam em conjunto com o átomo de carbono no qual estão ligados uma C₃₋₈cicloalquila;

R_c e R_d podem ser selecionados de forma independente entre si dentre
 25 o grupo que consiste de hidrogênio; C₁₋₈alquilas opcionalmente substituídas; haloC₁₋₈alquilas opcionalmente substituídas; C₃₋₆cicloalquilas opcionalmente substituídas; C₁₋₈alquilcarbonilas opcionalmente substituídas; C₁₋₆

alcoxicarbonilas opcionalmente substituídas; e C_{1-6} alcinos; ou

R_c e R_d formam em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados um resíduo heterocíclico opcionalmente substituído;

e R_4 está na posição 3 ou 4;

- 5 R_5 é hidrogênio; hidroxila; halogênios; halo C_{1-8} alquilas; C_{1-8} alquilas opcionalmente substituídas; C_{1-8} alcoxilas opcionalmente substituídas; ou halo C_{1-8} alcoxilas opcionalmente substituídas;

e R_5 está na posição 2 ou 3;

- ou R_4 e R_5 estão nas posições 4 e 3, respectivamente, formando em
10 conjunto um resíduo heterocíclico;

O anel A não contém heteroátomos ou contém um ou dois heteroátomos;

Desde que R_1 e R_2 não sejam ambos átomos de hidrogênio;

ou um derivado fisiologicamente hidrolisável do mesmo, um sal, um hidrato e/ou um solvato do mesmo.

- 15 2. Um composto em conformidade com a reivindicação 1 onde R_1 e R_2 podem ser de forma independente entre si hidrogênios; C_{1-8} alquilas opcionalmente substituídas; halo C_{1-8} alquilas opcionalmente substituídas; C_{1-8} alcoxilas opcionalmente substituídas; ou halo C_{1-8} alcoxilas opcionalmente substituídas;

- 20 ou um derivado fisiologicamente hidrolisável do mesmo, um sal, um hidrato e/ou um solvato do mesmo.

3. Um composto em conformidade com qualquer uma das reivindicações anteriores onde R_4 apresenta a fórmula C_{1-2} alquil- NR_cR_d onde a C_{1-2} alquila é opcionalmente substituída ou substituída por dois resíduos
25 alquílicos no mesmo átomo de carbono de forma que ambos resíduos alquílicos opcionalmente formam em conjunto com o átomo de carbono no qual estão ligados uma C_{3-8} cicloalquila;

- R_c e R_d podem ser selecionados de forma independente entre si dentre o grupo que consiste de hidrogênio; C_{1-8} alquilas opcionalmente
30 substituídas; halo C_{1-8} alquilas opcionalmente substituídas; ou R_c e R_d formam em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados um resíduo heterocíclico opcionalmente substituído;

ou um derivado fisiologicamente hidrolisável do mesmo, um sal, um hidrato e/ou um solvato do mesmo.

4 Um composto em conformidade com qualquer uma das reivindicações anteriores onde R_3 e R_5 são átomos de hidrogênio.

5 5. Um composto em conformidade com a reivindicação 1 selecionado dentre os seguintes:

N -[4 - (aminometil) fenil] -7- metoxi -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

10 7- (2- fluoroetoxi) -N- {4-[(metilamino) metil] fenil} -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

N -[4 - (aminometil) -2- (trifluorometil) fenil] -7- etoxi -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

N -[4 - (aminometil) -3- metilfenil] -7- metoxi -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

15 N -[4 - (aminometil) -3- (trifluorometil) fenil] -7- etoxi -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

7-etoxi -N- {4- [(metilamino) metil] fenil} -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

20 N -[4 - (aminometil) -3- clorofenil] -7- metoxi -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

N -[4 - (aminometil) -3- clorofenil] -7- etoxi -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

N -[4 - (aminometil) fenil] -7- etoxi -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

25 N -[4 - {(8-alil -7- metoxi -2- oxo -2H- cromen -3- il) carbonil} amino} benzil) -beta- alanina;

N -[4 - (aminometil) -2- metoxifenil] -7- metoxi -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

30 N -[4 - (aminometil) -2- metilfenil] -7- metoxi -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

N -[4 - (aminometil) -2- (trifluorometil) fenil] -7- metoxi -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

N-[4 - (aminometil) -3- (trifluorometil) fenil] -7- metoxi -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

N-[4 - (aminometil) -2- clorofenil] -7- metoxi -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

5 N-[4 - (1-amino -1- metiletil) fenil] -7- etoxi -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

N-[4 - (aminometil) -2- (trifluorometoxi) fenil] -7- metoxi -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

10 7-[[(1R) -1- metilpropil]oxi] -2- oxo -8- propil-N-[4 - (pirrolidina-1- ilmetil) fenil] -2H- cromeno -3- carboxamida;

N-[4 - (1-aminociclopropil) fenil] -7- metoxi -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

N-[4 - (1-aminociclopropil) fenil] -7- etoxi -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

15 N-[4 - (1-amino -1- metiletil) fenil] -7- metoxi -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

N- {4- [(dimetilamino) metil] fenil} -7- etoxi -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

20 7-etoxi -2- oxo -8- propil-N-[4 - (pirrolidina-1- ilmetil) fenil] -2H- cromeno -3- carboxamida;

N-[4 - (aminometil) -2- (trifluorometoxi) fenil] -8- isopropoxi -7- metoxi -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

N-[4 - (aminometil) -2- (trifluorometoxi) fenil] -7- etoxi -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

25 N- {4- [(etilamino) metil] fenil} -7- metoxi -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

7-metoxi -N- {4- [(metilamino) metil] fenil} -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

30 N-[4 - {[(2- hidroxietil) amino] metil} fenil] -7- metoxi -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

N- {4- [(ciclopropilamino) metil] fenil} -7- metoxi -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

7-metoxi -N- {4- [1-metil -1- (metilamino) etil] fenil} -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

metil N -[4 - {[8-alil-7- metoxi -2- oxo -2H- cromo-3- il) carbonil amino} benzil]-beta-alaninato;

5 N -[4 - (aminometil) fenil] -7- metoxi -2- oxo -8- propoxi -2H- cromeno -3- carboxamida;

N -[4 - {[2-idroxi-til) (metil) amino] metil} fenil] -7- metoxi -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

