



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

(21) BR 112016005271-4 A2



(22) Data do Depósito: 09/09/2014

(43) Data da Publicação Nacional: 12/05/2020

(54) **Título:** MODULADORES DE CANAIS DE SÓDIO PARA O TRATAMENTO DA DOR E DO DIABETES

(51) **Int. Cl.:** A61K 31/18; A61P 29/00.

(30) **Prioridade Unionista:** 10/09/2013 US 61/876,046.

(71) **Depositante(es):** CHROMOCELL CORPORATION.

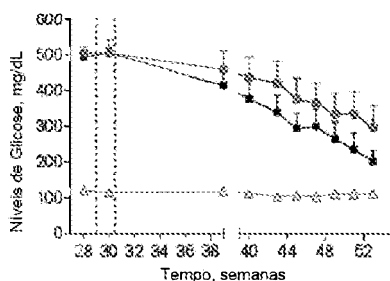
(72) **Inventor(es):** OLGA BABICH; TINA GARYANTES; ROBERT Z. LUO; DAVID J. PALLING; SRINIVASAN P. VENKATACHALAN; YANLIN WANG-FISCHER.

(86) **Pedido PCT:** PCT US2014054764 de 09/09/2014

(87) **Publicação PCT:** WO 2015/038533 de 19/03/2015

(85) **Data da Fase Nacional:** 09/03/2016

(57) **Resumo:** RESUMO MODULADORES DE CANAIS DE SÓDIO PARA O TRATAMENTO DA DOR E DO DIABETES São fornecidos na presente invenção Compostos moduladores dos canais de sódio, em particular, Compostos moduladores de NaV1, 7 de Fórmula I ou Compostos de Fórmula I: Fórmula (I)/Fórmula (I'). Em particular, são fornecidos aqui processos para a preparação de intermediários usados na preparação de composições farmacêuticas, que compreendem, e métodos terapêuticos que compreendem a administração de, tais Compostos. Em particular, são fornecidos na presente invenção Compostos para o tratamento da dor e diabetes.



—◇— STZ - Veículo
—■— STZ - Composto 49, 60mg/kg po
—△— Simulação - controle normal

**MODULADORES DE CANAIS DE SÓDIO, USO DOS MESMOS, COMPOSIÇÃO
FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE E MÉTODO PARA MODULAR A
ATIVIDADE DE UM CANAL DE SÓDIO DEPENDENTE DE VOLTAGEM**

[001] Este pedido reivindica o benefício do pedido provisório US n°. 61/876.046 depositado em 10 de setembro de 2013, que é aqui incorporado a título de referência na sua totalidade.

1 - Campo da invenção

[002] São fornecidos na presente invenção Compostos moduladores dos canais de sódio, em particular, os Compostos moduladores de NaV1.7. Em particular, são fornecidos aqui processos para a preparação de intermediários, usados na preparação de composições farmacêuticas que compreendem, e métodos terapêuticos que compreendem, a administração de Compostos. Em particular, são fornecidos na presente invenção Compostos para o tratamento ou prevenção da dor. Além disso são fornecidos na presente invenção Compostos para o tratamento ou prevenção de diabetes.

2 - Antecedentes

[003] Os canais iônicos dependentes de voltagem desempenhar um papel crítico na atividade elétrica de células neuronais e musculares. Grandes famílias de canais iônicos dependentes da voltagem (por exemplo, canais de sódio) foram identificadas. Estes canais iônicos têm sido alvos de estudo farmacológico significativo, devido ao seu papel potencial em uma variedade de condições patológicas.

[004] Dor

[005] Estudos biofísicos e farmacológicos têm identificado as isoformas dos canais de sódio NaV1.3, NaV1.7, NaV1.8 e NaV1.9 como particularmente importantes na fisiopatologia da dor, em particular, dor neuropática. Recentemente, as mutações com ganho de função em SCN9A, o

gene que codifica NaV1.7, têm sido associadas a duas síndromes de dor hereditária humana, o distúrbio de dor paroxística extrema e eritromelalgia herdada, enquanto que as mutações de perda de função em SCN9A têm sido associadas para completar a insensibilidade à dor. Dib-Hajj et al., *Pain Medicine* 10 (7): 1260-1269 (2009) (resumo). As condições de dor afetam aproximadamente 100 milhões de adultos norte-americanos a um custo de 560-635 bilhões de dólares por ano em custos de tratamentos médicos diretos e perda de produtividade. Relieving Pain in America, *National Academies Press, Washington, DC* (2011), página 2. Infelizmente, as opções de tratamento atuais normalmente fornecem apenas um alívio parcial da dor, e são limitadas pela dosagem inconveniente e por efeitos secundários, tais como sonolência, ataxia, edema, desconforto gastrointestinal e depressão respiratória. Portanto, novos Compostos são desejáveis para resolver as deficiências de opções de tratamento disponíveis atualmente.

[006] Pré-diabetes e Diabetes

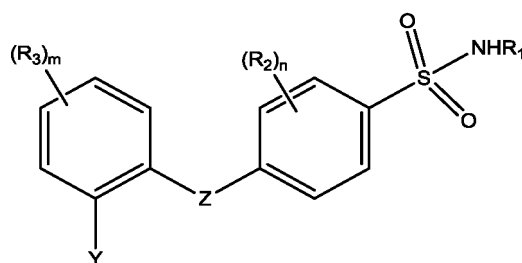
[007] A pré-diabetes e diabetes descrevem um grupo de doenças metabólicas com altos níveis de açúcar no sangue durante longos períodos de tempo. A diabetes pode resultar de uma produção insuficiente do hormônio de peptídeo, a insulina. Em outros casos, a diabetes pode resultar de resistência à insulina, isto é, da incapacidade das células para responder adequadamente à insulina. Se os níveis de açúcar no sangue são mais elevados do que o normal, mas não altos o suficiente para o diagnóstico de diabetes, o sujeito é pré-diabético. Existem três tipos principais de diabetes: Primeiro, a do Tipo 1 resulta da falha do corpo para produzir níveis suficientes de insulina. Em segundo lugar, a do Tipo 2 resulta da resistência à insulina. Em terceiro lugar, a diabetes gestacional que ocorre quando as mulheres grávidas sem antecedentes de diabetes desenvolvem um nível elevado de glicose no sangue. Outro tipo de

diabetes é a diabetes autoimune latente em adultos (LADA). A LADA é o termo mais comum que descreve pacientes com o fenótipo diabético do tipo 2 combinado com anticorpos das ilhotas e insuficiência de células lentamente progressiva.

[008] A diabetes tipo 2, por exemplo, é uma doença grave e prevalente. Aproximadamente 25,8 milhões de pessoas nos Estados Unidos apenas sofrem de diabetes, em que a diabetes do tipo 2 é responsável por cerca de 90-95% de todos os casos de diabetes diagnosticada. Publicação de Pedido de Patente US nº. 2014/0228353 A1 no parágrafo [0002]. O número de Americanos com diabetes mais do que triplicou entre 1980 e 2008. *Id.* A diabetes também é cada vez mais predominante em outras partes do mundo, tais como, em certos países asiáticos. *Id.* O estilo de vida corrido e mudanças econômicas, por exemplo, na Índia e China, levaram a um estilo de vida mais sedentário e com dieta mais precária entre a população geral, fazendo com que a diabetes se torne um grande problema de saúde. *Id.* Continua a haver uma necessidade contínua por terapias novas e melhoradas que tratem desse problema de saúde crescente.

Sumário

[009] São fornecidos Compostos de Fórmula (I),



Fórmula (I)

ou um sal, ou uma forma estereoisomérica ou tautomérica farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

Z é -O- ou -S-;

Y é $-X-C(=O)NR_4R_5$, $-(CH_2)_3-NR_9R_{10}$, ou 4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-*a*]pirimidina-(2-il ou 3-il);

X é (C₆-C₁₀)aril ou heteroaril de 5 ou 6 membros;

R₁ é um heterociclo de 5 ou 6 membros parcialmente insaturado ou aromático;

R₂ é independentemente em cada ocorrência $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CH_3$ ou $-CN$;

R₃ é independentemente em cada ocorrência $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$, (C₁-C₁₂)alquil, ou (C₁-C₁₂)alcóxi;

R₄ e R₅ são, cada um, independentemente H, (C₁-C₉)alquil, (C₄-C₁₂)cicloalquil, ou R₄ e R₅ em conjunto formam um anel heterocicloalquil de 5 a 7 membros; com a condição de que:

R₄ e R₅ não são ambos H; e

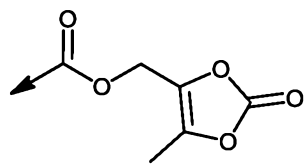
pelo menos um de R₄ e R₅ independentemente ou referido anel heterocicloalquil formado por R₄ e R₅ em conjunto é substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CN$, $-OH$, $-CONR_7R_8$, e $-NR_7R_8$; em que:

R₆ é (C₁-C₁₂)alquil;

R₇ e R₈ são, cada um, independentemente H, (C₁-C₁₂)alquil, ou R₇ e R₈ em conjunto formam um anel heterocicloalquil de 4 a 7 membros;

R₉ é (C₁-C₆)alquil, (C₃-C₈)cicloalquil, pirazolil ou piridinil; em que R₉ é opcionalmente substituído, ainda, com 1 ou 2 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em $-COOH$, $-COOR_{11}$, $-CONR_{11}R_{12}$, $-SO_2R_{11}$, $-SO_2NR_{11}R_{12}$, $-OH$, $-CN$, $-OR_{11}$, e $-NR_{11}R_{12}$; em que R₁₁ e R₁₂ podem formar um anel heterocicloalquil de 6 membros

R_{10} é R_{11} , $-\text{COR}_{11}$, $-\text{COOR}_{11}$, $-\text{SO}_2\text{R}_{11}$, 5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il,



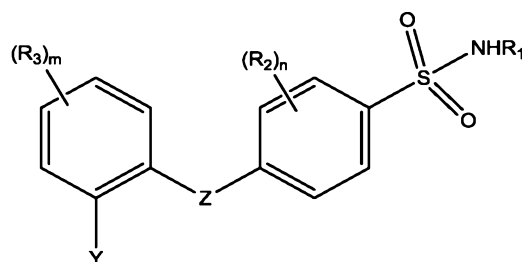
, $-\text{COO}-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCOCH}(\text{CH}_3)_2$; ou R_9 e R_{10} em conjunto

formam a piperazinona ou um anel heterocicloalquil de 4 a 8 membros, em que referido anel heterocicloalquil é substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}_{11}$, $-\text{CH}_2-\text{COOR}_{11}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, e $(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{alcóxi}$;

R_{11} e R_{12} são independentemente H ou $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil}$, opcionalmente substituídos com anel heterocicloalquil de 4 a 8 membros; e

m e n são, cada um, independentemente 1, 2, 3, ou 4.

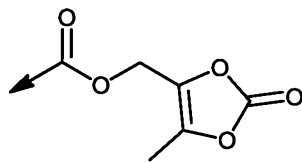
[010] Em certas modalidades, os Compostos de Fórmula (I')



Fórmula (I')

são aqueles em que

R_{10} é R_{11} , $(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{alquinil}$, $(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{alquenil}$, $-\text{COR}_{11}$, $-\text{COOR}_{11}$, $-\text{SO}_2\text{R}_{11}$,



5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il,

, $-\text{COO}-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCOCH}(\text{CH}_3)_2$;

ou R_9 e R_{10} em conjunto formam uma piperazinona ou um anel heterocicloalquil de 4 a 8 membros, em que referido anel heterocicloalquil é substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}_{11}$, $-\text{CH}_2-\text{COOR}_{11}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, e $(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{alcóxi}$; ou R_9 e R_{10} em conjunto formam um anel heterocicloalquil de 4 a 8 membros não substituído,

em que referido anel heterocicloalquil é fundido com um heteroaril de 5 membros; e em que todos os outros substituintes são definidos como no parágrafo [009] acima.

[011] Em certas modalidades, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que Y é $-(CH_2)_3-NR_9R_{10}$.

[012] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_1 é um heterociclo aromático de 5 ou 6 membros, com um 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em N, O, e S.

[013] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_1 é piridil ou pirimidinil.

[014] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_1 é um heterociclo aromático de 5 membros com 1 ou 2 átomos de nitrogênio e opcionalmente 1 ou 2 átomos de enxofre. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_1 é tiazolil, isotiazolil ou tiadiazolil. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_1 é tiazolil. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_1 é 1,2,4-tiadiazol-5-il. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_1 é tiadiazol-4-il.

[015] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_2 é independentemente em cada ocorrência -F ou -Cl.

[016] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que n é 1, 2, ou 3. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que n é 2.

[017] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que Z é -O-.

[018] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R₃ é independentemente em cada ocorrência -H, -F, -Cl, ou -Br. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R₃ é -H ou -Cl. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R₃ é -Cl.

[019] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que m é 1, 2, ou 3. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que m é 1.

[020] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R₉ é (C₁-C₆)alquil; em que R₉ é opcionalmente substituído, ainda, com 1 ou 2 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em -COOH, -COOMe, -CONH₂, e -NH₂. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R₉ é metil ou etil. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R₉ é substituído, ainda, com -COOH.

[021] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R₁₀ é H e R₉ é (C₁-C₆)alquil; em que R₉ é substituído, ainda, com -CONR₁₁R₁₂, e em que R₁₁ e R₁₂ são independentemente H ou (C₁-C₆)alquil. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R₉ é substituído, ainda, com -CONH₂. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R₉ é metil e em que R₉ é substituído, ainda, com -CONH₂.

[022] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_{10} é $-H$, $-COMe$, $-COOEt$. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_{10} é $-H$ ou $-COMe$. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_{10} é $-H$.

[023] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_9 e R_{10} em conjunto formam um anel heterocicloalquil de 4 a 8 membros, em que referido anel heterocicloalquil é substituído com 1 ou 2 grupos selecionados a partir do grupo que consiste em $-COOH$, $-COOMe$, $-COOEt$, $-CH_2-COOH$, e $-NH_2$. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_9 e R_{10} em conjunto formam um anel heterocicloalquil de 4 a 8 membros, em que referido anel heterocicloalquil é substituído com 1 ou 2 grupos selecionados a partir do grupo que consiste em $-COOH$, $-CH_2-COOH$, e $-NH_2$.

[024] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_9 e R_{10} em conjunto formam uma piperidina substituída com 1 ou 2 grupos selecionados a partir do grupo que consiste em $-COOH$, $-COOMe$, $-COOEt$, $-CH_2-COOH$, $-CH_2-COOMe$, $-CH_2-COOEt$, e $-NH_2$. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_9 e R_{10} em conjunto formam uma piperidina substituída com 1 ou 2 grupos selecionados a partir do grupo que consiste em $-COOH$, $-CH_2-COOH$, e $-NH_2$.

[025] Em certas modalidades, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que Y é $-X-C(=O)NR_4R_5$.

[026] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_1 é um heterociclo aromático de 5 ou 6

membros, com um 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em N, O, e S.

[027] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_1 é piridil ou pirimidinil.

[028] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_1 é um heterociclo aromático de 5 membros com 1 ou 2 átomos de nitrogênio e opcionalmente 1 ou 2 átomos de enxofre. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_1 é tiazolil, isotiazolil ou tiadiazolil. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_1 é tiazolil. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_1 é 1,2,4-tiadiazol-5-il.

[029] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_2 é independentemente em cada ocorrência -F ou -Cl.

[030] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que n é 1, 2, ou 3. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que n é 2.

[031] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que Z é -O-.

[032] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_3 é independentemente em cada ocorrência -H, -F, -Cl, ou -Br. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_3 é -H ou -Cl. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_3 é -Cl.

[033] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que m é 1, 2, ou 3. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que m é 1.