10 N-{4- [(ciclobutilamino) metil] fenil} -7- metoxi -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

7-metoxi -2- oxo -8- propil-N -[4 - (pirrolidina-1- ilmetil) fenil] -2H- cromeno -3- carboxamida;

8-alil -N- {4- [(dimetilamino) metil] fenil} -7- metoxi -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

15 N- {4- [(dimetilamino) metil] fenil} -7- metoxi -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

N -[4 - (aminometil) fenil] -7- metil -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

20 7-metoxi -N- {4- [1-(metilamino) ciclopropil] fenil} -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

7-metoxi-N -[4 - (morfolina -4- ilmetil) -2- (trifluorometoxi) fenil] -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

8-alil-7- metoxi -2- oxo-N -[4 - (piperidin -1- ilmetil) fenil] -2H- cromeno -3- carboxamida;

25 N- {4- [(benzilamino) metil] fenil} -7- metoxi -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

N -[4 - (aminometil) fenil] -8- isopropoxi -7- metoxi -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

30 7-metoxi -2- oxo-N -[4 - (piperidin -1- ilmetil) fenil] -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

N -[4 - (aminometil) fenil] -8- etoxi -7- metoxi -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

N -[4 - (2-aminoetil) fenil] -7- metoxi -2- oxo -8- propil -2H-
cromeno -3- carboxamida;

N -[4 - (aminometil) -3- metoxifenil] -7- metoxi -2- oxo -8- propil -
2H- cromeno -3- carboxamida;

5 terc-butil N -[4 - {[(8-alil-7- metoxi -2- oxo -2H- cremen-3- il)
carbonil] amino} benzil)-beta-alaninato;

N- {4- [1-(dimetilamino) -1- metiletil] fenil} -7- metoxi -2- oxo -8-
propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

10 N -[4 - (aminometil) fenil]-6-cloro -7- metoxi -2- oxo -8- propil -
2H- cromeno -3- carboxamida;

N -[4 - (aminometil) fenil]-7,8-diisopropoxi -2- oxo -2H- cromeno
-3- carboxamida;

N -[4 - (aminometil) -2- hidroxifenil] -7- metoxi -2- oxo -8- propil -
2H- cromeno -3- carboxamida;

15 N -[4 - (aminometil) fenil] -6,8- di- terc-butil -2- oxo -2H-
cromeno -3- carboxamida;

4-[[(7-metoxi -2- oxo -8- propil -2H- cremen-3- il) carbonil]
amino]-L-fenilalanina;

20 N- {4- [(isopropilamino) metil] fenil} -7- metoxi -2- oxo -8- propil -
2H- cromeno -3- carboxamida;

7-metoxi-N -[4 - {[(2-metoxietil) amino] metil} fenil] -2- oxo -8-
propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

N -[4 - {[(8-alil-7- metoxi -2- oxo -2H- cremen-3- il) carbonil]
amino}benzoyl)-beta-alanina;

25 6,8-di-terc-butil -2- oxo-N -[4 - (pirrolidina-1- ilmetil) fenil] -2H-
cromeno -3- carboxamida;

N- {4- [(2R) -2- aminopropil] fenil} -7- metoxi -2- oxo -8- propil -
2H- cromeno -3- carboxamida;

30 N -[4 - (aminometil) -3- hidroxifenil] -7- metoxi -2- oxo -8- propil -
2H- cromeno -3- carboxamida;

N -[4 - (acetamidometil) fenil] -8- alil-7- metoxi -2- oxo -2H-
cromeno -3- carboxamida;

N-[4 - (aminometil) -2- (trifluorometoxi) fenil]-6,8-di-terc-butil -2-oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

N- {4- [(dimetilamino) metil] -2- (trifluorometoxi) fenil} -7- metoxi -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

5 7-etoxi-N-[4 - (morfolina -4- ilmetil) fenil] -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

7-metoxi-N-[4 - {[metil (prop -2- in -1- il) amino] metil} fenil] -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

10 metil N-[4 - {[(8-alil-2- oxo -2H- cromo-3- il) carbonil] amino} benzil)-beta-alaninato;

N-[4 - (aminometil) fenil]-7,8-dimetoxi -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

7-metoxi-N-[4 - (morfolina -4- ilmetil) fenil] -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

15 N-[4 - {[2-(dimetilamino) -2- oxoetil] amino} metil] fenil] -7- metoxi -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

N- {4- [(terc-butilamino) metil] fenil} -7- metoxi -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

20 8-alil-7- metoxi-N-[4 - (morfolina -4- ilmetil) fenil] -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

N-[4 - {[bis(2-metoxietil) amino] metil} fenil] -7- metoxi -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

7-metoxi -N- {3-[(metilamino) metil] fenil} -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

25 N-[4 - {[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina -4- il] metil} fenil] -7- metoxi -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

N- {4- [(dimetilamino) metil] fenil} -8- metil -2- oxo-6- (trifluorometoxi) -2H- cromeno -3- carboxamida;

30 N-[4 - (morfolina -4- ilmetil) fenil] -2- oxo -8- propil -7- (trifluorometil) -2H- cromeno -3- carboxamida;

7-metoxi-N-[4 - (1-metil -1- morfolina -4- iletil) fenil] -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

8-alil-7- metoxi -2- oxo -N- {4-[(2-oxopirrolidina-1- il) metil] fenil}
-2H- cromeno -3- carboxamida;

7- metoxi -N- [4 - (1-morfolina -4- iletil) fenil] -2- oxo -8- propil -
2H- cromeno -3- carboxamida;

5 N-[3-(2-aminoetil) fenil] -7- metoxi -2- oxo -8- propil -2H-
cromeno -3- carboxamida;

6-alil -N- {4-[(dimetilamino) metil] fenil} -7- metoxi -2- oxo -2H-
cromeno -3- carboxamida;

N- {4- [1-(dimetilamino) ciclopropil] fenil} -7- metoxi -2- oxo -8-
10 propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

7-metoxi -N- {4-[(4-metilpiperazin -1- il) metil] fenil} -2- oxo -8-
propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

7-metoxi -2- oxo -8- propil-N -[4 - {[3,3,3-trifluoropropil) amino]
metil] fenil} -2H- cromeno -3- carboxamida;