[034] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que X é heteroaril de 5 ou 6 membros. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que X é piridil ou pirimidinil. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que X é piridil.

[035] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_4 é H e R_5 é (C_1-C_9) alquil.

[036] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_5 é metil ou etil, substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, e $-CONR_7R_8$.

[037] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_6 é (C_1-C_6) alquil.

[038] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_5 é metil ou etil, substituído com $-CO_2H$.

[039] Em certas modalidades, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que Y é 4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5- a]pirimidina-(2-il ou 3-il). Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que Y é 4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5- a]pirimidina-3-il.

[040] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_1 é um heterociclo aromático de 5 ou 6

membros, com um 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em N, O, e S.

[041] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_1 é piridil ou pirimidinil.

[042] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_1 é um heterociclo aromático de 5 membros com 1 ou 2 átomos de nitrogênio e opcionalmente 1 ou 2 átomos de enxofre. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_1 é tiazolil, isotiazolil ou tiadiazolil. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_1 é tiazolil. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_1 é 1,2,4-tiadiazol-5-il.

[043] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_2 é independentemente em cada ocorrência -F ou -Cl.

[044] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que n é 1, 2, ou 3. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que n é 2.

[045] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que Z é -O-.

[046] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_3 é independentemente em cada ocorrência -H, -F, -Cl, ou -Br. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_3 é -H ou -Cl. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_3 é -Cl.

[047] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que m é 1, 2, ou 3. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que m é 1.

[048] Em certas modalidades, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que o Composto é

ácido 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico,

ácido 2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)picolinamido)acético,

ácido 5-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)picolinamido)pentanoico,

ácido 4-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)picolinamido)butanoico,

2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico, ácido

ácido (R)-2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico,

ácido 2-(6-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)picolinamido)acético,

ácido (S)-2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico,

ácido 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-ciano fenóxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico,

ácido 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenóxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico,

ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-

il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acético,
 ácido 3-((3-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)propil)amino)propanoico,
 ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acético,
 1-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)piperidina-4-carboxílico ácido,
 ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)propanoico,
 ácido 4-amino-1-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)piperidina-4-carboxílico,
 ácido 2-amino-4-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)butanoico,
 ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acético,
 ácido 1-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)piperidina-3-carboxílico,
 ácido 2-((3-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)fenil)propil)amino)acético,
 ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acético,
 ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)propanoico,
 ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2-ciano-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)propanoico,
 metil 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acetato,

ácido 3-((3-(2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)-5-fluorofenil)propil)amino)propanoico,
 3-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)propanamida,
 ácido 2-(N-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)acetamido)acético,
 ácido 2-(1-(3-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)propil)piperidin-4-il)acético,
 ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)propanoico,
 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)-N-metilacetamida,
 5-cloro-4-(4-cloro-2-(3-((2-(metil sulfonil)etil)amino)propil)fenóxi)-2-fluoro-N-(tiazol-4-il)benzeno sulfonamida,
 ácido 1-(3-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)propil)piperidina-4-carboxílico,
 5-cloro-4-(4-cloro-2-(4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi)-2-fluoro-N-(tiazol-4-il)benzeno sulfonamida,
 ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(etóxicarbonil)amino)acético,
 etil 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acetato, ou
 4-(2-(3-((1H-pirazol-4-il)amino)propil)-4-clorofenóxi)-5-cloro-2-fluoro-N-(tiazol-2-il)benzeno sulfonamida;
 ou um sal, ou uma forma estereoisomérica ou tautomérica farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[049] Em certas modalidades, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que o Composto é

ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)propanoico,
 5-cloro-4-(4-cloro-2-(3-((2-(metil sulfonil)etil)amino)propil)fenóxi)-2-fluoro-N-(tiazol-4-il)benzeno sulfonamida,
 4-(2-(3-((1H-pirazol-3-il)amino)propil)-4-clorofenóxi)-5-cloro-2-fluoro-N-(tiazol-4-il)benzeno sulfonamida,
 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)-N-metilacetamida,
 ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(metil)amino)acético,
 5-cloro-4-(4-cloro-2-(3-(6,7-di-hidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)propil)fenóxi)-2-fluoro-N-(tiazol-4-il)benzeno sulfonamida,
 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acetamida,
 isopentil 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acetato,
 isopropil 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acetato,
 metil 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(metil)amino)acetato,
 ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)((pentilóxi)carbonil)amino)acético,
 ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)acético,
 5-cloro-4-(4-cloro-2-(3-(5,6-di-hidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-

il)propil)fenóxi)-2-fluoro-N-(tiazol-4-il)benzeno sulfonamida,
 5-cloro-2-fluoro-4-(2-(4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi)-N-
 (tiazol-2-il)benzeno sulfonamida,
 5-cloro-4-(4-cloro-2-(4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi)-2-
 fluoro-N-(tiazol-2-il)benzeno sulfonamida,
 5-cloro-2-fluoro-4-(2-(4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi)-N-
 (tiazol-4-il)benzeno sulfonamida,
 5-cloro-4-(4-cloro-2-(3-((2-(metil sulfonil)etil)amino)propil)fenóxi)-2-fluoro-N-
 (tiazol-2-il)benzeno sulfonamida,
 2-((3-(2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-
 il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acetamida,
 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4- ácido
 il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)acético,
 ácido 2-(alil(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-
 il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acético,
 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-
 il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acetamida,
 ácido 2-(but-2-in-1-il(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-
 il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acético,
 ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-
 il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(propil)amino)acético,
 ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-
 il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)propanoico,
 ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-2-
 il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)acético,
 etil 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-
 il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(metil)amino)acetato, ou

2-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acetamido;

ou um sal, ou uma forma estereoisomérica ou tautomérica farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[050] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que o Composto é

ácido 2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)picolinamido)acético,

ácido 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico,

ácido 2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico, ou

ácido 3-((3-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)propil)amino)propanoico;

ou um sal, ou uma forma estereoisomérica ou tautomérica farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[051] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que o Composto é

2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acetamida,

ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)((pentilóxi)carbonil)amino)acético, ou

ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)acético;

ou um sal, ou uma forma estereoisomérica ou tautomérica farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[052] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que o Composto é

ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)propanoico,

2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acetamida,

ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)acético,

ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)acético,

2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acetamida,

ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(propil)amino)acético,

ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)acético, ou

2-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acetamida;

ou um sal, ou uma forma estereoisomérica ou tautomérica farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[053] São fornecidos na presente invenção métodos para o tratamento de dor neuropática, compreendendo a administração a um sujeito com necessidade do mesmo de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um Composto de Fórmula (I) ou Fórmula (I'), ou um sal, solvato ou forma tautomérica farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[054] São fornecidos na presente invenção métodos para o tratamento da dor que compreendem o uso de um Composto de Fórmula (I) ou

Fórmula (I'), como um inibidor dos canais de sódio dependentes de voltagem. Em uma modalidade particular, os métodos são aqueles, em que a dor neuropática é, nociceptiva ou dor inflamatória. Em uma modalidade particular, os métodos são aqueles, em que o canal de sódio dependente de voltagem é NaV1.7.

[055] São aqui fornecidas composições farmacêuticas que compreendem um Composto de Fórmula (I) ou Fórmula (I') e um carreador farmacêuticamente aceitável. Em uma modalidade particular, as composições farmacêuticas são aquelas, em que a composição é adequada para administração tópica, oral, subcutânea ou intravenosa.

[056] São fornecidos na presente invenção métodos para a prevenção ou tratamento da dor em um sujeito, em que o método compreende a administração ao sujeito com necessidade de tal prevenção ou tratamento de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um Composto de Fórmula (I) ou Fórmula (I'). Em uma modalidade particular, os métodos são aqueles, em que a quantidade terapeuticamente eficaz é eficaz para aliviar a dor em um sujeito, em que o Composto de Fórmula (I) ou Fórmula (I') mostra uma redução na resposta à dor no Ensaio de Formalina (em fase 1 ou fase 2, ou ambos) (ver seção 5.1.2), a uma dose entre 0,1 mg/kg e 1000 mg/kg, em uma dose entre 0,5 mg/kg e 100 mg/kg, em uma dose entre 1 mg/kg a 50 mg/kg, ou a uma dose de 5 mg/kg. Em certas modalidades, um Composto de Fórmula (I) ou Fórmula (I') a seguir apresentado mostra uma redução na resposta à dor no Ensaio de Formalina (na fase 1 ou fase 2, ou ambos) em pelo menos 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, ou 100%, ou em faixas entre qualquer uma das porcentagens recitadas (por exemplo, 10-20%, 10-30%, 10-40%, 20-30%, ou 20-40%) em relação a um controle de veículo. Em uma modalidade particular, os métodos são aqueles, em que a dor é dor nociceptiva, tal como a que resulta de

um trauma físico (por exemplo, um corte ou contusão da pele, incluindo a dor de cirurgia ou de dentes; ou uma queimadura por produto químico ou térmica), osteoartrite, artrite reumatóide ou tendinite; dor miofascial; dor neuropática, tal como a associada com acidente vascular cerebral, neuropatia diabética, neuropatia luética, neuralgia pós-herpética, neuralgia trigeminal, fibromialgia, neuropatia dolorosa ou iatrogenicamente induzida por fármacos; ou dor mista (por exemplo, dor com ambos os componentes nociceptivo e neuropático); dor visceral; dor de cabeça (por exemplo, dor de enxaqueca); síndrome de dor regional complexa ("CRPS"); CRPS tipo I; CRPS tipo II; distrofia simpática reflexa ("RSD"); distrofia neurovascular reflexa; distrofia reflexa; síndrome de dor simpaticamente mantida; causalgia; Atrofia de Sudeck do osso; algoneurodistrofia; síndrome da mão no ombro; distrofia pós-traumática; disfunção autonômica; dor autoimune relacionada; dor relacionada com a inflamação; dor relacionada com câncer; dor do membro fantasma; síndrome da fadiga crônica; dor pós-operatória; dor de lesão da medula espinhal; dor central pós-acidente vascular cerebral; radiculopatia; sensibilidade à temperatura, toque leve ou mudança de cor para a pele (alodinia); dor de condições hipertérmicas ou hipotérmicas; e outros estados dolorosos (por exemplo, neuropatia diabética, neuropatia luética, neuralgia pós-herpética, neuralgia trigeminal); dor crônica; dor aguda; dor de neuromas, dor ou coceira associada com canalopatias tais como neuralgia de pequenas fibras, eritromelalgia hereditária ("IEM"), ou Raynodes; ou coceira a partir de várias origens, tais como prurido alérgico.

[057] São fornecidos na presente invenção métodos de modulação da atividade de um canal de sódio dependente de voltagem, em que o método compreende colocar em contato uma célula que expressa o canal de sódio dependente de voltagem com um Composto de Fórmula (I) ou Fórmula (I'). Em

uma modalidade particular, os métodos são aqueles, em que o canal de sódio dependente de voltagem é NaV1.7. Em uma modalidade particular, os métodos são aqueles em que o método resulta da inibição dos canais de sódio dependentes de voltagem.

[058] São fornecidos na presente invenção métodos para o tratamento ou prevenção de pré-diabetes, compreendendo a administração a um sujeito com necessidade do mesmo de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um Composto de Fórmula (I) ou Fórmula (I'), ou um sal, solvato ou forma tautomérica farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[059] São fornecidos na presente invenção métodos para o tratamento ou prevenção da diabetes, compreendendo a administração a um sujeito com necessidade do mesmo de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um Composto de Fórmula (I) ou Fórmula (I'), ou um sal, solvato ou forma tautomérica farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[060] Além disso, são fornecidos na presente invenção métodos para a redução de glicose no sangue ou no plasma, em um sujeito com necessidade do mesmo, compreendendo a administração ao sujeito de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um Composto de Fórmula (I) ou Fórmula (I'), ou um sal, solvato ou forma tautomérica farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[061] Além disso, são fornecidos na presente invenção métodos para a redução de hemoglobina glicada no sangue ou no plasma em um sujeito com necessidade do mesmo, compreendendo a administração ao sujeito de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um Composto de Fórmula (I) ou Fórmula (I'), ou um sal, solvato ou forma tautomérica farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[062] Em uma modalidade, o sujeito tem pré-diabetes.

[063] Em uma outra modalidade, o sujeito tem diabetes. Em certas modalidades, a diabetes é diabetes gestacional, diabetes tipo-1, diabetes tipo-2, ou diabetes autoimune latente de adulto.

4 DESCRIÇÃO DETALHADA

4.1 Definições

[064] Um "Composto" ou "Compostos", como usado na presente invenção, compreende um Composto de Fórmula (I), um Composto de Fórmula (I'), um Composto de Fórmula (Ia), um Composto de Fórmula (I'a), um Composto de Fórmula (Ib), um Composto de Fórmula (Ic), um Composto de Fórmula (Id), um Composto listado na Tabela 1, um Composto listado na Tabela 2, ou um Composto listado na Tabela 3.

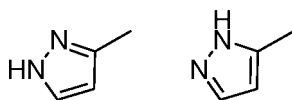
[065] Um "sal(is) farmaceuticamente aceitável(is)" refere-se a um sal preparado a partir de um ácido ou base não tóxica farmaceuticamente aceitável incluindo um ácido e uma base inorgânica, e um ácido e uma base orgânica. Os sais de adição de base farmaceuticamente aceitáveis adequados dos Compostos incluem, mas não se limitam a, sais metálicos feitos a partir de alumínio, cálcio, lítio, magnésio, potássio, sódio e zinco ou sais orgânicos feitos a partir de lisina, N,N'-dibenzil etilenodiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina (N-metilglucamina) e procaína. Os ácidos não tóxicos, adequados incluem, mas não se limitam a, ácidos inorgânicos e orgânicos, tais como acético, algínico, antranílico, benzenossulfônico, benzoico, canforsulfônico, cítrico, etenossulfônico, fórmico, fumárico, furóico, galacturônico, glucônico, glucurônico, glutâmico, glicólico, bromídrico, clorídrico, isetiônico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanossulfônico, mícico, nítrico, pamóico pantotênico, fenilacético, fosfórico, propiônico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, ácido tartárico, e ácido p-toluenossulfônico. Os ácidos não tóxicos específicos incluem os ácidos clorídrico,

bromídrico, fosfórico, sulfúrico e metanossulfônico. Outros são bem conhecidos na técnica, ver, por exemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18° eds., Mack Publishing, Easton PA (1990) ou *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19° eds., Mack Publishing, Easton PA (1995).

[066] Um "estereoisômero" ou "forma estereoisomérica" refere-se a um estereoisômero de um Composto que é substancialmente isento de outros estereoisômeros desse Composto. Por exemplo, um Composto estereoisomericamente puro tendo um centro quiral estará substancialmente livre do enantiômero oposto do Composto. Um Composto estereoisomericamente puro tendo dois centros quirais estará substancialmente livre de outros diastereômeros do Composto. Um Composto típico estereoisomericamente puro compreende mais do que cerca de 80% em peso de um estereoisômero do Composto e menos do que cerca de 20% em peso de outros estereoisômeros do Composto, mais do que cerca de 90% em peso de um estereoisômero do Composto e menos do que cerca de 10% em peso dos outros estereoisômeros do Composto, mais do que cerca de 95% em peso de um estereoisômero do Composto e menos do que cerca de 5% em peso dos outros estereoisômeros do Composto, ou mais do que cerca de 97% em peso de um estereoisômero do Composto e menos do que cerca de 3% em peso dos outros estereoisômeros do Composto. Os Compostos podem ter centros quirais e podem ocorrer como racematos, enantiômeros ou diastereômeros individuais e misturas dos mesmos. Todas estas formas isoméricas estão incluídas dentro das modalidades aqui descritas, incluindo as misturas das mesmas. O uso de formas estereoisomericamente puras de tais Compostos, bem como o uso de misturas destas formas, são englobados pelas modalidades aqui divulgadas. Por exemplo, as misturas que compreendem quantidades iguais ou desiguais dos enantiômeros de um Composto particular podem ser usadas nos métodos e

composições aqui divulgados. Estes isômeros podem ser sintetizados assimetricamente ou resolvidos usando técnicas convencionais, tais como colunas quirais ou agentes de resolução quirais. Ver, por exemplo, Jacques, J., *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw Hill, NY, 1962); e Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

[067] "Tautômeros" refere-se a formas isoméricas de um Composto que estão em equilíbrio umas com as outras. As concentrações das formas isoméricas dependerão do ambiente que o Composto é encontrado e podem ser diferentes, dependendo, por exemplo, se o Composto é um sólido ou está em uma solução orgânica ou aquosa. Por exemplo, em solução aquosa, os pirazóis podem apresentar as seguintes formas isoméricas, as quais são referidas como tautômeras umas das outras:



[068] Tal como é prontamente entendido por um versado na técnica, uma ampla variedade de grupos funcionais e outras estruturas podem exibir tautomerismo e todos os tautômeros dos Compostos fornecidos na presente invenção estão dentro do escopo da presente divulgação.