15 7-metoxi -N- {4- [(metilamino) metil] fenil} -2- oxo -2H- cromeno
-3- carboxamida;

8-alil -N- {4- [(dimetilamino) metil] fenil} -2- oxo -2H- cromeno -
3- carboxamida;

N- {4- [(E)-(dimetilhidrazono) metil] fenil} -7- metoxi -2- oxo -8-
20 propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

7-metoxi -2- oxo -N- [3-(piperazin -1- ilmetil) fenil] -8- propil -2H-
cromeno -3- carboxamida;

N- {4- [(1E) -N- hidroxietanimidoil] fenil} -7- metoxi -2- oxo -8-
propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

25 terc-butil (4-[[8-alil-7- metoxi -2- oxo -2H- cromo-3- il) carbonil]
amino} benzil)carbamate;

N -[4 - (aminometil) fenil] -7- metoxi -2- oxo -2H- cromeno -3-
carboxamida;

7-metoxi -N- {4-[(metilamino) metil] -2- (trifluorometoxi) fenil} -2-
30 oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

N- {4- [(1S,2S) -2- (dimetilamino)-1,3-dihidroxipropil] fenil} -7-
metoxi -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

N- {4- [(1R,2R) -2- amino-1,3- dihidroxipropil] fenil} -7- metoxi -
2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

N- {4- [(1S,2S) -2- amino-1,3- dihidroxipropil] fenil} -7- metoxi -2-
oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

5 7-metoxi -N- {4- [(4-oxidomorfolina -4- il) metil] fenil} -2- oxo -8-
propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

N -[4 - (aminometil) fenil] -7- {[(1R) -1- metilpropil]oxi} -2- oxo -8-
propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

10 N -[4 - (aminometil) fenil] -7- {[(1S) -1- metilpropil]oxi} -2- oxo -8-
propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

N -[4 - (aminometil) fenil] -7- (2-fluoroetoxi) -2- oxo -8- propil -
2H- cromeno -3- carboxamida;

N -[4 - (aminometil) fenil] -7- (2,2-difluoroetoxi) -2- oxo -8- propil
-2H- cromeno -3- carboxamida;

15 N -[4 - (aminometil) fenil] -7- isopropoxi -2- oxo -8- propil -2H-
cromeno -3- carboxamida;

N -[4 - (1-amino -1- metiletil) fenil] -7- (2,2-difluoroetoxi) -2- oxo -
8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

20 N- {4- [(metilamino) metil] fenil} -7- {[(1R) -1- metilpropil]oxi} -2-
oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

N- {4- [(metilamino) metil] fenil} -7- {[(1S) -1- metilpropil]oxi} -2-
oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

N -[4 - (aminometil) fenil] -2- oxo -7- propoxi -8- propil -2H-
cromeno -3- carboxamida;

25 N -[4 - (aminometil) -2- (trifluorometoxi) fenil] -7- isopropoxi -2-
oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

7- isopropoxi -N- {4- [(metilamino) metil] fenil} -2- oxo -8- propil -
2H- cromeno -3- carboxamida;

30 N -[4 - (aminometil) fenil] -7- isobutoxi -2- oxo -8- propil -2H-
cromeno -3- carboxamida;

N- {4- [(dimetilamino) metil] fenil} -7- {[(1R) -1- metilpropil]oxi} -
2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

N-[4 - (1-amino -1- metiletil) fenil] -7- isopropoxi -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

7-[[(1S) -1- metilpropil]oxi] -2- oxo -8- propil-N-[4 - (pirrolidina-1- ilmetil) fenil] -2H- cromeno -3- carboxamida;

5 N-[4 - (1-amino -1- metiletil) fenil] -7- [[(1S) -1- metilpropil]oxi] -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

N-[4 - (aminometil) fenil] -7- (ciclopropilmetoxi) -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

10 7-(ciclobutiloxi) -N- {4- [(dimetilamino) metil] fenil} -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

7-(2,2-difluoroetoxi) -N- {4- [(metilamino) metil] fenil} -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

N-[4 - (aminometil) fenil] -7- (ciclopentiloxi) -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

15 7-(1-ciclopropiletoxi) -N- {4- [(dimetilamino) metil] fenil} -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

N- {4- [(dimetilamino) metil] fenil} -7- [[(1S) -1- metilpropil]oxi] -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

20 7-(2-fluoroetoxi) -2- oxo -8- propil-N-[4 - (pirrolidina-1- ilmetil) fenil] -2H- cromeno -3- carboxamida;

N- {4- [(dimetilamino) metil] fenil} -7- isopropoxi -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

7-(ciclopropilmetoxi) -N- {4- [(dimetilamino) metil] fenil} -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

25 N- {4- [(dimetilamino) metil] fenil} -7- (1,2-dimetilpropoxi) -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

N- {4- [(dimetilamino) metil] fenil} -7- isobutoxi -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

30 7-[[(1S) -1- metilpropil]oxi]-N-[4 - (morfolina -4- ilmetil) fenil] -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

7-(ciclopentiloxi) -N- {4- [(dimetilamino) metil] fenil} -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

7-isopropoxi-N-[4-(morfolina-4-ilmetil)fenil]-2-oxo-8-propil-2H-cromeno-3-carboxamida;

7-isobutoxi-N-[4-(morfolina-4-ilmetil)fenil]-2-oxo-8-propil-2H-cromeno-3-carboxamida;

5 7-(ciclopentiloxi)-N-[4-(morfolina-4-ilmetil)fenil]-2-oxo-8-propil-2H-cromeno-3-carboxamida;

N-[4-(1-aminociclopropil)fenil]-7-etoxi-8-etil-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxamida;

10 N-[4-(1-amino-1-metiletil)fenil]-7-etoxi-8-etil-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxamida;

8-butil-7-metoxi-N-{4-[(metilamino)metil]fenil}-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxamida;

N-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-8-etil-7-metoxi-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxamida;

15 8-etil-7-metoxi-N-{4-[(metilamino)metil]fenil}-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxamida;

N-[4-{[ciclopropil(metil)amino]metil}fenil]-7-metoxi-2-oxo-8-propil-2H-cromeno-3-carboxamida;

20 N-[4-{[ciclopropil(metil)amino]metil}fenil]-7-etoxi-2-oxo-8-propil-2H-cromeno-3-carboxamida;

N-[4-(1-amino-1-metiletil)fenil]-7-metil-2-oxo-8-propil-2H-cromeno-3-carboxamida;