[069] Um grupo "aril" é um grupo carboxílico aromático de 6 a 14 átomos de carbono tendo um único anel (por exemplo, fenil) ou múltiplos anéis condensados (por exemplo, naftil ou antril). Em algumas modalidades, os grupos aril contêm 6-14 carbonos, e em outras de 6 a 12 ou mesmo de 6 a 10 átomos de carbono nas porções de anel dos grupos. Arilas particulares incluem, mas não se limitam a, fenil, naftil e semelhantes.

[070] Um grupo “heteroaril” é um sistema de anel aril tendo um a quatro heteroátomos como átomos do anel um sistema de anel heteroaromático, em que o restante dos átomos são átomos de carbono. Em algumas modalidades, os grupos heteroarila contêm 5 a 6 átomos do anel, e em outras de 6 a 9 ou mesmo de 6 a 10 átomos nas porções de anel dos grupos. Os heteroátomos adequados incluem oxigênio, enxofre e nitrogênio. Em certas modalidades, o sistema de anel heteroaril é monocíclico ou bicíclico. Exemplos incluem, mas não se limitam a, grupos tais como pirrolil, pirazolil, imidazolil, triazolil, tetrazolil, oxazolil, isoxazolil, tiazolil, isotiazolil, tiadiazolil (por exemplo, 1,2,4-tiadiazolil), pirrolil, piridil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, tiofenil, benzotiofenil, furanil, benzofuranil, indolil, azaindolil (por exemplo, pirrolopiridil ou 1H-pirrolo[2,3-b]piridil), indazolil, benzimidazolil (por exemplo, 1H-benzo[d]imidazolil), imidazopiridil, pirazolopiridil, triazolopiridil, benzotriazolil, benzoxazolil, benzotiazolil, benzotiadiazolil, isoxazolopiridil, tianaftalenil, purinil, xantinil, adeninil, guaninil, quinolinil, isoquinolinil, tetra-hidroquinolinil, quinoxalinil, e quinazolinil groups.

[071] Um “heterociclo aromático ou parcialmente insaturado” é um sistema de anel aromático ou parcialmente insaturado tendo um a quatro heteroátomos como átomos do anel um sistema de anel heteroaromático, em que o restante dos átomos são átomos de carbono. Se o “heterociclo aromático ou parcialmente insaturado” é um heterociclo aromático, então, o heterociclo aromático é um “heteroaril” como definido acima. Em uma modalidade, o heterociclo aromático ou parcialmente insaturado é um heterociclo de 5 ou 6 membros parcialmente insaturado ou aromático. Exemplos de heterociclos parcialmente insaturados incluem, mas não se limitam a, grupos tais como grupos 2,5-di-hidro-1H-pirrolil, 2,5-di-hidrofuranil, 2,5-di-hidrotiofenil, 4,5-di-

hidro-oxazolil, 4,5-di-hidrotiazolil, 4,5-di-hidro-1H-imidazolil, 4,5-di-hidro-1H-1,2,3-triazolil, 1,2,5,6-tetra-hidropiridinil, e 1,4,5,6-tetra-hidropirimidinil.

[072] Um grupo “heterocicloalquil” é um cicloalquil não aromático em que um a quatro átomos de carbono do anel são independentemente substituídos com um heteroátomo do grupo que consiste em O, S e N. Exemplos de um grupo heterocicloalquil incluem, mas não se limitam a, morfolinil, pirrolidinil, piperazinil, (1,4)-dioxanil, e (1,3)-dioxolanil. Heterocicloalquilas podem também ser ligadas a qualquer átomo do anel (*isto é*, em qualquer átomo de carbono ou heteroátomo do anel heterocíclico). Em uma modalidade, o heterocicloalquil é um heterocicloalquil de 5 ou 6 membros ou 4 a 8 membros.

[073] Um grupo “alquil” é um hidrocarboneto não cíclico ramificado ou de cadeia linear saturada tendo, por exemplo, de 1 a 12 átomos de carbono, 1 a 9 átomos de carbono, 1 a 6 átomos de carbono, 1 a 4 átomos de carbono, ou 2 a 6 átomos de carbono. Grupos alquil representativos incluem -metil, -etil, -*n*-propil, -*n*-butil, -*n*-pentil e -*n*-hexil; os alquil ramificados incluem -isopropil, -*sec*-butil, -*iso*-butil, -*terc*-butil, -*iso*-pentil, 2-metilpentil, 3-metilpentil, 4-metilpentil, 2,3-dimetilbutil e semelhantes.

[074] Um grupon “alquenil” é um hidrocarboneto não cíclico ramificado ou de cadeia linear parcialmente insaturada tendo, por exemplo, de 3 a 6 átomos de carbono, 3 a 4 átomos de carbono, ou 3 átomos de carbono. Grupos alquenil representativos incluem alil, propenil e semelhantes.

[075] Um grupo “alquinil” é um hidrocarboneto não cíclico ramificado ou de cadeia linear parcialmente insaturada tendo, por exemplo, de 3 a 6 átomos de carbono, 4 a 6 átomos de carbono, ou 3 átomos de carbono. Grupos alquinil representativos incluem propinil, butinil e semelhantes.

[076] Um grupo “cicloalquil” é um grupo alquil cíclico saturado de 3 a 12 átomos de carbono tendo um anel cíclico único ou múltiplos anéis

condensados ou em ponte. Em algumas modalidades, o grupo cicloalquil tem de 4 a 12 membros do anel, enquanto em outras modalidades o número de átomos de carbono do anel varia, por exemplo, de 3 a 5, 3 a 6, ou 3 a 7. Tais grupos cicloalquil incluem, a título de exemplo, estruturas de anel único tais como ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, ciclo-heptil, ciclo-octil, e semelhantes, ou estruturas de múltiplos anéis ou em ponte tais como adamantil e semelhantes.

[077] Um "sujeito com necessidade do mesmo" refere-se a um mamífero (por exemplo, humano, cão, cavalo ou gato) com necessidade de tratamento com qualquer método aqui fornecido. Em uma modalidade o sujeito é um paciente.

[078] Um "adulto" refere-se a um ser humano com idade superior a 30.

4.2 Breve Descrição dos Desenhos

[079] A **Figura 1** mostra a alteração na ingestão de alimentos medida no modelo induzido por estreptozotocina de rato para diabetes. A alteração a na ingestão de alimentos é mostrada por um grupo de veículo diabético, um grupo de tratamento com Composto de teste diabético e um grupo de simulação. O grupo de tratamento com Composto de teste diabético recebeu uma dose de 60mg/kg/dia do Composto 49 durante 9 dias. O início e o fim do período de tratamento é marcado por uma linha pontilhada.

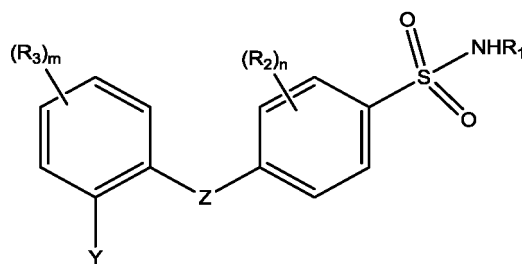
[080] A **Figura 2** mostra a alteração no nível de glicose medido no modelo induzido por estreptozotocina de rato para diabetes. A alteração nos níveis de glicose é mostrada para um grupo de veículo diabético, um grupo de tratamento com Composto de teste diabético e um grupo de simulação. O grupo de tratamento com Composto de teste diabético recebeu uma dose

60mg/kg/dia do Composto 49 durante 9 dias. O início e o fim do período de tratamento é marcado por uma linha pontilhada.

[081] A **Figura 3** mostra a alteração da ingestão de água medida no modelo induzido por estreptozotocina de rato para diabetes. A alteração no consumo de água é mostrada para um grupo de veículo diabético, um grupo de tratamento com Composto de teste diabético e um grupo de simulação. O grupo de tratamento com Composto de teste diabético recebeu uma dose de 60mg/kg/dia do Composto 49 durante 9 dias. O início e o fim do período de tratamento é marcado por uma linha pontilhada.

4.3 Compostos

[082] São fornecidos Compostos de Fórmula (I),



Fórmula (I)

ou um sal, ou uma forma estereoisomérica ou tautomérica farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

Z é -O- ou -S-;

Y é $-X-C(=O)NR_4R_5$, $-(CH_2)_3-NR_9R_{10}$, ou 4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5- α]pirimidina-(2-il ou 3-il);

X é (C_6-C_{10}) aril ou heteroaril de 5 ou 6 membros;

R_1 é um heterociclo de 5 ou 6 membros parcialmente insaturado ou aromático;

R_2 é independentemente em cada ocorrência -F, -Cl, -Br, -CH₃ ou -CN;

R_3 é independentemente em cada ocorrência -H, -F, -Cl, -Br, -CF₃, -OCF₃, -CN, (C_1-C_{12}) alquil, ou (C_1-C_{12}) alcóxi;

R_4 e R_5 são, cada um, independentemente H, (C_1-C_9) alquil, (C_4-C_{12}) cicloalquil, ou R_4 e R_5 em conjunto formam um anel heterocicloalquil de 5 a 7 membros; com a condição de que:

R_4 e R_5 não são ambos H; e

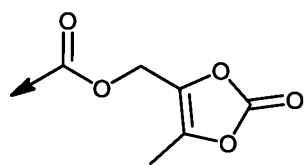
pelo menos um de R_4 e R_5 independentemente ou referido anel heterocicloalquil formado por R_4 e R_5 em conjunto é substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CN$, $-OH$, $-CONR_7R_8$, e $-NR_7R_8$; em que:

R_6 é (C_1-C_{12}) alquil;

R_7 e R_8 são, cada um, independentemente H, (C_1-C_{12}) alquil, ou R_7 e R_8 em conjunto formam um anel heterocicloalquil de 4 a 7 membros;

R_9 é (C_1-C_6) alquil, (C_3-C_8) cicloalquil, pirazolil ou piridinil; em que R_9 é opcionalmente substituído, ainda, com 1 ou 2 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em $-COOH$, $-COOR_{11}$, $-CONR_{11}R_{12}$, $-SO_2R_{11}$, $-SO_2NR_{11}R_{12}$, $-OH$, $-CN$, $-OR_{11}$, e $-NR_{11}R_{12}$; em que R_{11} e R_{12} podem formar um anel heterocicloalquil de 6 membros

R_{10} é R_{11} , $-COR_{11}$, $-COOR_{11}$, $-SO_2R_{11}$, 5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il,



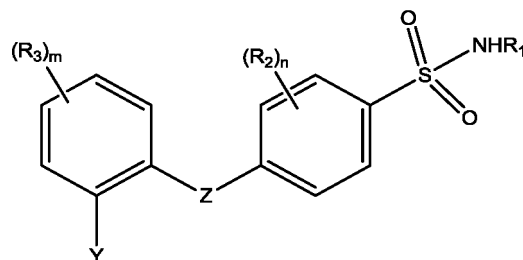
, $-COO-CH(CH_3)OCOCH(CH_3)_2$; ou R_9 e R_{10} em conjunto

formam a piperazinona ou um anel heterocicloalquil de 4 a 8 membros, em que referido anel heterocicloalquil é substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em $-COOH$, $-COOR_{11}$, $-CH_2-COOR_{11}$, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, e (C_1-C_8) alcóxi;

R_{11} e R_{12} são independentemente H ou (C_1-C_6) alquil, opcionalmente substituídos com anel heterocicloalquil de 4 a 8 membros; e

m e n são, cada um, independentemente 1, 2, 3, ou 4.

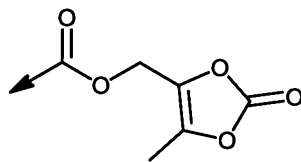
[083] Em certas modalidades, os Compostos de Fórmula (I')



Fórmula (I')

são aqueles em que

R₁₀ é R₁₁, (C₃-C₆)alquinil, (C₃-C₆)alquenil, -COR₁₁, -COOR₁₁, -SO₂R₁₁,



5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il,

, -COO-CH(CH₃)OCOCH(CH₃)₂;

ou R₉ e R₁₀ em conjunto formam a piperazinona ou um anel heterocicloalquil de 4 a 8 membros, em que referido anel heterocicloalquil é substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em -COOH, -COOR₁₁, -CH₂-COOR₁₁, -OH, -NH₂, -CN, e (C₁-C₈)alcóxi; ou R₉ e R₁₀ em conjunto formam um anel heterocicloalquil de 4 a 8 membros não substituído, em que referido anel heterocicloalquil é fundido com um heteroaril de 5 membros; e

em que todos os substituintes são como definidos no parágrafo 0 acima.

[084] Em certas modalidades, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que Y é -(CH₂)₃-NR₉R₁₀.

[085] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R₁ é um heterociclo aromático de 5 ou 6 membros, com um 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em N, O, e S.

[086] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R₁ é piridil ou pirimidinil.

[087] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R₁ é um heterociclo aromático de 5 membros com 1 ou 2 átomos de nitrogênio e opcionalmente 1 ou 2 átomos de enxofre. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R₁ é tiazolil, isotiazolil ou tiadiazolil. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R₁ é tiazolil. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R₁ é 1,2,4-tiadiazol-5-il. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R₁ é tiadiazol-4-il.

[088] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R₂ é independentemente em cada ocorrência -F ou -Cl.

[089] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que n é 1, 2, ou 3. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que n é 2.

[090] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que Z é -O-.

[091] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R₃ é independentemente em cada ocorrência -H, -F, -Cl, ou -Br. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R₃ é -H ou -Cl. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R₃ é -Cl.

[092] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que m é 1, 2, ou 3. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que m é 1.

[093] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_9 é (C_1-C_6) alquil; em que R_9 é opcionalmente substituído, ainda, com 1 ou 2 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em $-COOH$, $-COOMe$, $-CONH_2$, e $-NH_2$. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_9 é metil ou etil. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_9 é substituído, ainda, com $-COOH$.

[094] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_{10} é H e R_9 é (C_1-C_6) alquil; em que R_9 é substituído, ainda, com $-CONR_{11}R_{12}$, e em que R_{11} e R_{12} são independentemente H ou (C_1-C_6) alquil. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_9 é substituído, ainda, com $-CONH_2$. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_9 é metil e em que R_9 é substituído, ainda, com $-CONH_2$.

[095] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_{10} é $-H$, $-COMe$, $-COOEt$. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_{10} é $-H$ ou $-COMe$. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_{10} é $-H$.