N-{4-[(ciclopropilamino)metil]fenil}-7-etoxi-2-oxo-8-propil-2H-cromeno-3-carboxamida;

25 N-[4-(1-aminociclopropil)fenil]-7-metil-2-oxo-8-propil-2H-cromeno-3-carboxamida;

N-[4-(2-amino-1-hidroxietil)fenil]-7-metoxi-2-oxo-8-propil-2H-cromeno-3-carboxamida;

30 N-[4-(1-amino-1-metiletil)fenil]-7-metoxi-8-metil-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxamida;

N-[4-(1-aminociclopropil)fenil]-7-metoxi-8-metil-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxamida;

N- {4- [(2S) -2- amino -3- hidroxipropil] fenil} -7- metoxi -2- oxo -
8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

N -[4 - (1-aminociclopropil) fenil] -2- oxo -8- propil -7-
(trifluorometil) -2H- cromeno -3- carboxamida;

5 N- {4- [(2R) -2- amino -3- hidroxipropil] fenil} -7- metoxi -2- oxo -
8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

N -[4 - (1-aminociclopropil) fenil] -8- isopropoxi -7- metoxi -2-
oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

10 N -[4 - (1-amino -1- metiletil) fenil] -8- isopropoxi -7- metoxi -2-
oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

N -[4 - (aminometil) fenil] -7- metoxi -8- metil -2- oxo -2H-
cromeno -3- carboxamida;

N -[4 - (aminometil) -2- (trifluorometoxi) fenil] -8- etil -7- metoxi -
2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

15 8-etil -7- metoxi -2- oxo-N -[4 - (pirrolidina-1- ilmetil) fenil] -2H-
cromeno -3- carboxamida;

8-etil -7- metoxi-N -[4 - (morfolina -4- ilmetil) fenil] -2- oxo -2H-
cromeno -3- carboxamida;

20 8-etil -N- {4- [(isopropilamino) metil] fenil} -7- metoxi -2- oxo -2H-
cromeno -3- carboxamida;

8-etil-N -[4 - {[etil(metil) amino] metil} fenil] -7- metoxi -2- oxo -
2H- cromeno -3- carboxamida;

8-etil -N- {4- [(etilamino) metil] fenil} -7- metoxi -2- oxo -2H-
cromeno -3- carboxamida;

25 N -[4 - (1-amino -1- metiletil) fenil] -8- isopropil -7- metoxi -2-
oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

N -[4 - (1-aminociclopropil) fenil] -8- isopropil -7- metoxi -2- oxo -
2H- cromeno -3- carboxamida;

30 N- {4- [(1S) -1- aminoetil] fenil} -8- etil -7- metoxi -2- oxo -2H-
cromeno -3- carboxamida;

N- {4- [(1R) -1- aminoetil] fenil} -8- etil -7- metoxi -2- oxo -2H-
cromeno -3- carboxamida;

N- {4- [(1S,2S) -2- (dimetilamino)-1,3- dihidroxipropil] fenil} -8- etil -7- metoxi -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

N- {4- [(1S,2S) -2- amino-1,3-dihidroxipropil] fenil} -8- etil -7- metoxi -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

5 N -[4 - (aminometil) -2- metoxifenil] -8- etil -7- metoxi -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

8- etil -N -[4 - {[(3S) -3- hidroxipirrolidina-1- il] metil} fenil] -7- metoxi -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

10 8-etil-N -[4 - {[(3R) -3- hidroxipirrolidina-1- il] metil} fenil] -7- metoxi -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

N- {4- [(ciclopropilamino) metil] fenil} -8- etil -7- metoxi -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

8-etil-N -[4 - {[(2-hidroxietil) amino] metil} fenil] -7- metoxi -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

15 8-isopropil -7- metoxi -N- {4- [(metilamino) metil] fenil} -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

8-isopropil -7- metoxi -2- oxo-N -[4 - (pirrolidina-1- ilmetil) fenil] -2H- cromeno -3- carboxamida;

20 N -[4 - {[etil(metil) amino] metil} fenil] -8- isopropil -7- metoxi -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

8-etil-N -[4 - {[(2-hidroxietil) (metil) amino] metil} fenil] -7- metoxi -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

N- {4- [(2R) -2- amino -3- hidroxipropil] fenil} -8- etil -7- metoxi -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

25 N -[4 - (1-acetamidociclopropil) fenil] -8- etil -7- metoxi -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

N -[4 - (1-acetamidociclopropil) fenil] -7- metoxi -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

30 7-(2,2-difluoroetoxi) -N- {4- [(dimetilamino) metil] fenil} -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

7-(2,2-difluoroetoxi)-N -[4 - {[(2-metoxietil) (metil) amino] metil} fenil] -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

- 7-(2-fluoroetoxi)-N-[4 - {[(2-metoxietil) (metil) amino] metil} fenil]
-2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;
- 7-(2,2-difluoroetoxi)-N-[4 - (morfolina -4- ilmetil) fenil] -2- oxo -8-
propil -2H- cromeno -3- carboxamida;
- 5 N- {4- [(dimetilamino) metil] fenil} -7- (2-fluoroetoxi) -2- oxo -8-
propil -2H- cromeno -3- carboxamida;
- 7-(2-fluoroetoxi)-N-[4 - (morfolina -4- ilmetil) fenil] -2- oxo -8-
propil -2H- cromeno -3- carboxamida;
- 10 N-[4 - (1-aminociclopropil) fenil] -7- (2,2-difluoroetoxi) -2- oxo -
8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;
- N-[4 - (1-aminociclopropil) fenil] -7- (2-fluoroetoxi) -2- oxo -8-
propil -2H- cromeno -3- carboxamida;
- N-[4 - (1-aminociclopropil) fenil] -7- {[(1S) -1- metilpropil]oxi} -2-
oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;
- 15 N-[4 - (1-amino -1- metiletil) fenil] -7- (2-fluoroetoxi) -2- oxo -8-
propil -2H- cromeno -3- carboxamida;
- N- {4- [(3,3-difluoropiperidin -1- il) metil] fenil} -7- (2-fluoroetoxi) -
2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;
- 7-(2,2-difluoroetoxi) -N- {4- [(3,3-difluoropiperidin -1- il) metil]
20 fenil} -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;
- N- {4- [(3,3-difluoropiperidin -1- il) metil] fenil} -7- {[(1S) -1-
metilpropil]oxi} -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;
- N- {4- [(3,3-difluoropirrolidina-1- il) metil] fenil} -7- (2-fluoroetoxi)
-2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;
- 25 7-(2,2-difluoroetoxi) -N- {4- [(3,3-difluoropirrolidina-1- il) metil]
fenil} -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;
- N- {4- [(3,3-difluoropirrolidina-1- il) metil] fenil} -7- {[(1S) -1-
metilpropil]oxi} -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;
- N-[4 - {[etil(metil) amino] metil} fenil] -7- (2-fluoroetoxi) -2- oxo -
30 8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;
- 7-(2,2-difluoroetoxi)-N-[4 - {[etil(metil) amino] metil} fenil] -2-
oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