[096] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_9 e R_{10} em conjunto formam um anel heterocicloalquil de 4 a 8 membros, em que referido anel heterocicloalquil é substituído com 1 ou 2 grupos selecionados a partir do grupo que consiste

em -COOH, -COOMe, -COOEt, -CH₂-COOH, e -NH₂. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) são aqueles em que R₉ e R₁₀ em conjunto formam um anel heterocicloalquil de 4 a 8 membros, em que referido anel heterocicloalquil é substituído com 1 ou 2 grupos selecionados a partir do grupo que consiste em -COOH, -CH₂-COOH, e -NH₂.

[097] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R₉ e R₁₀ em conjunto formam uma piperidina substituída com 1 ou 2 grupos selecionados a partir do grupo que consiste em -COOH, -COOMe, -COOEt, -CH₂-COOH, -CH₂-COOMe, -CH₂-COOEt, e -NH₂. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R₉ e R₁₀ em conjunto formam uma piperidina substituída com 1 ou 2 grupos selecionados a partir do grupo que consiste em -COOH, -CH₂-COOH, e -NH₂.

[098] Em certas modalidades, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que Y é -X-C(=O)NR₄R₅.

[099] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R₁ é um heterociclo aromático de 5 ou 6 membros, com um 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em N, O, e S.

[100] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R₁ é piridil ou pirimidinil.

[101] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R₁ é um heterociclo aromático de 5 membros com 1 ou 2 átomos de nitrogênio e opcionalmente 1 ou 2 átomos de enxofre. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R₁ é tiazolil, isotiazolil ou tiadiazolil. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R₁ é

tiazolil. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_1 é 1,2,4-tiadiazol-5-il.

[102] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_2 é independentemente em cada ocorrência -F ou -Cl.

[103] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que n é 1, 2, ou 3. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que n é 2.

[104] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que Z é -O-.

[105] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_3 é independentemente em cada ocorrência -H, -F, -Cl, ou -Br. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_3 é -H ou -Cl. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_3 é -Cl.

[106] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que m é 1, 2, ou 3. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que m é 1.

[107] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que X é heteroaril de 5 ou 6 membros. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que X é piridil ou pirimidinil. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que X é piridil.

[108] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_4 é H e R_5 é (C₁-C₉)alquil.

[109] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R₅ é metil ou etil, substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em -CO₂H, -CO₂R₆, e -CONR₇R₈.

[110] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R₆ é (C₁-C₆)alquil.

[111] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R₅ é metil ou etil, substituído com -CO₂H.

[112] Em certas modalidades, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que Y é 4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-*a*]pirimidina-(2-il ou 3-il). Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que Y é 4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-il.

[113] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R₁ é um heterociclo aromático de 5 ou 6 membros, com um 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em N, O, e S.

[114] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R₁ é piridil ou pirimidinil.

[115] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R₁ é um heterociclo aromático de 5 membros com 1 ou 2 átomos de nitrogênio e opcionalmente 1 ou 2 átomos de enxofre. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R₁ é tiazolil, isotiazolil ou tiadiazolil. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R₁ é tiazolil. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R₁ é 1,2,4-tiadiazol-5-il.

[116] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_2 é independentemente em cada ocorrência -F ou -Cl.

[117] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que n é 1, 2, ou 3. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que n é 2.

[118] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que Z é -O-.

[119] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_3 é independentemente em cada ocorrência -H, -F, -Cl, ou -Br. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_3 é -H ou -Cl. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que R_3 é -Cl.

[120] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que m é 1, 2, ou 3. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que m é 1.

[121] Em certas modalidades, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que o Composto é selecionado a partir do grupo que consiste em Compostos na

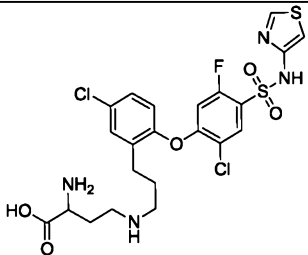
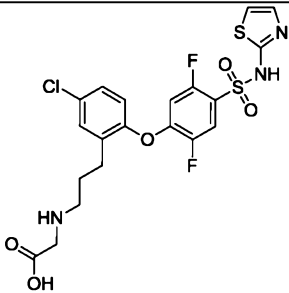
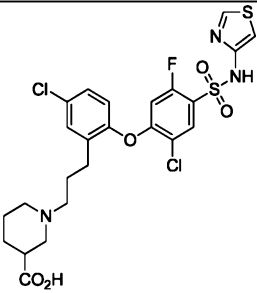
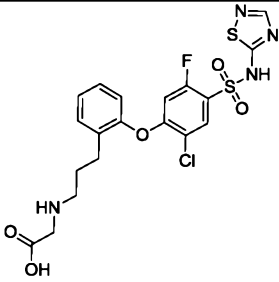
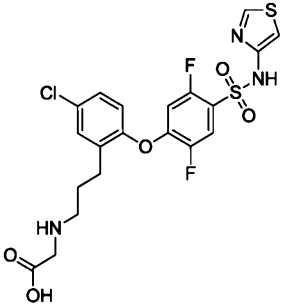
[122] Tabela 1 ou um sal, ou uma forma estereoisomérica ou tautomérica farmacologicamente aceitável do mesmo.

[123] **Tabela 1**

Composto	Estrutura do Composto	Nome químico*
1		ácido 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico
2		ácido 2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)picolinamido)acético
3		ácido 5-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)picolinamido)pentanoico
4		ácido 4-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)picolinamido)butanoico
5		ácido 2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico

Composto	Estrutura do Composto	Nome químico*
6		ácido (R)-2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico
7		ácido 2-(6-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)picolinamido)acético
8		ácido (S)-2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico
9		ácido 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-ciano fenóxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico
10		ácido 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2,5-difluorofenóxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico

Composto	Estrutura do Composto	Nome químico*
11		2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(thiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acético ácido
12		ácido 3-((3-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)propil)amino)propanoico
13		ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(thiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acético
14		ácido 1-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(thiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)piperidina-4-carboxílico
15		ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(thiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)propanoico
16		ácido 4-amino-1-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(thiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)piperidina-4-carboxílico

Composto	Estrutura do Composto	Nome químico*
17		ácido 2-amino-4-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)butanoico
18		ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acético
19		ácido 1-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)piperidina-3-carboxílico
20		ácido 2-((3-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)fenil)propil)amino)acético
21		ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acético

Composto	Estrutura do Composto	Nome químico*
22		ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(thiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)propanoico
23		ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2-ciano-4-(N-(thiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)propanoico
24		metil 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(thiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acetato
25		ácido 3-((3-(2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(thiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)-5-fluorofenil)propil)amino)propanoico
26		3-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(thiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)propanamida

Composto	Estrutura do Composto	Nome químico*
27		ácido 2-(N-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)acetamido)acético
28		ácido 2-(1-(3-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)propil)piperidin-4-il)acético
29		ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)propanoico
30		2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)-N-metilacetamida
31		5-cloro-4-(4-cloro-2-(3-((2-(metil sulfonil)etil)amino)propil)fenóxi)-2-fluoro-N-(tiazol-4-il)benzeno sulfonamida

Composto	Estrutura do Composto	Nome químico*
32		ácido 1-(3-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)propil)piperidina-4-carboxílico
33		5-cloro-4-(4-cloro-2-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi)-2-fluoro-N-(tiazol-4-il)benzeno sulfonamida

* Nomes Químicos gerados automaticamente com ChemDraw Ultra, versão 12.0.

[124] Em uma certa modalidade, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (II) são aqueles em que o Composto é selecionado a partir do grupo que consiste em Compostos na Tabela 2 ou um sal, ou uma forma estereoisomérica ou tautomérica farmacologicamente aceitável dos mesmos.

[125] **Tabela 2**

Composto profético	Estrutura do Composto	Nome químico*
36		etil 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(metilamino)acetato
37		ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilamino)acético
38		ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)((1-(isobutirilóxi)etóxi)carbonil)amino)acético

Composto profético	Estrutura do Composto	Nome químico*
39		ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metóxi)carbonil)amino)acético
40		5-cloro-4-(4-cloro-2-(3-(3-oxopiperazin-1-il)propil)fenóxi)-2-fluoro-N-(tiazol-2-il)benzeno sulfonamida
41		5-cloro-4-(4-cloro-2-(3-((3-morfolino-3-oxopropil)amino)propil)fenóxi)-2-fluoro-N-(tiazol-2-il)benzeno sulfonamida

* Nomes químicos gerados automaticamente com ChemDraw Ultra, versão 12.0.

[126] Em uma certa modalidade, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I) são aqueles em que o Composto é selecionado a partir do grupo que consiste em Compostos na Tabela 3, ou um sal, ou uma forma estereoisomérica ou tautomérica farmacologicamente aceitável dos mesmos.

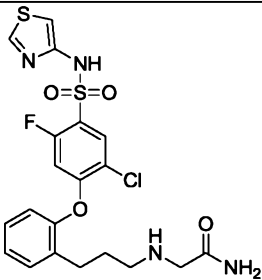
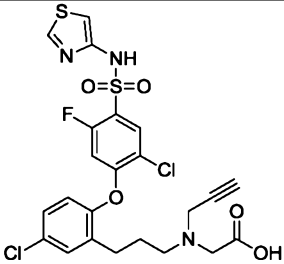
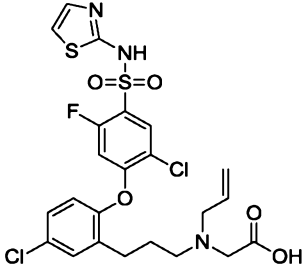
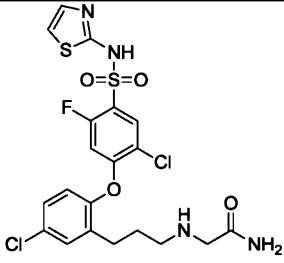
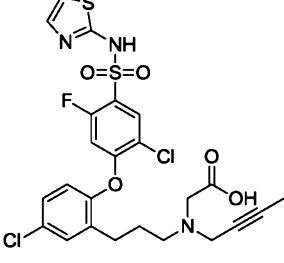
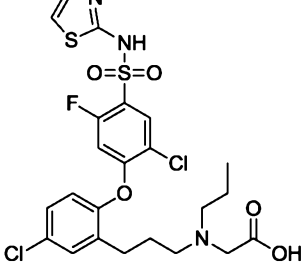
[127] **Tabela 3**

Composto	Estrutura do Composto	Nome químico*
34		ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(etóxicarbonil)amino)acético
35		etil 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acetato

Composto	Estrutura do Composto	Nome químico*
42		4-(2-(3-((1H-pirazol-4-il)amino)propil)-4-clorofenóxi)-5-cloro-2-fluoro-N-(tiazol-2-il)benzeno sulfonamida
43		ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)propianoico
44		5-cloro-4-(4-cloro-2-(3-((2-(metil sulfonil)etil)amino)propil)fenóxi)-2-fluoro-N-(tiazol-4-il)benzeno sulfonamida
45		4-(2-(3-((1H-pirazol-3-il)amino)propil)-4-clorofenóxi)-5-cloro-2-fluoro-N-(tiazol-4-il)benzeno sulfonamida
46		2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)-N-metilacetamida
47		ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(metil)amino)acético

Composto	Estrutura do Composto	Nome químico*
48		5-cloro-4-(4-cloro-2-(3-(6,7-di-hidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)propil)fenóxi)-2-fluoro-N-(tiazol-4-il)benzeno sulfonamida
49		2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)ac etamida
50		isopentil 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)ac etato
51		isopropil 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)ac etato
52		metil 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(metil)am ino)acetato
53		ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)((pentilóx i)carbonil)amino)acético

Composto	Estrutura do Composto	Nome químico*
54		ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)acético
55		5-cloro-4-(4-cloro-2-(3-(5,6-di-hidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)propil)fenóxi)-2-fluoro-N-(tiazol-4-il)benzeno sulfonamida
56		5-cloro-2-fluoro-4-(2-(4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi)-N-(tiazol-2-il)benzeno sulfonamida
57		5-cloro-4-(4-cloro-2-(4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi)-2-fluoro-N-(tiazol-2-il)benzeno sulfonamida
58		5-cloro-2-fluoro-4-(2-(4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi)-N-(tiazol-4-il)benzeno sulfonamida
59		5-cloro-4-(4-cloro-2-(3-((2-(metil sulfonil)etil)amino)propil)fenóxi)-2-fluoro-N-(tiazol-2-il)benzeno sulfonamida

Composto	Estrutura do Composto	Nome químico*
60		2-((3-(2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acetamida
61		ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)acético
62		ácido 2-(alil(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acético
63		2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acetamida
64		ácido 2-(but-2-in-1-il(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acético
65		ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(propil)amino)acético

Composto	Estrutura do Composto	Nome químico*
66		ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)propanoico
67		ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)acético
68		etil 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(metil)amino)acetato
69		2-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acetamida

* Nomes químicos gerados automaticamente com ChemDraw Ultra, versão 12.0.

[128] Para o propósito da presente divulgação, as Tabela 1, Tabela 2 e Tabela 3 servem para definir que uma estrutura particular é associada com um nome particular. Sempre que um nome particular é descrito na presente divulgação ou nas reivindicações, a estrutura química associada com aquele nome particular deverá ser a estrutura identificada na Tabela 1, Tabela 2 ou Tabela 3.

[129] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que o Composto é

ácido 2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)picolinamido)acético,

ácido 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico,

ácido 2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico, ou

ácido 3-(((3-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)propil)amino)propanoico;

ou um sal, ou uma forma estereoisomérica ou tautomérica farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[130] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que o Composto é

2-(((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acetamida,

ácido 2-(((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)((pentilóxi)carbonil)amino)acético, ou ácido 2-(((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)acético;

ou um sal, ou uma forma estereoisomérica ou tautomérica farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[131] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (I') são aqueles em que o Composto é

ácido 3-(((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)propanoico,

2-(((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acetamida, ácido 2-(((3-(5-cloro-2-(2-cloro-

5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)acético,

ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)acético,

2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acetamida,

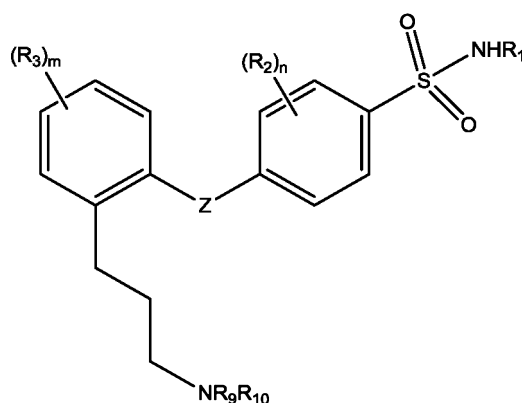
ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(propil)amino)acético,

ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)acético, ou

2-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acetamida;

ou um sal, ou uma forma estereoisomérica ou tautomérica farmacologicamente aceitável do mesmo.

[132] Compostos de Fórmula (Ia) adicionais são fornecidos,



Fórmula (Ia)

ou um sal, ou uma forma estereoisomérica ou tautomérica farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

Z é -O- ou -S-;

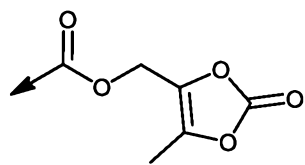
R₁ é um heterociclo de 5 ou 6 membros parcialmente insaturado ou aromático;

R_2 é independentemente em cada ocorrência -F, -Cl, -Br, -CH₃ ou -CN;

R_3 é independentemente em cada ocorrência -H, -F, -Cl, -Br, -CF₃, -OCF₃, -CN, (C₁-C₁₂)alquil, ou (C₁-C₁₂)alcóxi;

R_9 é (C₁-C₆)alquil, (C₃-C₈)cicloalquil, pirazolil ou piridinil; em que R_9 é opcionalmente substituído, ainda, com 1 ou 2 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em -COOH, -COOR₁₁, -CONR₁₁R₁₂, -SO₂R₁₁, -SO₂NR₁₁R₁₂, -OH, -CN, -OR₁₁, e -NR₁₁R₁₂; em que R_{11} e R_{12} podem formar um anel heterocicloalquil de 6 membros

R_{10} é R_{11} , -COR₁₁, -COOR₁₁, -SO₂R₁₁, 5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il,

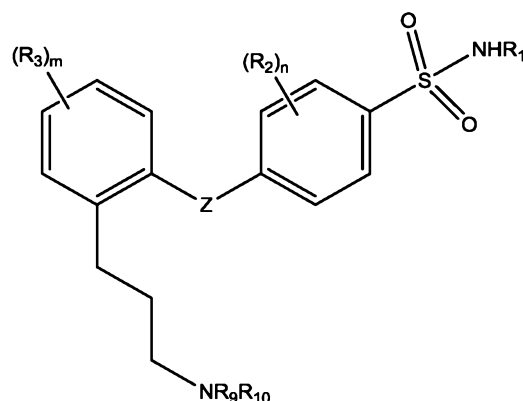


, -COO-CH(CH₃)OCOCH(CH₃)₂; ou R_9 e R_{10} em conjunto formam a piperazinona ou um anel heterocicloalquil de 4 a 8 membros, em que referido anel heterocicloalquil é substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em -COOH, -COOR₁₁, -CH₂-COOR₁₁, -OH, -NH₂, -CN, e (C₁-C₈)alcóxi;

R_{11} e R_{12} são independentemente H ou (C₁-C₆)alquil, opcionalmente substituídos com anel heterocicloalquil de 4 a 8 membros; e

m e n são, cada um, independentemente 1, 2, 3, ou 4.

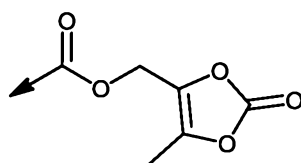
[133] Em certas modalidades, os Compostos de Fórmula (I'a)



Fórmula (I'a)

são aqueles em que

R_{10} é R_{11} , (C_3-C_6) alquinil, (C_3-C_6) alquenil, $-COR_{11}$, $-COOR_{11}$, $-SO_2R_{11}$,



5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il,

, $-COO-CH(CH_3)OCOCH(CH_3)_2$;

ou R_9 e R_{10} em conjunto formam a piperazinona ou um anel heterocicloalquil de 4 a 8 membros, em que referido anel heterocicloalquil é substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em $-COOH$, $-COOR_{11}$, $-CH_2-COOR_{11}$, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, e (C_1-C_8) alcóxi; ou R_9 e R_{10} em conjunto formam um anel heterocicloalquil de 4 a 8 membros não substituído, em que referido anel heterocicloalquil é fundido com um heteroaril de 5 membros; e

em que todos os substituintes são como definidos no parágrafo [132] acima.

[134] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ia) ou Fórmula (I'a) são aqueles em que R_1 é um heterociclo aromático de 5 ou 6 membros, com um 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em N, O, e S.

[135] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ia) ou Fórmula (I'a) são aqueles em que R_1 é piridil ou pirimidinil.

[136] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ia) ou Fórmula (I'a) são aqueles em que R_1 é um heterociclo aromático de 5 membros com 1 ou 2 átomos de nitrogênio e opcionalmente 1 ou 2 átomos de enxofre. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ia) ou Fórmula (I'a) são aqueles em que R_1 é tiazolil, isotiazolil ou tiadiazolil. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ia) ou Fórmula (I'a) são aqueles em que R_1 é tiazolil. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ia) ou Fórmula (I'a) são aqueles em que R_1 é 1,2,4-tiadiazol-5-il. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ia) ou Fórmula (I'a) são aqueles em que R_1 é tiadiazol-4-il.

[137] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ia) ou Fórmula (I'a) são aqueles em que R_2 é independentemente em cada ocorrência -F ou -Cl.

[138] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ia) ou Fórmula (I'a) são aqueles em que n é 1, 2, ou 3. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ia) ou Fórmula (I'a) são aqueles em que n é 2.

[139] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ia) ou Fórmula (I'a) são aqueles em que Z é -O-.

[140] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ia) ou Fórmula (I'a) são aqueles em que R_3 é independentemente em cada ocorrência -H, -F, -Cl, ou -Br. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ia) ou Fórmula (I'a) são aqueles em que R_3 é -H ou -Cl. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ia) ou Fórmula (I'a) são aqueles em que R_3 é -Cl.

[141] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ia) ou Fórmula (I'a) são aqueles em que m é 1, 2, ou 3. Em uma modalidade

particular, os Compostos de Fórmula (Ia) ou Fórmula (I'a) são aqueles em que m é 1.

[142] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ia) ou Fórmula (I'a) são aqueles em que R_9 é (C_1-C_6) alquil; em que R_9 é opcionalmente substituído, ainda, com 1 ou 2 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em $-COOH$, $-COOMe$, $-CONH_2$, e $-NH_2$. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ia) ou Fórmula (I'a) são aqueles em que R_9 é metil ou etil. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ia) ou Fórmula (I'a) são aqueles em que R_9 é substituído, ainda, com $-COOH$.

[143] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ia) ou Fórmula (I'a) são aqueles em que R_{10} é H e R_9 é (C_1-C_6) alquil; em que R_9 é substituído, ainda, com $-CONR_{11}R_{12}$, e em que R_{11} e R_{12} são independentemente H ou (C_1-C_6) alquil. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ia) ou Fórmula (I'a) são aqueles em que R_9 é substituído, ainda, com $-CONH_2$. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ia) ou Fórmula (I'a) são aqueles em que R_9 é metil e em que R_9 é substituído, ainda, com $-CONH_2$.

[144] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ia) ou Fórmula (I'a) são aqueles em que R_{10} é $-H$, $-COMe$, $-COOEt$. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ia) ou Fórmula (I'a) são aqueles em que R_{10} é $-H$ ou $-COMe$. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ia) ou Fórmula (I'a) são aqueles em que R_{10} é $-H$.

[145] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ia) ou Fórmula (I'a) são aqueles em que R_9 e R_{10} em conjunto formam um anel heterocicloalquil de 4 a 8 membros, em que referido anel heterocicloalquil é substituído com 1 ou 2 grupos selecionados a partir do grupo que consiste em $-COOH$, $-COOMe$, $-COOEt$, $-CH_2-COOH$, e $-NH_2$. Em uma modalidade

particular, os Compostos de Fórmula (I) são aqueles em que R₉ e R₁₀ em conjunto formam um anel heterocicloalquil de 4 a 8 membros, em que referido anel heterocicloalquil é substituído com 1 ou 2 grupos selecionados a partir do grupo que consiste em –COOH, –CH₂–COOH, e –NH₂.

[146] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ia) ou Fórmula (I'a) são aqueles em que R₉ e R₁₀ em conjunto formam uma piperidina substituída com 1 ou 2 grupos selecionados a partir do grupo que consiste em –COOH, –COOMe, –COOEt, –CH₂–COOH, –CH₂–COOMe, –CH₂–COOEt, e –NH₂. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ia) ou Fórmula (I'a) são aqueles em que R₉ e R₁₀ em conjunto formam uma piperidina substituída com 1 ou 2 grupos selecionados a partir do grupo que consiste em –COOH, –CH₂–COOH, e –NH₂.

[147] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ia) ou Fórmula (I'a) são selecionados a partir do grupo que consiste em

ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acético,

ácido 3-((3-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)propil)amino)propanoico,

ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acético,

ácido 1-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)piperidina-4-carboxílico,

ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)propanoico,

ácido 4-amino-1-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)piperidina-4-carboxílico,

ácido 2-amino-4-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-

il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)butanoico,
 ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acético,
 ácido 1-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)piperidina-3-carboxílico,
 ácido 2-((3-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)fenil)propil)amino)acético,
 ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acético,
 ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)propanoico,
 ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2-ciano-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)propanoico,
 metil 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acetato,
 ácido 3-((3-(2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)-5-fluorofenil)propil)amino)propanoico,
 3-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)propanamida,
 ácido 2-(N-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)acetamido)acético,
 ácido 2-(1-(3-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)propil)piperidin-4-il)acético,
 ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)propanoico,
 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)-N-metilacetamida,

5-cloro-4-(4-cloro-2-(3-((2-(metil sulfonil)etil)amino)propil)fenóxi)-2-fluoro-N-(tiazol-4-il)benzeno sulfonamida, ácido 1-(3-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)propil)piperidina-4-carboxílico, ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(etóxicarbonil)amino)acético, etil 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acetato, e 4-(2-(3-((1H-pirazol-4-il)amino)propil)-4-clorofenóxi)-5-cloro-2-fluoro-N-(tiazol-2-il)benzeno sulfonamida;

ou um sal, ou uma forma estereoisomérica ou tautomérica farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[148] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ia) ou Fórmula (I'a) são selecionados a partir do grupo que compreende

etil 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(metil)amino)acetato, ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil)amino)acético, ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)((1-(isobutirilóxi)etóxi)carbonil)amino)acético, ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metóxi)carbonil)amino)acético, 5-cloro-4-(4-cloro-2-(3-(3-oxopiperazin-1-il)propil)fenóxi)-2-fluoro-N-(tiazol-2-il)benzeno sulfonamida, e

5-cloro-4-(4-cloro-2-(3-((3-morfolino-3-oxopropil)amino)propil)fenóxi)-2-fluoro-N-(tiazol-2-il)benzeno sulfonamida;

ou um sal, ou uma forma estereoisomérica ou tautomérica farmaceuticamente aceitável do mesmo.

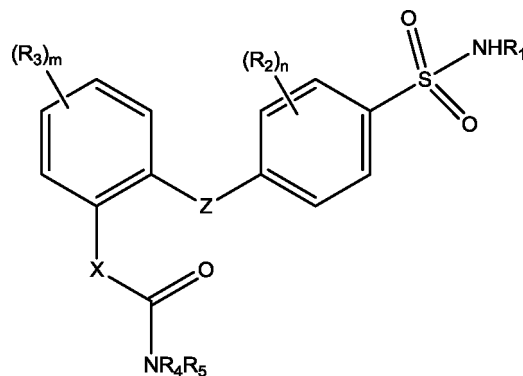
[149] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ia) ou Fórmula (I'a) são selecionados a partir do grupo que compreende

ácido	3-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)propanoico,
	5-cloro-4-(4-cloro-2-(3-((2-(metil sulfonil)etil)amino)propil)fenóxi)-2-fluoro-N-(tiazol-4-il)benzeno sulfonamida,
	4-(2-(3-((1H-pirazol-3-il)amino)propil)-4-clorofenóxi)-5-cloro-2-fluoro-N-(tiazol-4-il)benzeno sulfonamida,
	2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)-N-metilacetamida,
ácido	2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(metil)amino)acético,
	5-cloro-4-(4-cloro-2-(3-(6,7-di-hidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)propil)fenóxi)-2-fluoro-N-(tiazol-4-il)benzeno sulfonamida,
	2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acetamida,
isopentil	2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acetato,
isopropil	2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acetato,
metil	2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(metil)amino)acetato,
ácido	2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-

il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)((pentilóxi)carbonil)amino)acético,
 ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)acético,
 5-cloro-4-(4-cloro-2-(3-(5,6-di-hidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)propil)fenóxi)-2-fluoro-N-(tiazol-4-il)benzeno sulfonamida,
 5-cloro-4-(4-cloro-2-(3-((2-(metil sulfonil)etil)amino)propil)fenóxi)-2-fluoro-N-(tiazol-2-il)benzeno sulfonamida,
 2-((3-(2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acetamida,
 ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)acético,
 ácido 2-(alil(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acético,
 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acetamida,
 ácido 2-(but-2-in-1-il(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acético,
 ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(propil)amino)acético,
 ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)propanoico,
 ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)acético,
 etil 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(metil)amino)acetato, e
 2-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acetamida;

ou um sal, ou uma forma estereoisomérica ou tautomérica farmacologicamente aceitável do mesmo.

[150] São fornecidos Compostos de Fórmula (Ib),



Fórmula (Ib)

ou um sal, ou uma forma estereoisomérica ou tautomérica farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

Z é -O- ou -S-;

X é (C₆-C₁₀)aril ou heteroaril de 5 ou 6 membros;

R₁ é um heterociclo de 5 ou 6 membros parcialmente insaturado ou aromático;

R₂ é independentemente em cada ocorrência -F, -Cl, -Br, -CH₃ ou -CN;

R₃ é independentemente em cada ocorrência -H, -F, -Cl, -Br, -CF₃, -OCF₃, -CN, (C₁-C₁₂)alquil, ou (C₁-C₁₂)alcóxi;

R₄ e R₅ são, cada um, independentemente H, (C₁-C₉)alquil, (C₄-C₁₂)cicloalquil, ou R₄ e R₅ em conjunto formam um anel heterocicloalquil de 5 a 7 membros; com a condição de que:

R₄ e R₅ não são ambos H; e

pelo menos um de R₄ e R₅ independentemente ou referido anel heterocicloalquil formado por R₄ e R₅ em conjunto é substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em -CO₂H, -CO₂R₆, -CN, -OH, -CONR₇R₈, e -NR₇R₈; em que:

R₆ é (C₁-C₁₂)alquil;

R₇ e R₈ são, cada um, independentemente H, (C₁-C₁₂)alquil, ou R₇ e R₈ em conjunto formam um anel heterocicloalquil de 4 a 7 membros; e

m e n são, cada um, independentemente 1, 2, 3, ou 4.

[151] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ib) são aqueles em que R₁ é um heterociclo aromático de 5 ou 6 membros, com um 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em N, O, e S.

[152] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ib) são aqueles em que R₁ é piridil ou pirimidinil.

[153] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ib) são aqueles em que R₁ é um heterociclo aromático de 5 membros com 1 ou 2 átomos de nitrogênio e opcionalmente 1 ou 2 átomos de enxofre. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ib) são aqueles em que R₁ é tiazolil, isotiazolil ou tiadiazolil. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ib) são aqueles em que R₁ é tiazolil. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ib) são aqueles em que R₁ é 1,2,4-tiadiazol-5-il.

[154] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ib) são aqueles em que R₂ é independentemente em cada ocorrência -F ou -Cl.

[155] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ib) são aqueles em que n é 1, 2, ou 3. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ib) são aqueles em que n é 2.

[156] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ib) são aqueles em que Z é -O-.

[157] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ib) são aqueles em que R₃ é independentemente em cada ocorrência -H, -F, -Cl, ou -Br. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ib) são

aqueles em que R_3 é $-H$ ou $-Cl$. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ib) são aqueles em que R_3 é $-Cl$.

[158] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ib) são aqueles em que m é 1, 2, ou 3. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ib) são aqueles em que m é 1.

[159] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ib) são aqueles em que X é heteroaril de 5 ou 6 membros. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ib) são aqueles em que X é piridil ou pirimidinil. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ib) são aqueles em que X é piridil.

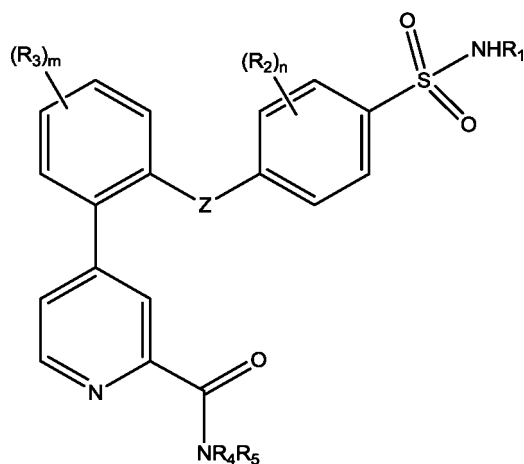
[160] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ib) são aqueles em que R_4 é H e R_5 é (C_1-C_9) alquil.