N -[4 - (aminometil) fenil] -2- oxo -8- propil -7- (3,3,3-trifluoropropoxi) -2H- cromeno -3- carboxamida;

N -[4 - (1-aminociclopropil) fenil] -2- oxo -8- propil -7- (3,3,3-trifluoropropoxi) -2H- cromeno -3- carboxamida;

5 N- {4- [(dimetilamino) metil] fenil} -2- oxo -8- propil -7- (3,3,3-trifluoropropoxi) -2H- cromeno -3- carboxamida;

N -[4 - {[ciclopropil(metil) amino] metil} fenil] -7- (2-fluoroetoxi) -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

10 N- {4- [(ciclopropilamino) metil] fenil} -7- (2-fluoroetoxi) -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

N -[4 - (1-amino -1- metiletil) fenil] -2- oxo -8- propil -7- (3,3,3-trifluoropropoxi) -2H- cromeno -3- carboxamida;

7-metoxi-N -[4 - {[(2-metoxietil) (metil) amino] metil} fenil] -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

15 7-metoxi-N -[4 - (morfolina -4- ilmetil) -2- (trifluorometil) fenil] -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

N-[2-cloro -4- (morfolina -4- ilmetil) fenil] -7- metoxi -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

20 7-etoxi-N -[4 - {[(2-metoxietil) (metil) amino] metil} fenil] -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

8-alil -N- {4- [(dimetilamino) metil] fenil} -7- etil -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

N -[4 - (aminometil) fenil] -8- etil -7- metoxi -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

25 7-metoxi -N- [2-metoxi -4- (morfolina -4- ilmetil) fenil] -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

N-[3-cloro -4- (morfolina -4- ilmetil) fenil] -7- metoxi -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

30 N- {4- [(dimetilamino) metil] fenil} -8- isopropil -7- metoxi -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

4-[[(7-metoxi -2- oxo -8- propil -2H- cromen-3- il) carbonil] amino]-D-fenilalanina;

N- {4- [(2R)-2,3-diamino -3- oxopropil] fenil} -7- metoxi -2- oxo -
8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

N- {4- [(2R) -2- amino -3- (dimetilamino) -3- oxopropil] fenil} -7-
metoxi -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

5 8-alil -N- {4- [(dimetilamino) metil] fenil} -7- isopropil -2- oxo -2H-
cromeno -3- carboxamida;

N- {4- [(dimetilamino) metil] fenil} -7- etil -2- oxo -8- propil -2H-
cromeno -3- carboxamida;

10 N -[4 - (aminometil) fenil] -8- butil -7- metoxi -2- oxo -2H-
cromeno -3- carboxamida;

N- {4- [(3,3-difluoropiperidin -1- il) metil] fenil} -7- etoxi -2- oxo -
8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

N- {4- [(3,3-difluoropirrolidina-1- il) metil] fenil} -7- metoxi -2- oxo
-8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

15 N- {4- [(3,3-difluoropirrolidina-1- il) metil] fenil} -7- etoxi -2- oxo -
8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

N -[4 - (aminometil) fenil] -7- etil -2- oxo -8- propil -2H- cromeno
-3- carboxamida;

20 N- {4- [(dimetilamino) metil] fenil} -7- metoxi -8- (3-metilbutil) -2-
oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

8-alil-N -[4 - (aminometil) fenil] -7- metoxi -2- oxo -2H- cromeno
-3- carboxamida;

7-metoxi -8- (3-metilbutil)-N -[4 - (morfolina -4- ilmetil) fenil] -2-
oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

25 N- {4- [(dimetilamino) metil] fenil} -8- isobutil -7- metoxi -2- oxo -
2H- cromeno -3- carboxamida;

8-isobutil -7- metoxi-N -[4 - (morfolina -4- ilmetil) fenil] -2- oxo -
2H- cromeno -3- carboxamida;

30 N -[4 - (1-amino -1- metiletil) fenil] -7- etil -2- oxo -8- propil -2H-
cromeno -3- carboxamida;

N -[4 - (aminometil) fenil] -7- metoxi -2- oxo -8- (2-feniletil) -2H-
cromeno -3- carboxamida;

N-[4 - (aminometil) fenil] -7- isopropil -2- oxo -8- propil -2H-
cromeno -3- carboxamida;

N-[4 - (1-amino -1- metiletil) fenil] -8- etil -7- metoxi -2- oxo -2H-
cromeno -3- carboxamida;

5 N-[4 - (2-amino -2- metilpropil) fenil] -7- metoxi -2- oxo -8- propil
-2H- cromeno -3- carboxamida;

N-[4 - (1-amino -1- metiletil) fenil] -7- isopropil -2- oxo -8- propil
-2H- cromeno -3- carboxamida;

10 N-[4 - (1-aminociclopropil) fenil] -8- etil -7- metoxi -2- oxo -2H-
cromeno -3- carboxamida;

N-[4 - (aminometil) fenil] -8- (2-hidroxietil) -7- metoxi -2- oxo -
2H- cromeno -3- carboxamida;

N-[4 - {[etil(metil) amino] metil} fenil] -7- metoxi -2- oxo -8-
propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

15 7-etoxi-N-[4 - {[etil(metil) amino] metil} fenil] -2- oxo -8- propil -
2H- cromeno -3- carboxamida;