[161] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ib) são aqueles em que R_5 é metil ou etil, substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, e $-CONR_7R_8$.

[162] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ib) são aqueles em que R_6 é (C_1-C_6) alquil.

[163] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ib) são aqueles em que R_5 é metil ou etil, substituído com $-CO_2H$.

[164] São fornecidos Compostos de Fórmula (Ic),



Fórmula (Ic)

ou um sal, ou uma forma estereoisomérica ou tautomérica farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

Z é -O- ou -S-;

R₁ é um heterociclo de 5 ou 6 membros parcialmente insaturado ou aromático;

R₂ é independentemente em cada ocorrência -F, -Cl, -Br, -CH₃ ou -CN;

R₃ é independentemente em cada ocorrência -H, -F, -Cl, -Br, -CF₃, -OCF₃, -CN, (C₁-C₁₂)alquil, ou (C₁-C₁₂)alcóxi;

R₄ e R₅ são, cada um, independentemente H, (C₁-C₉)alquil, (C₄-C₁₂)cicloalquil, ou R₄ e R₅ em conjunto formam um anel heterocicloalquil de 5 a 7 membros; com a condição de que:

R₄ e R₅ não são ambos H; e

pelo menos um de R₄ e R₅ independentemente ou referido anel heterocicloalquil formado por R₄ e R₅ em conjunto é substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em -CO₂H, -CO₂R₆, -CN, -OH, -CONR₇R₈, e -NR₇R₈; em que:

R₆ é (C₁-C₁₂)alquil;

R₇ e R₈ são, cada um, independentemente H, (C₁-C₁₂)alquil, ou R₇ e R₈ em conjunto formam um anel heterocicloalquil de 4 a 7 membros; e

m e n são, cada um, independentemente 1, 2, 3, ou 4.

[165] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ic) são aqueles em que R_1 é um heterociclo aromático de 5 ou 6 membros, com um 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em N, O, e S.

[166] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ic) são aqueles em que R_1 é piridil ou pirimidinil.

[167] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ic) são aqueles em que R_1 é um heterociclo aromático de 5 membros com 1 ou 2 átomos de nitrogênio e opcionalmente 1 ou 2 átomos de enxofre. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ic) são aqueles em que R_1 é tiazolil, isotiazolil ou tiadiazolil. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ic) são aqueles em que R_1 é tiazolil. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ic) são aqueles em que R_1 é 1,2,4-tiadiazol-5-il.

[168] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ic) são aqueles em que R_2 é independentemente em cada ocorrência -F ou -Cl.

[169] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ic) são aqueles em que n é 1, 2, ou 3. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ic) são aqueles em que n é 2.

[170] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ic) são aqueles em que Z é -O-.

[171] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ic) são aqueles em que R_3 é independentemente em cada ocorrência -H, -F, -Cl, ou -Br. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (I) são aqueles em que R_3 é -H ou -Cl. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ic) são aqueles em que R_3 é -Cl.

[172] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ic) são aqueles em que m é 1, 2, ou 3. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ic) são aqueles em que m é 1.

[173] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ic) são aqueles em que X é heteroaril de 5 ou 6 membros. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ic) são aqueles em que X é piridil ou pirimidinil. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ic) são aqueles em que X é piridil.

[174] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ic) são aqueles em que R_4 é H e R_5 é (C_1-C_9) alquil.

[175] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ic) são aqueles em que R_5 é metil ou etil, substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, e $-CONR_7R_8$.

[176] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ic) são aqueles em que R_6 é (C_1-C_6) alquil.

[177] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ic) são aqueles em que R_5 é metil ou etil, substituído com $-CO_2H$.

[178] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Ic) são selecionados a partir do grupo que consiste em

ácido 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico,

ácido 2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)picolinamido)acético,

ácido 5-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)picolinamido)pentanoico,

ácido 4-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)picolinamido)butanoico,

ácido 2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico,

ácido (R)-2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico,

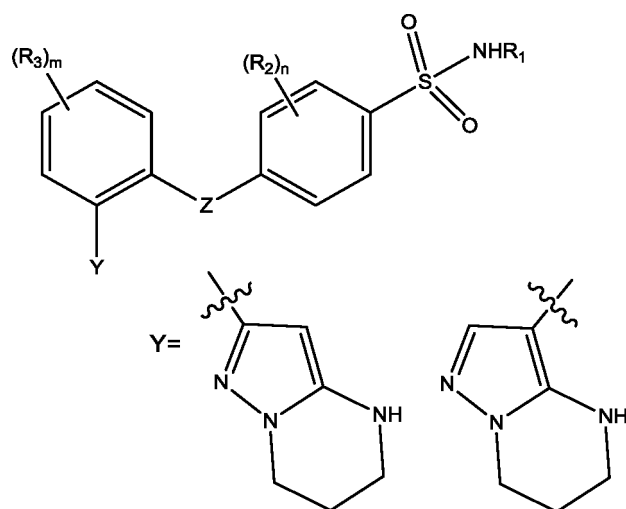
ácido (S)-2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico,

ácido 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-ciano fenóxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico, e

ácido 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenóxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico; ou

sal, ou uma forma estereoisomérica ou tautomérica farmacologicamente aceitável do mesmo.

[179] São fornecidos Compostos de Fórmula (Id),



Fórmula (Id)

ou um sal, ou uma forma estereoisomérica ou tautomérica farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

Y é 4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-*a*]pirimidina-(2-il ou 3-il);

Z é -O- ou -S-;

R₁ é um heterociclo de 5 ou 6 membros parcialmente insaturado ou aromático;

R₂ é independentemente em cada ocorrência -F, -Cl, -Br, -CH₃ ou -CN;

R₃ é independentemente em cada ocorrência -H, -F, -Cl, -Br, -CF₃, -OCF₃, -CN, (C₁-C₁₂)alquil, ou (C₁-C₁₂)alcóxi; e

m e n são, cada um, independentemente 1, 2, 3, ou 4.

[180] Em certas modalidades, os Compostos de Fórmula (Id) são aqueles em que Y é 4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirimidina-(2-il ou 3-il). Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Id) são aqueles em que Y é 4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-il.

[181] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Id) são aqueles em que R₁ é um heterociclo aromático de 5 ou 6 membros, com um 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em N, O, e S.

[182] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Id) são aqueles em que R₁ é piridil ou pirimidinil.

[183] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Id) são aqueles em que R₁ é um heterociclo aromático de 5 membros com 1 ou 2 átomos de nitrogênio e opcionalmente 1 ou 2 átomos de enxofre. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Id) são aqueles em que R₁ é tiazolil, isotiazolil ou tiadiazolil. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Id) são aqueles em que R₁ é tiazolil. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Id) são aqueles em que R₁ é 1,2,4-tiadiazol-5-il.

[184] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Id) são aqueles em que R₂ é independentemente em cada ocorrência -F ou -Cl.

[185] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Id) são aqueles em que n é 1, 2, ou 3. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Id) são aqueles em que n é 2.

[186] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Id) são aqueles em que Z é -O-.

[187] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Id) são aqueles em que R₃ é independentemente em cada ocorrência -H, -F, -Cl, ou -Br. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Id) são aqueles em que R₃ é -H ou -Cl. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Id) são aqueles em que R₃ é -Cl.

[188] Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Id) são aqueles em que m é 1, 2, ou 3. Em uma modalidade particular, os Compostos de Fórmula (Id) são aqueles em que m é 1.

[189] Em uma modalidade particular, o Composto de Fórmula (Id) é

5-cloro-4-(4-cloro-2-(4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi)-2-fluoro-N-(tiazol-4-il)benzeno sulfonamida, ou um sal, ou uma forma estereoisomérica ou tautomérica farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[190] Em uma modalidade particular, o Composto de Fórmula (Id) é

5-cloro-2-fluoro-4-(2-(4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi)-N-(tiazol-2-il)benzeno sulfonamida,

5-cloro-4-(4-cloro-2-(4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi)-2-fluoro-N-(tiazol-2-il)benzeno sulfonamida, ou

5-cloro-2-fluoro-4-(2-(4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi)-N-(tiazol-4-il)benzeno sulfonamida;

ou um sal, ou uma forma estereoisomérica ou tautomérica farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[191] Deve-se também notar que os Compostos fornecidos na presente invenção podem conter proporções não naturais de isótopos atômicos em um ou mais dos átomos. Por exemplo, os Compostos podem ser radiomarcados com isótopos radioativos, tais como por exemplo trítio (^3H), iodo-125 (^{125}I), enxofre 35 (^{35}S), ou carbono-14 (^{14}C), ou pode ser isotopicamente enriquecido, tal como com deutério (^2H), o carbono-13 (^{13}C), ou de nitrogênio-15 (^{15}N). Como usado na presente invenção, um "isotopólogo" é um Composto isotopicamente enriquecido. O termo "isotopicamente enriquecido" refere-se a um átomo que tem uma composição isotópica diferente da composição isotópica natural do átomo. "Isotopicamente enriquecido" pode também se referir a um Composto contendo pelo menos um átomo que tem uma composição isotópica diferente da composição isotópica natural do que átomo. O termo "composição isotópica" refere-se à quantidade de cada isótopo presente em um determinado átomo. Compostos radiomarcados e isotopicamente enriquecidos são úteis como agentes terapêuticos, por exemplo, agentes terapêuticos contra câncer e inflamação; reagentes de pesquisa, por exemplo, reagentes de ensaio de ligação; e agentes de diagnóstico, por exemplo, agentes de imageamento *in vivo*. Todas as variações isotópicas dos Compostos tal como aqui descritos, quer radioativas ou não, se destinam a ser englobadas dentro do escopo das modalidades aqui fornecidas. Em algumas modalidades, são fornecidos isotopólogos dos Compostos, por exemplo, os isotopólogos são Compostos enriquecidos com deutério, carbono-13 ou nitrogênio-15.

[192] Em certas modalidades, um Composto aqui fornecido modula a atividade de um canal de íon sódio, tal como um canal de íon sódio dependente de voltagem. Em modalidades mais específicas, um tal canal de sódio

dependente de voltagem é NaV1.7 (cuja subunidade alfa é codificada pelo gene humano SCN9A).

[193] Em certas modalidades, um Composto fornecido na presente invenção reduz o fluxo de íons de sódio através de NaV1.7 por, pelo menos, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, ou 100%, ou em faixas entre qualquer uma das porcentagens recitadas (por exemplo, 10-20%, 10-30%, 10-40%, 20-30%, ou 20-40%) em relação ao canal ativado na ausência do Composto.

[194] Em certas modalidades, um Composto fornecido na presente invenção, dessensibiliza a resposta de NaV1.7 para a mudança no potencial de membrana de tal modo que o canal requer pelo menos 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, ou 100%, ou faixas entre qualquer uma das porcentagens recitadas (por exemplo, 10-20%, 10-30%, 10-40%, 20-30%, ou 20-40%) em relação a mudanças maiores no potencial da membrana a ser ativado em relação ao canal na ausência do Composto.

[195] Em certas modalidades, um Composto fornecido na presente invenção afeta um canal de íon sódio dependente de voltagem, por exemplo, NaV1.7, em um ou mais dos seguintes estados: repouso (fechado), ativado (aberto), ou inativado (fechado). Em certas modalidades, um Composto fornecido na presente invenção afeta a ativação ou inativação, ou desinativação de um canal de íon sódio dependente de voltagem, por exemplo, NaV1.7.

[196] Em certas modalidades, um Composto fornecido na presente invenção, modula especificamente NaV1.7, ou seja, o Composto modula NaV1.7, pelo menos, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 250%, 500%, 750%, 1000% ou em maior grau do que um outro canal de íon sódio dependente de voltagem (tais como NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.8, e/ou NaV1.9), ou a um grau mais elevado entre qualquer uma das

porcentagens recitadas (por exemplo, 10-20%, 10-30%, 10-40%, 20 -30%, ou 20-40%) do que um outro canal de sódio dependente de voltagem.

[197] Em certas modalidades, um Composto fornecido na presente invenção liga-se a NaV1.7 com pelo menos 5 vezes, 10 vezes, 50 vezes, 100 vezes, 500 vezes ou 1000 vezes maior afinidade do que se liga a qualquer um de, ou todos de NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.8 e NaV1.9. Em certas modalidades, um Composto fornecido na presente invenção liga-se ao estado inativado (fechado) de NaV1.7 com pelo menos 5 vezes, 10 vezes, 50 vezes, 100 vezes, 500 vezes ou 1000 vezes maior afinidade do que qualquer outro estado de NaV1.7, ou seja, desativado (fechado) e ativado (aberto).

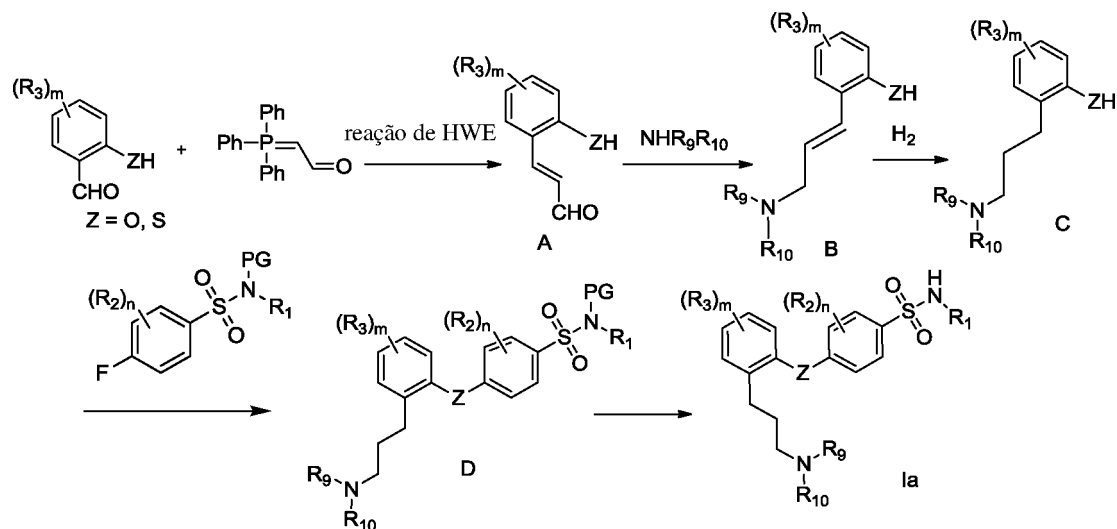
[198] Qualquer ensaio conhecido dos versados na técnica pode ser usado para testar o efeito de um Composto fornecido na presente invenção em um canal de íon sódio dependente de voltagem. Em certas modalidades, um ensaio de cultura de células é usado, em que o canal de íon sódio dependente de voltagem é expresso de forma recombinante em células de cultura. Em certas modalidades mais específicas, a subunidade alfa dos canais de sódio dependentes de voltagem é expressa, mas nenhuma proteína acessória é expressa de forma recombinante na mesma célula. Em uma modalidade específica, SCN9A e SCN9B1 SCN9B2 e são coexpressas na mesma célula. Em outras modalidades, a subunidade alfa dos canais de sódio dependentes de voltagem é expressa, e pelo menos uma proteína acessória (por exemplo, uma subunidade beta) é coexpressa na mesma célula.

[199] Em certas modalidades, um ensaio de potencial de membrana FDSS pode ser usado para testar a atividade do canal de íon sódio dependente de voltagem (ver Seção intitulada "Ensaio In Vitro de Potencial de Membrana FDSS" a seguir). Em outras modalidades, a corrente através de um canal de íons sódio dependente de voltagem é testado usando o método de

patch-clamp (ver a Seção intitulada "Ensaio In-Vitro Eletrofisiológico de Patchliner" abaixo).