N-[4 - (aminometil) fenil] -7- metoxi -8- (3-metilbutil) -2- oxo -
2H- cromeno -3- carboxamida;

20 N-[4 - (aminometil) fenil] -8- isobutil -7- metoxi -2- oxo -2H-
cromeno -3- carboxamida;

N-[4 - (1-amino -1- metiletil) fenil] -7- metoxi -8- (3-metilbutil) -2-
oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

N-[4 - (1-amino -1- metiletil) fenil] -8- isobutil -7- metoxi -2- oxo
-2H- cromeno -3- carboxamida;

25 N-[4 - (2-amino-1,1-dimetiletil) fenil] -7- metoxi -2- oxo -8- propil
-2H- cromeno -3- carboxamida;

N-[4 - (1-aminociclopropil) fenil] -8- butil -7- metoxi -2- oxo -2H-
cromeno -3- carboxamida;

30 N-[4 - [1-(aminometil) ciclopropil] fenil] -7- metoxi -2- oxo -8-
propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

N-[4 - (1-amino -1- metiletil) fenil] -8- butil -7- metoxi -2- oxo -
2H- cromeno -3- carboxamida;

- 8-butil -N- {4- [(dimetilamino) metil] fenil} -7- metoxi -2- oxo -2H-
cromeno -3- carboxamida;
- 8-butil -7- metoxi -2- oxo-N -[4 - (pirrolidina-1- ilmetil) fenil] -2H-
cromeno -3- carboxamida;
- 5 N -[4 - {[(3S) -3- hidroxipirrolidina-1- il] metil} fenil} -7- metoxi -2-
oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;
- 7-etoxi-N -[4 - {[(3S) -3- hidroxipirrolidina-1- il] metil} fenil} -2-
oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;
- 10 N -[4 - {[(3R) -3- hidroxipirrolidina-1- il] metil} fenil} -7- metoxi -2-
oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;
- 7-etoxi-N -[4 - {[(3R) -3- hidroxipirrolidina-1- il] metil} fenil} -2-
oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;
- N -[4 - (1-aminociclopropil) fenil] -8- isobutil -7- metoxi -2- oxo -
2H- cromeno -3- carboxamida;
- 15 8-butil -7- metoxi-N -[4 - (morfolina -4- ilmetil) fenil] -2- oxo -2H-
cromeno -3- carboxamida;
- N-[3-(aminometil) fenil] -7- metoxi -2- oxo -8- propil -2H-
cromeno -3- carboxamida;
- N-[6-(aminometil)pyridin -3- il] -7- metoxi -2- oxo -8- propil -2H-
20 cromeno -3- carboxamida;
- N-[5-(aminometil)pyridin -2- il] -7- metoxi -2- oxo -8- propil -2H-
cromeno -3- carboxamida;
- 25 7,8-dimetoxi -N- {4- [(metilamino) metil] fenil} -2- oxo -2H-
cromeno -3- carboxamida;
- N -[4 - (1-aminociclopropil) fenil] -8- etoxi -7- metil -2- oxo -2H-
cromeno -3- carboxamida;
- 8-etil -7- metoxi -N- {4- [(1R) -1- (metilamino) etil] fenil} -2- oxo -
2H- cromeno -3- carboxamida;
- N -[4 - (1-aminociclopropil) fenil]-7,8-dimetoxi -2- oxo -2H-
30 cromeno -3- carboxamida;
- 8-etil -7- metoxi -N- {4- [(1S) -1- (metilamino) etil] fenil} -2- oxo -
2H- cromeno -3- carboxamida;

N-[4 - (1-amino -1- metiletil) fenil] -8- etoxi -7- metil -2- oxo -2H-
cromeno -3- carboxamida;

N-[4 - (2-amino -1- hidroxietil) fenil] -8- etil -7- metoxi -2- oxo -
2H- cromeno -3- carboxamida;

5 8-alil-N-[4 - (1-aminociclopropil) fenil] -7- metoxi -2- oxo -2H-
cromeno -3- carboxamida;

8-etil -7- metoxi -N- {4- [1-(metilamino) ciclopropil] fenil} -2- oxo -
2H- cromeno -3- carboxamida;

8-acetil-N-[4 - (1-aminociclopropil) fenil] -7- metoxi -2- oxo -2H-
10 cromeno -3- carboxamida;

N-[4 - (1-aminociclopropil) fenil] -8- etoxi -7- metoxi -2- oxo -2H-
cromeno -3- carboxamida;

N-{3-[(dimetilamino) metil] fenil} -7- metoxi -2- oxo -8- propil -2H-
cromeno -3- carboxamida;

15 N-[4 - (1-aminociclopropil) fenil] -7- metoxi -8- nitro -2- oxo -2H-
cromeno -3- carboxamida;

8-isopropoxi -7- metoxi -N- {4- [(metilamino) metil] fenil} -2- oxo -
2H- cromeno -3- carboxamida;

N-[4 - (2-amino -1- hidroxietil) fenil] -8- etoxi -7- metoxi -2- oxo -
20 2H- cromeno -3- carboxamida;

N-[4 - {[2-hidroxietil] amino} metil] fenil]-7,8-dimetoxi -2- oxo -
2H- cromeno -3- carboxamida;

8-etoxi -7- metoxi -N- {4- [1-(metilamino) ciclopropil] fenil} -2-
oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

25 N-[4 - {[acetil(metil) amino] metil} fenil] -8- etil -7- metoxi -2- oxo
-2H- cromeno -3- carboxamida;

N- {4- [(ciclopropilamino) metil] fenil} -8- etoxi -7- metoxi -2- oxo
-2H- cromeno -3- carboxamida;

N- {4- [(dimetilamino) metil] -2- metoxifenil} -8- etil -7- metoxi -2-
30 oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

N- {4- [(dimetilamino) metil] fenil} -8- isopropoxi -7- metoxi -2-
oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

- N-[4 - (1-aminociclopropil) fenil] -8- (2-hidroxietoxi) -7- metoxi -
2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;
- N-[4 - {[acetil(metil) amino] metil} fenil]-7,8-dimetoxi -2- oxo -
2H- cromeno -3- carboxamida;
- 5 8-etoxi -7- metoxi -N- {4- [1-metil -1- (metilamino) etil] fenil} -2-
oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;
- N- {4- [(2R) -2- amino -3- hidroxipropil] fenil} -8- isopropil -7-
metoxi -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;
- 10 8-etil-N -[4 - {[2-hidroxietil] amino] metil} -2- metilfenil) -7-
metoxi -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;
- 8-etoxi-N -[4 - {[2-hidroxietil] amino] metil} fenil) -7- metoxi -2-
oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;
- N -[4 - (1-aminociclopropil) fenil] -8- (ciclopropilmetoxi) -7-
metoxi -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;
- 15 N- {4- [(ciclopropilamino) metil] fenil} -8- isopropoxi -7- metoxi -
2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;
- 8-etoxi -7- metoxi -2- oxo-N -[4 - (pirrolidina-1- ilmetil) fenil] -2H-
cromeno -3- carboxamida;
- N -[4 - (1-aminociclopropil) fenil] -8- isobutoxi -7- metoxi -2- oxo
20 -2H- cromeno -3- carboxamida;
- N -[4 - (1-amino -1- metiletil) fenil] -8- (ciclopropilmetoxi) -7-
metoxi -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;
- N -[4 - (1-aminociclopropil) fenil] -7- metoxi -8- (2-metoxietoxi) -
2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;
- 25 N- {4- [(1R) -1- acetamidoetil] fenil} -8- etoxi -7- metoxi -2- oxo -
2H- cromeno -3- carboxamida;
- N- {4- [(1S) -1- acetamidoetil] fenil} -8- etoxi -7- metoxi -2- oxo -
2H- cromeno -3- carboxamida;
- N -[4 - (acetamidometil) fenil] -8- isopropoxi -7- metoxi -2- oxo -
30 2H- cromeno -3- carboxamida;
- N- {4- [1-(dimetilamino) -1- metiletil] fenil} -8- etoxi -7- metoxi -2-
oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

N -[4 - (1-amino -1- metiletil) fenil] -8- isobutoxi -7- metoxi -2-oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

N -[4 - (1-amino -1- metiletil) fenil] -7- metoxi -8- {[(1S) -1- metilpropil]oxi} -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

5 N -[4 - (1-amino -1- metiletil) fenil] -7- metoxi -8- {[(1R) -1- metilpropil]oxi} -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

N- {4- [(2R) -2- amino -3- hidroxipropil] fenil} -8- isopropoxi -7- metoxi -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

10 N- {4- [(1S,2S) -2- amino -3- hidroxi -1- metoxipropil] fenil} -8- etil -7- metoxi -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

N -[4 - {[(2-hidroxietil) amino] metil} fenil] -8- isopropoxi -7- metoxi -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

8-etoxi-N -[4 - {[(2-hidroxietil) amino] metil} -2- metilfenil] -7- metoxi -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

15 8-etoxi-N -[4 - {[(2-hidroxietil) (metil) amino] metil} fenil] -7- metoxi -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

N -[4 - (1-acetamidociclopropil) fenil] -8- etoxi -7- metoxi -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

20 8-etil -7- metoxi-N -[4 - (2-morfolina -4- iletil) fenil] -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

7-metoxi -N- [3-(morfolina -4- ilmetil) fenil] -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

8-isopropoxi -7- metoxi -2- oxo-N -[4 - (pirrolidina-1- ilmetil) fenil] -2H- cromeno -3- carboxamida;

25 8-etoxi -7- metoxi -2- oxo-N -[4 - {[(4S) -2- oxo-1,3-oxazolidin -4- il] metil} fenil] -2H- cromeno -3- carboxamida;

N -[4 - {[acetil(metil) amino] metil} fenil] -8- isopropoxi -7- metoxi -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

30 8-etoxi -7- metoxi -2- oxo-N -[4 - {[(4R) -2- oxo-1,3-oxazolidin -4- il] metil} fenil] -2H- cromeno -3- carboxamida;

8-etoxi-N -[4 - {[(3S) -3- hidroxipirrolidina-1- il] metil} fenil] -7- metoxi -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

N -[4 - {[acetil(2-hidroxietil) amino] metil} fenil] -8- etil -7- metoxi -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

8-etoxi -7- metoxi-N -[4 - (morfolina -4- ilmetil) fenil] -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

5 N- {4- [(1S,2S) -2- amino-1,3-dimetoxipropil] fenil} -8- etil -7- metoxi -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

N -[4 - {[(2-hidroxietil) amino] metil} fenil] -7- metoxi -8- {[(1R) -1- metilpropil]oxi} -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

10 N -[4 - {[(2-hidroxietil) amino] metil} -2- metilfenil] -8- isopropoxi -7- metoxi -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

N -[4 - {[(2-hidroxietil) amino] metil} fenil] -7- metoxi -8- {[(1S) -1- metilpropil]oxi} -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

8-etoxi-N -[4 - {[(2-hidroxietil) (metil) amino] metil} -2- metilfenil] -7- metoxi -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

15 8-etil-N -[4 - {[(2-hidroxietil) (metil) amino] metil} -2- metoxifenil] -7- metoxi -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

N -[4 - {[(2-hidroxietil) (metil) amino] metil} fenil] -8- isopropoxi -7- metoxi -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

20 N -[4 - (1-acetamidociclopropil) fenil] -8- butil -7- metoxi -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

7-metoxi-N -[4 - (2-morfolina -4- iletil) fenil] -2- oxo -8- propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

8-etoxi -7- metoxi-N -[4 - (2-morfolina -4- iletil) fenil] -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

25 N -[4 - {[(3S) -3- hidroxipirrolidina-1- il] metil} fenil] -8- isopropoxi -7- metoxi -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

N- {4- [(1S,2S) -2- (dimetilamino) -1- hidroxi -3- metoxipropil] fenil} -8- etil -7- metoxi -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

30 N- {4- [(1S,2S) -2- (dimetilamino)-1,3-dihidroxipropil] fenil} -8- etoxi -7- metoxi -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

N -[4 - {[(2-hidroxietil) (metil) amino] metil} -2- metoxifenil] -8- isopropoxi -7- metoxi -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