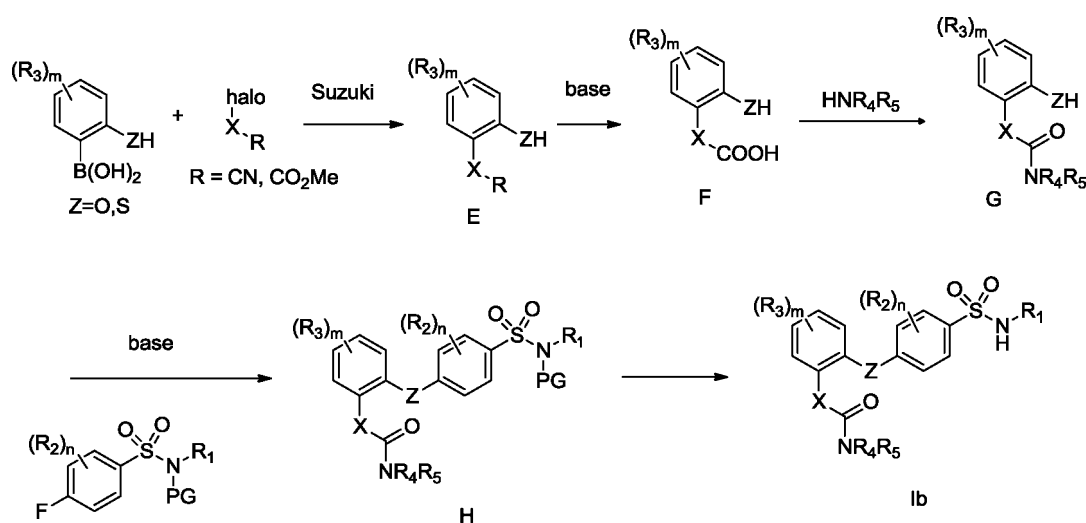
4.4 Métodos de Produção dos Compostos

[200] Um Composto de Fórmula (Ia) ou um Composto de Fórmula (I'a) pode ser sintetizado de acordo com o Esquema 1 sintético. Um R_3 substituído com 2-hidróxi-benzaldeído ou 2-mercaptobenzaldeído é reagido sob condições de Horner-Wadsworth-Emmons ("HWE") com formilmetileno-trifenilfosforano para produzir um α,β -aldeído insaturado, o Intermediário A. O intermediário A é reagido com HNR_9R_{10} sob condições de aminação redutora usando, por exemplo, boro-hidreto de sódio, para produzir o Intermediário B. O intermediário B é então reduzido para produzir intermediário C, usando, por exemplo, hidrogênio na presença de catalisador de metal, tal como paládio sobre carbono. O intermediário C é reagido com uma fenilsulfonamida substituída com flúor, em que o nitrogênio da sulfonamida está opcionalmente protegido por um grupo ("PG"), tal como terc-butoxicarbonil ("BOC") ou 2,4-dimetoxibenzil, na presença de uma base, tal como carbonato de potássio, para produzir o Intermediário D. A desproteção do grupo sulfonamida do Intermediário D, usando, por exemplo, ácido clorídrico, produz um Composto de Fórmula (Ia) ou um Composto de Fórmula (I'a).

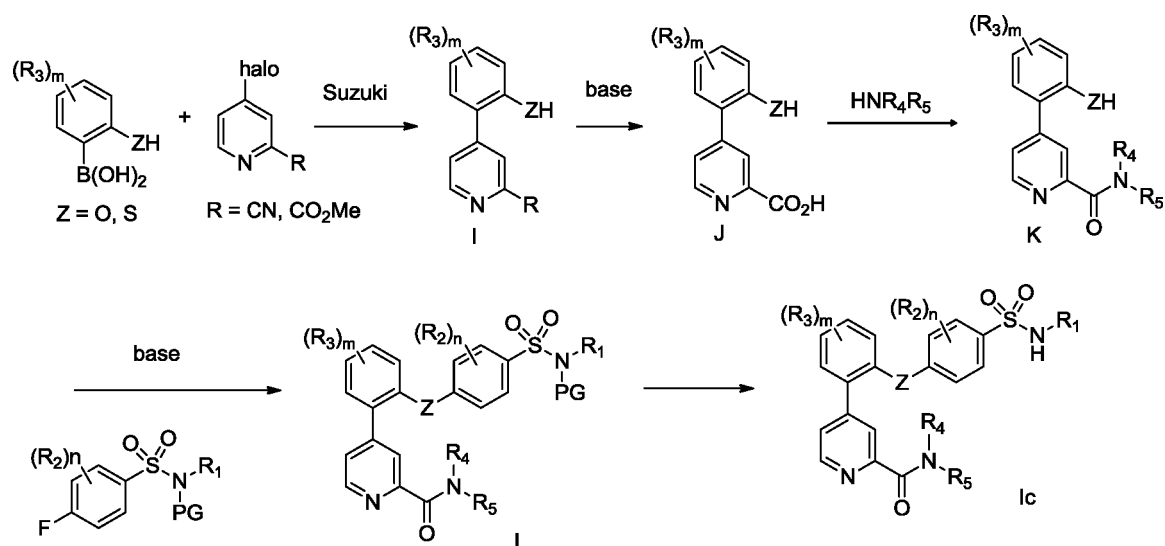
Esquema 1

[201] Um Composto de Fórmula (Ib) pode ser preparado de acordo com Esquema sintético 2. Um acoplamento de Suzuki entre um R_3 substituído com ácido 2-hidróxi-borônico ou ácido 2-mercapto-borônico e derivado de X, em que X é, por exemplo, um (C_6-C_{10}) aril ou heteroaril de 5 ou 6 membros, tal como uma 4-halo-piccolino nitrila ou um éster 4-halo-picolínico (por exemplo, um picolinato de metila), em que o substituinte halo é, por exemplo, um substituinte de cloro ou bromo, fornece o intermediário E. O intermediário E é reagido com uma base, tal como hidróxido de potássio, para produzir o Intermediário F. O intermediário F é reagido com NHR_4R_5 para formar a amida Intermediária G usando, por exemplo, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida ("EDC") e 1-hidróxi-1H-benzotriazol ("HOBt"). O intermediário G é reagido com uma fenil sulfonamida substituída com flúor, em que o nitrogênio da sulfonamida é opcionalmente protegido por um grupo, tal como BOC ou 2,4-dimetoxibenzil, na presença de uma base, tal como carbonato de potássio, para produzir o Intermediário H. A desproteção do grupo sulfonamida do Intermediário H, usando, por exemplo, ácido clorídrico, produz um Composto de Fórmula (Ib).

Esquema 2



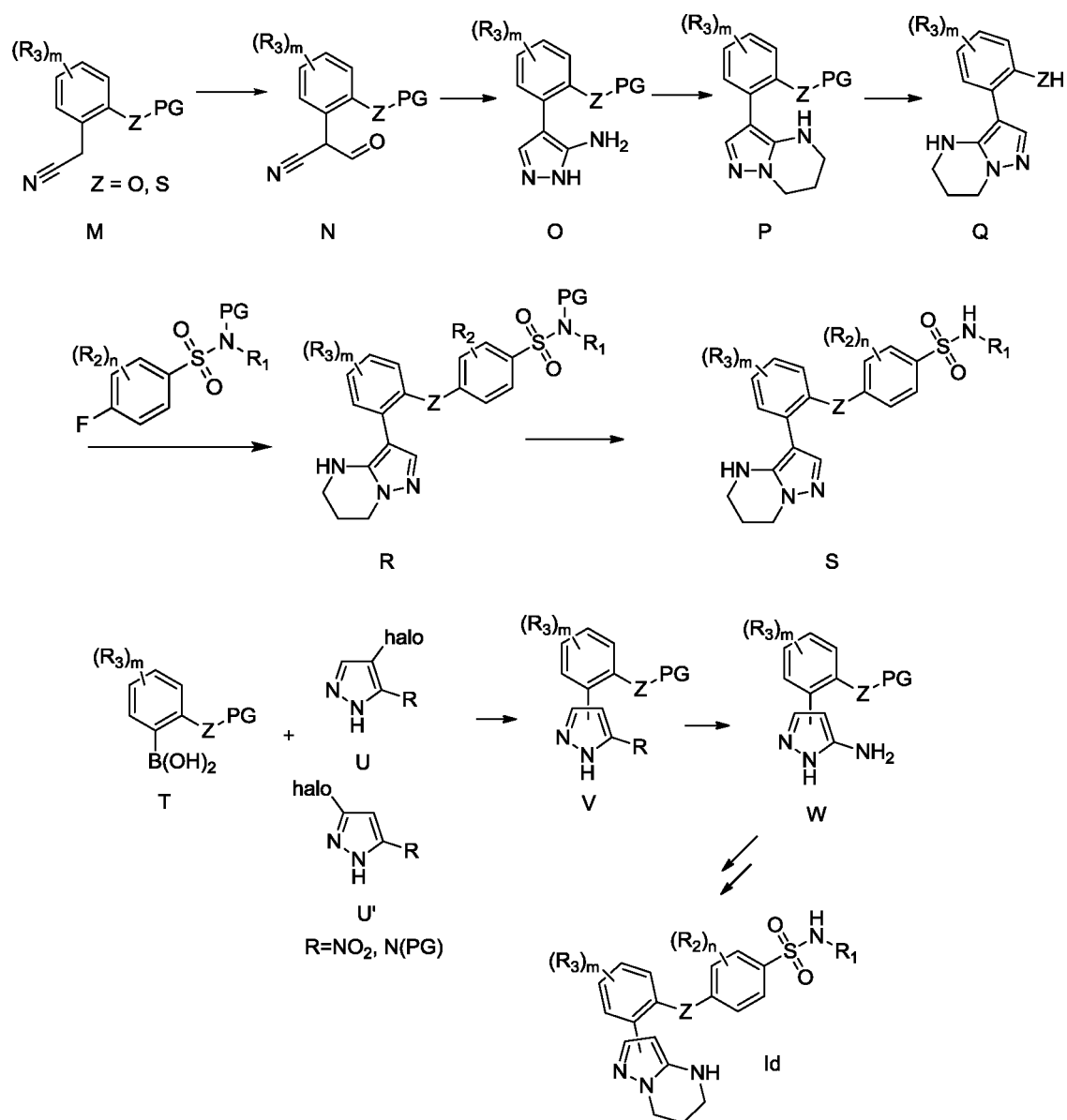
[202] Um Composto de Fórmula (Ic) pode ser preparado de acordo com Esquema sintético 3. Um acoplamento de Suzuki entre um R₃ substituído com ácido 2-hidróxi borônico ou ácido 2-mercapto-borônico e derivado de piridina, tal como uma 4-halo-picolinanitrila ou um éster 4-halo-picolínico (por exemplo, um picolinato de metila), em que o substituinte halo é, por exemplo, um substituinte cloro ou bromo, fornece o intermediário I. O intermediário I é reagido com uma base, tal como hidróxido de potássio, para produzir o Intermediário J. O intermediário J é reagido com NHR_4R_5 para formar a amida intermediária K, usando, por exemplo, EDC e HOBt. O intermediário K é reagido com uma fenil sulfonamida substituída com flúor, em que o nitrogênio da sulfonamida é opcionalmente protegido por um grupo, tal como BOC ou 2,4-dimetóxi-benzil, na presença de uma base, tal como carbonato de potássio, para produzir o Intermediário L. A desproteção do grupo sulfonamida do Intermediário L usando, por exemplo, ácido clorídrico, produz um Composto de Fórmula (Ic).

Esquema 3

[203] Um Composto de Fórmula (Id) pode ser preparado de acordo com Esquema sintético 4. O derivado de fenilacetoneitrila M com um grupo hidróxi ou tiol protegido, tal como um grupo hidróxi protegido com metila, isto é, um grupo -OMe, é formilado usando, por exemplo, formato de NaOEt/formato de etila para produzir o Intermediário Intermediário N. O intermediário N é reagido com hidrazina para fornecer o Intermédio O. O intermediário O é reagido com di-haloalcanos, tal como 1,3-dibromopropano, sob condições básicas, por exemplo, na presença de NaH ou Cs_2CO_3 , para produzir o Intermediário P. O intermédio P, após desproteção do fenol ou tiol, por exemplo, por reação de um grupo hidróxi protegido com metila com BBr_3 , pode passar pela mesma sequência de sintética, conforme descrito no Esquema 1, Esquema 2, ou Esquema 3 para produzir o Composto S, que é um Composto de Fórmula (Id). Além disso, o intermediário W, que é protegido e submetido aos mesmos procedimentos descritos e referidos neste parágrafo, para produzir os Compostos de Fórmula (Id), pode ser obtido como segue: O intermediário T é reagido sob condições de Suzuki na presença de uma base e um catalisador de paládio com o Intermediário U ou U', em que R do Intermediário U ou U' é um grupo nitro ou um grupo amino adequadamente protegido, para produzir o

Intermediário V. O intermediário V é submetido a condições que reduzem o grupo nitro para um grupo amino ou desprotege o nitrogênio para liberar um grupo amino, tal como zinco em ácido acético ou hidrogênio e Níquel-Raney, para produzir o Intermediário W.

Esquema 4



4.5 Métodos de Uso

4.5.1 Dor

[204] São fornecidos na presente invenção métodos para o tratamento ou prevenção da dor em um sujeito com necessidade do mesmo, em

que os métodos compreendem a administração a um sujeito com necessidade de tal tratamento ou prevenção de um Composto fornecido na presente invenção (ou seja, um Composto de Fórmula (I), um Composto de Fórmula (I'), um Composto de Fórmula (Ia), um Composto de Fórmula (I'a), um Composto de Fórmula (Ib), um Composto de Fórmula (Ic), um Composto de Fórmula (Id), um Composto listado na **Tabela 1**, **Tabela 2** ou **Tabela 3**), ou um sal, solvato ou forma tautomérica farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[205] São fornecidos na presente invenção métodos para retardar o início da dor em um sujeito com necessidade do mesmo, em que os métodos compreendem a administração a um sujeito com necessidade de tal tratamento ou prevenção de um Composto fornecido na presente invenção, ou um sal, solvato ou forma tautomérica farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[206] Em uma modalidade, o início da dor é retardado durante 10 min, 30 min, 60 min, 2 h, 5 h, 10 h, 24 h, 2 dias, 5 dias, 10 dias, 20 dias, 1 mês, 3 meses, 5 meses, 6 meses, 1 ano ou para a duração do tratamento e além. Em uma modalidade, nenhum dos Compostos fornecidos na presente invenção são administrados ao sujeito durante o período de retardo.

[207] São fornecidos na presente invenção métodos para o controle da dor, ou redução da frequência de recorrência da dor, compreendendo a administração a um sujeito com necessidade do mesmo de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um Composto, ou um sal, solvato ou forma tautomérica farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[208] São fornecidos na presente invenção métodos para o tratamento de dor neuropática, compreendendo a administração a um sujeito com necessidade do mesmo de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um Composto, ou um sal, solvato ou forma tautomérica farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[209] São fornecidos na presente invenção métodos para o tratamento da dor que compreendem o uso de um Composto, tal como um inibidor dos canais de sódio dependentes de voltagem. Em uma modalidade particular, os métodos são aqueles em que a dor neuropática é dor nociceptiva ou inflamatória. Em uma modalidade particular, os métodos são aqueles, em que o canal de sódio dependente de voltagem é NaV1.7.