- 8-etil-N-[4 - {(2-hidroxietil) (metil) amino} metil] -2- metilfenil] -
7- metoxi -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;
- N- {4- [(1S) -1- aminoetil] fenil} -8- etoxi -7- metoxi -2- oxo -2H-
cromeno -3- carboxamida;
- 5 N-[4 - (1-aminociclopentil) fenil] -8- etil -7- metoxi -2- oxo -2H-
cromeno -3- carboxamida;
- N-[4 - (1-aminociclopropil) fenil] -7- etoxi -2- oxo -2H- cromeno -
3- carboxamida;
- 8-alil-N-[4 - (1-amino -1- metiletil) fenil]-6-metoxi -2- oxo -2H-
10 cromeno -3- carboxamida;
- N- {4- [(1R) -1- aminoetil] fenil} -8- etoxi -7- metoxi -2- oxo -2H-
cromeno -3- carboxamida;
- N- {4- [(1R) -1- aminopropil] fenil} -8- etoxi -7- metoxi -2- oxo -
2H- cromeno -3- carboxamida;
- 15 N- {4- [(1S) -1- aminobutil] fenil} -8- etoxi -7- metoxi -2- oxo -2H-
cromeno -3- carboxamida;
- N- {4- [(1R) -1- aminobutil] fenil} -8- etoxi -7- metoxi -2- oxo -2H-
cromeno -3- carboxamida;
- N-[4 - (1-amino -1- metiletil) fenil]-7,8-dimetoxi -2- oxo -2H-
20 cromeno -3- carboxamida;
- 8-alil-N-[4 - (1-amino -1- metiletil) fenil] -7- metoxi -2- oxo -2H-
cromeno -3- carboxamida;
- N-[4 - (1-amino -1- metiletil) fenil] -8- etoxi -7- metoxi -2- oxo -
2H- cromeno -3- carboxamida;
- 25 N-[4 - (1-amino -1- metiletil) fenil] -7- metoxi -8- (2-metoxietoxi)
-2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;
- N-[4 - (1-amino -1- metiletil) fenil] -2- oxo-7,8,9,10-tetrahidro -
2H- benzo[h]cromeno -3- carboxamida;
- N-[4 - (aminometil) fenil] -2- oxo-7,8,9,10-tetrahidro -2H-
30 benzo[h]cromeno -3- carboxamida;
- 7-metoxi -2- oxo -8- propil -N- (1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-yl)
-2H- cromeno -3- carboxamida;

N-(1-imino-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-yl) -7- metoxi -2- oxo -8-propil -2H- cromeno -3- carboxamida;

N -[4 - {(8-alil-7- metoxi -2- oxo -2H- cromen-3- il) carbonil amino}benzoyl]glycine;

5 N -[4 - (1-aminociclopropil) fenil] -8- terc-butil -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

N -[4 - (1-amino -1- metiletil) fenil] -8- terc-butil -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

10 N -[4 - (1-aminociclopropil) fenil] -8- etoxi -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

8-alil-N -[4 - (1-aminociclopropil) fenil] -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida;

8-alil-N -[4 - {(2-hidroxietil) amino} metil} fenil] -2- oxo -2H- cromeno -3- carboxamida

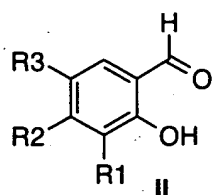
15 ou derivados fisiologicamente hidrolisáveis dos mesmos, sais, hidratos e/ou solvatos dos mesmos.

6. Um composto em conformidade com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, em sua forma livre ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável, para utilização como fármaco.

20 7. Uma composição farmacêutica contendo um composto em conformidade com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, em sua forma livre ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável, em associação com diluentes ou carreadores farmaceuticamente aceitáveis.

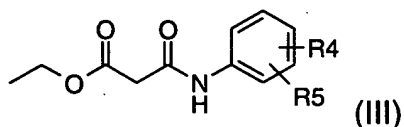
25 8. Uma combinação farmacêutica contendo um composto em conformidade com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, em sua forma livre ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável, e algum outro agente selecionado dentre imunossuppressores, imunomoduladores, antiinflamatórios, quimioterápicos e anti-infecciosos.

30 9. Um processo para a produção do composto de fórmula (I) em conformidade com a reivindicação 1, o qual envolve a reação de um composto de fórmula (II),



onde R_1 , R_2 , e R_3 se apresentam conforme definidos na reivindicação 1,

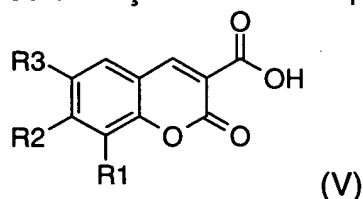
com um composto de fórmula (III),



5

onde R_4 e R_5 se apresentam conforme definidos na reivindicação 1;

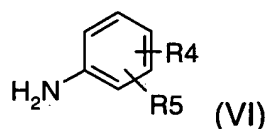
ou a reação de um composto de fórmula (V),



10

onde R_1 , R_2 e R_3 se apresentam conforme definidos na reivindicação 1,

com um composto de fórmula (VI),



15

onde R_4 e R_5 se apresentam conforme definidos na reivindicação 1;

desde que conforme definido na reivindicação 1;

e, caso necessário, no qual se converta o composto resultante de fórmula(I) obtido em sua forma livre em sua forma salina ou vice versa, conforme apropriado.

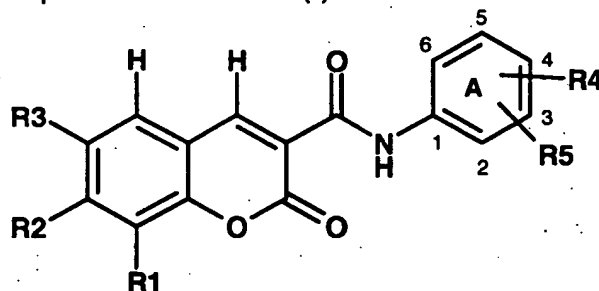
20

10. Um método para o tratamento ou prevenção de doenças ou desordens mediadas pelos linfócitos T, em sujeitos precisando de tal tratamento, o qual envolve a administração de quantidades eficazes de compostos em conformidade com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5 ou sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos a tais sujeitos.

RESUMO

Patente de Invenção: "DERIVADOS DA CROMEN -2- ONA".

Um composto de fórmula (I)



5 onde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, e o anel A se apresentam conforme definidos nesta especificação; processos para a produção do mesmo; sua utilização, particularmente em transplantes; e composições farmacêuticas o contendo.