[210] São fornecidos na presente invenção métodos para o tratamento ou prevenção de um distúrbio associado com a disfunção de NaV1.7, compreendendo a administração a um sujeito com necessidade do mesmo de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um Composto, ou um sal, solvato ou forma tautomérica farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[211] São fornecidos na presente invenção métodos para a prevenção ou tratamento da dor em um sujeito, em que o método compreende a administração ao sujeito com necessidade de tal prevenção ou tratamento de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um Composto ou um sal, solvato ou forma tautomérica farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em uma modalidade particular, os métodos são aqueles, em que a quantidade terapeuticamente eficaz de um Composto ou um sal, solvato ou forma tautomérica farmaceuticamente aceitável do mesmo, é eficaz para aliviar a dor em um sujeito, em que o Composto mostra uma redução na resposta à dor na Ensaio de formalina (na fase 1 ou fase 2, ou ambos) (ver seção 5.1.2), a uma dose entre 0,1 mg/kg e 1000 mg/kg, em uma dose entre 0,5 mg/kg e 100 mg/kg, em uma dose entre 1 mg/kg a 50 mg/kg, ou a uma dose de 5 mg/kg. Em certas modalidades, um Composto ou um sal, solvato ou forma tautomérica farmaceuticamente aceitável do mesmo, aqui fornecido mostra uma redução na resposta à dor no Ensaio de Formalina (na fase 1 ou fase 2, ou ambos) em pelo menos 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, ou 100%,

ou em faixas entre qualquer uma das porcentagens recitadas (por exemplo, 10-20%, 10-30%, 10-40%, 20-30%, ou 20-40%) em relação a um controle de veículo. Em uma modalidade particular, os métodos são aqueles, em que a dor é dor nociceptiva, tal como a que resulta de um trauma físico (por exemplo, um corte ou contusão da pele, incluindo a dor de cirurgia ou de dentes; ou uma queimadura por produto químico ou térmica), osteoartrite, artrite reumatóide ou tendinite; dor miofascial; dor neuropática, tal como a dor associada com acidente vascular cerebral, neuropatia diabética, neuropatia luética, neuralgia pós-herpética, neuralgia trigeminal, fibromialgia, neuropatia dolorosa ou dor iatrogenicamente induzida por fármacos; ou dor mista (por exemplo, dor com ambos os componentes nociceptivo e neuropático); dor visceral; dor de cabeça (por exemplo, dor de enxaqueca); CRPS; CRPS tipo I; CRPS tipo II; RSD; distrofia neurovascular reflexa; distrofia reflexa; síndrome de dor simpaticamente mantida; causalgia; atrofia de Sudeck do osso; algoneurodistrofia; síndrome da mão no ombro; distrofia pós-traumática; disfunção autonômica; dor autoimune relacionada; a dor relacionada com inflamação; dor relacionada a câncer; dor do membro fantasma; síndrome da fadiga crônica; dor pós-operatória; dor por lesão da medula espinhal; dor central pós-acidente vascular cerebral; radiculopatia; sensibilidade à temperatura, toque leve ou mudança de cor da pele (alodinia); dor de condições hipertérmicas ou hipotérmicas; e outros estados dolorosos (por exemplo, neuropatia diabética, neuropatia luética, neuralgia pós-herpética, neuralgia trigeminal); dor crônica; dor aguda, dor de neuromas, dor ou coceira associada com canalopatias como a neuralgia de pequenas fibras, IEM ou Raynodes; ou coceira a partir de várias origens, tais como prurido alérgico.

[212] Em uma modalidade particular, os métodos são aqueles que tratam, melhoram, diminuem e/ou curam doenças e síndromes associadas com,

ou potencialmente associadas com, disfunção dos canais controlados por sódio, e distúrbios do sistema nervoso sensorial e/ou autonômicos relacionados, tais como eritromialgias herdadas, neuropatias de pequenas fibras, fenômeno de Raynaud, CRPS; CRPS tipo I; CRPS tipo II; RSD; distrofia neurovascular reflexa; distrofia, causalgia, enxaqueca; síndrome da mão no ombro, sensibilidade à temperatura, toque leve ou mudança de cor da pele, condições hipertérmicas ou hipotérmicas, hiperidrose, hipotensão ortostática, síndromes vasovagal e outros distúrbios autonômicos.

[213] São fornecidos na presente invenção métodos de modulação da atividade de um canal de sódio dependente de voltagem, em que o método compreende colocar em contato uma célula que expressa o canal de sódio dependente de voltagem com um Composto ou um sal, solvato ou forma tautomérica farmacologicamente aceitável do mesmo. Em uma modalidade particular, os métodos são aqueles, em que o canal de sódio dependente de voltagem é NaV1.7. Em uma modalidade particular, os métodos são aqueles em que o método resulta da inibição dos canais de sódio dependentes de voltagem.

[214] Em certas modalidades, um Composto fornecido na presente invenção é administrado a uma população de pacientes com uma mutação de ganho de função em um gene que codifica a subunidade alfa de um canal de íon sódio dependente de voltagem, tal como NaV1.7.

[215] Em certas modalidades, um Composto fornecido na presente invenção é administrado a uma população de pacientes diagnosticados com eritromelalgia, eritromelalgia primária, distúrbio de dor de paroxística extrema (PEPD), ou fibromialgia associada a NaV1.7.

[216] Em certas modalidades, é fornecido na presente invenção um método para o tratamento ou a prevenção da dor em um paciente, em que o método compreende a administração ao paciente de uma quantidade

farmaceuticamente eficaz de um Composto fornecido na presente invenção, em que a etapa de administração resulta em uma redução ou prevenção de sensação de dor e em que a etapa de administração resulta em, no máximo, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, no máximo 50% ou nenhuma redução da sensação de estímulos mecânicos táteis não nocivos. Em certas modalidades específicas, o grau de sensação de estímulos mecânicos táteis não nocivos é medido usando o ensaio de von Frey.

[217] Em certas modalidades, é fornecido na presente invenção um método para o tratamento ou a prevenção da dor em um paciente, em que o método compreende a administração ao paciente de uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um Composto fornecido na presente invenção, em que a etapa de administração resulta em uma redução ou prevenção de sensação de dor e em que a etapa de administração resulta em, no máximo, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, no máximo 50% ou nenhuma redução da função locomotora. Em certas modalidades específicas, o grau da função locomotora é medido usando o teste Falha do Pé.

[218] Em certas modalidades, é fornecido na presente invenção um método para o tratamento ou prevenção de alodinia em um paciente, em que o método compreende a administração ao paciente de uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um Composto fornecido na presente invenção, em que a etapa de administração resulta em uma redução ou prevenção de sensação de dor e em que a etapa de administração resulta em, no máximo, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, no máximo 50% ou nenhuma redução da função locomotora. Em certas modalidades específicas, a alodinia é causada por uma lesão térmica, ou outros danos nos tecidos.

[219] Em certas modalidades, é fornecido na presente invenção um método para o tratamento ou prevenção da dor causada por lesão de tecido em um paciente, em que o método compreende a administração ao paciente de uma quantidade farmacologicamente eficaz de um Composto fornecido na presente invenção, em que a etapa de administração resulta em um enriquecimento do Composto administrado no local da lesão do tecido por, pelo menos, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, ou 100% da concentração no repouso do paciente.

[220] Em certas modalidades, os Compostos fornecidos na presente invenção para uso nos métodos aqui descritos são os Compostos que mostram uma redução/inibição de resposta à dor no teste de formalina (ver seção 5.1.2), fase 1, de pelo menos cerca de 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100%, ou qualquer faixa resultante de uma combinação de quaisquer duas das porcentagens anteriormente mencionadas, por exemplo, pelo menos cerca de 10% a cerca de 20 %, e pelo menos cerca de 15% a cerca de 80%.

[221] Em certas modalidades, os Compostos fornecidos na presente invenção para uso nos métodos aqui descritos são os Compostos que mostram uma redução/inibição de resposta à dor no teste de formalina (ver seção 5.1.2), fase 2, de pelo menos cerca de 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100%, ou qualquer faixa resultante de uma combinação de quaisquer duas das porcentagens anteriormente mencionadas, por exemplo, pelo menos cerca de 10% a cerca de 20 %, e pelo menos cerca de 15% a cerca de 80%.

[222] Em certas modalidades, os Compostos fornecidos na presente invenção para uso nos processos aqui descritos são Compostos que mostram

uma recuperação no teste plantar com o uso de um modelo animal adequado, tal como o Modelo de Ligação Parcial do Nervo Ciático ("PSNL") ou o Modelo Induzido por estreptozotocina ("STZ") de Neuropatia Diabética (ver seção 5.1.2), de pelo menos cerca de 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35 %, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100%, ou qualquer faixa resultante de uma combinação de quaisquer duas das porcentagens anteriormente mencionadas, por exemplo, pelo menos cerca de 10% a cerca de 20%, e pelo menos cerca de 15% a cerca de 80%.

[223] Em certas modalidades, os Compostos fornecidos na presente invenção para uso nos processos aqui descritos são Compostos que mostram uma recuperação no teste de pressão da pata com o uso de um modelo animal adequado, tal como o Modelo de Ligação Parcial do Nervo Ciático ("PSNL") ou o Modelo Induzido por estreptozotocina ("STZ") de Neuropatia Diabética (ver seção 5.1.2), de pelo menos cerca de 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100%, ou qualquer faixa resultante de uma combinação de quaisquer duas das porcentagens anteriormente mencionadas, por exemplo, pelo menos cerca de 10% a cerca de 20%, e pelo menos cerca de 15% a cerca de 80%.

[224] Em certas modalidades, os Compostos fornecidos na presente invenção para uso nos processos aqui descritos são Compostos que mostram uma recuperação no Teste Von Frey (Alodinia Tátil) com o uso de um modelo animal adequado, tal como o Modelo de Ligação Parcial do Nervo Ciático ("PSNL") ou o Modelo Induzido por estreptozotocina ("STZ") de Neuropatia Diabética (ver seção 5.1.2), de pelo menos cerca de 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99 %, 100%, ou qualquer faixa resultante de uma combinação de quaisquer duas das porcentagens anteriormente mencionadas, por exemplo,

pelo menos cerca de 10% a cerca de 20%, e pelo menos cerca de 15% a cerca de 80%.

[225] Em certas modalidades, os Compostos fornecidos na presente invenção para uso nos métodos aqui descritos são os Compostos que mostram uma recuperação no teste de carregamento de peso com o uso de um modelo animal adequado, tal como o Modelo de Ligação Parcial do Nervo Ciático (“PSNL”) ou o Modelo Induzido por estreptozotocina (“STZ”) de Neuropatia Diabética (ver seção 5.1.2), de pelo menos cerca de 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100%, ou qualquer faixa resultante de uma combinação de quaisquer duas das porcentagens anteriormente mencionadas, por exemplo, pelo menos cerca de 10% a cerca de 20%, e pelo menos cerca de 15% a cerca de 80%.

[226] Em certas modalidades, os Compostos fornecidos na presente invenção para uso nos processos aqui descritos são Compostos que apresentam redução da dor no Modelo de Writhing (Dor Abdominal Inflamatória) (ver seção 5.1.2) de pelo menos cerca de 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100%, ou qualquer faixa resultante de uma combinação de quaisquer duas das porcentagens anteriormente mencionadas, por exemplo, pelo menos cerca de 10% a cerca de 20%, e pelo menos cerca de 15% a cerca de 80%.

[227] Em certas modalidades, os Compostos fornecidos na presente invenção para uso nos métodos aqui descritos são Compostos que apresentam redução da coceira ou arranhões no Modelo de Coceira/Prurido (ver seção 5.1.2) de pelo menos cerca de 1%, 2 %, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100%, ou qualquer faixa resultante de uma combinação de quaisquer duas das

porcentagens anteriormente mencionadas, por exemplo, pelo menos cerca de 10% a cerca de 20%, e em menos cerca de 15% a cerca de 80%.

[228] Em certas modalidades, os Compostos fornecidos na presente invenção para uso nos métodos aqui descritos são Compostos que mostram a redução de um ou mais dentre ingestão de alimentos, nível de glicose e a ingestão de água em animais diabéticos, em que os animais diabéticos são gerados através de método adequado conhecido na técnica, tal como injeção de estreptozotocina ("STZ") (ver seção 5.1.2), de pelo menos cerca de 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30 %, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100%, ou qualquer faixa resultante de uma combinação de quaisquer duas das porcentagens anteriormente mencionadas, por exemplo, pelo menos cerca de 10% a cerca de 20%, e pelo menos cerca de 15% a cerca de 80% em comparação com um grupo de simulação de não diabéticos dos animais.

4.5.2 Diabetes, Redução de Glicose no Sangue ou Plasma e Redução de Hemoglobina Glicada no Sangue ou Plasma

[229] São fornecidos na presente invenção métodos para o tratamento ou prevenção de pré-diabetes, compreendendo a administração a um sujeito com necessidade do mesmo de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um Composto fornecido na presente invenção (ou seja, um Composto de Fórmula (I), um Composto de Fórmula (I'), um Composto de fórmula geral (Ia), um Composto de Fórmula (I'a), um Composto de Fórmula (Ib), um Composto de Fórmula (Ic), um Composto de Fórmula (Id), um Composto listado na **Tabela 1**, **Tabela 2** ou **Tabela 3**), ou um sal, solvato ou forma tautomérica farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[230] Além disso são fornecidos na presente invenção métodos para o tratamento ou prevenção da diabetes em um sujeito com necessidade do

mesmo, compreendendo a administração ao sujeito de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um Composto, ou um sal, solvato ou forma tautomérica farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[231] São fornecidos na presente invenção métodos para manter ou diminuir a glicose no sangue ou plasma em um sujeito com necessidade do mesmo, compreendendo a administração ao sujeito de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um Composto, ou um sal, solvato ou forma tautomérica farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[232] Além disso são fornecidos na presente invenção métodos para manter ou diminuir a hemoglobina glicada no sangue ou plasma de um sujeito com necessidade do mesmo, compreendendo a administração ao sujeito de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um Composto ou um sal, solvato ou forma tautomérica farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[233] Em uma modalidade, o sujeito tem pré-diabetes.

[234] Em uma outra modalidade, o sujeito tem diabetes. Em certas modalidades, a diabetes é diabetes gestacional, diabetes tipo-1, diabetes tipo-2, ou diabetes autoimune latente de adulto. Em uma modalidade, a diabetes é diabetes gestacional. Em uma modalidade, a diabetes é diabetes do tipo-1. Em uma modalidade, a diabetes é diabetes tipo-2. Em uma modalidade, diabetes tipo-2 é a diabetes de tipo 2 hiperinsulinêmica. Em uma modalidade, a diabetes é diabetes autoimune latente de adultos.

[235] A glicose no sangue ou no plasma pode ser determinada por qualquer método conhecido na técnica, tal como um medidor de glicose no sangue disponível comercialmente, um dispositivo de lanceta com lancetas, ou tiras de teste disponíveis comercialmente.

[236] A hemoglobina glicada do sangue ou plasma pode ser determinada por qualquer método conhecido na técnica, tal como o teste de

A1C, usando, por exemplo, os métodos fornecidos pelo NGSP (“National Glycohemoglobina Standardization Program” (Programa Nacional de Normalização de Glico-hemoglobina). Veja <http://www.ngsp.org/index.asp> (último acesso em 27 de agosto de 2014) para mais detalhes.

[237] Em uma modalidade, os métodos de tratamento de pré-diabetes ou tratamento de diabetes ou de redução da glicose no sangue ou plasma reduzem a glicose no sangue ou plasma em um sujeito com necessidade do mesmo por, pelo menos cerca de 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, ou 90%, ou qualquer faixa resultante de uma combinação de quaisquer duas das porcentagens anteriormente mencionadas, por exemplo, pelo menos cerca de 5% a cerca de 10% ou pelo menos cerca de 15% a cerca de 50%, em relação à glicose do sangue ou do plasma antes da administração de um Composto fornecido na presente invenção. Em uma modalidade, a glicose no sangue ou no plasma continua a diminuir ou permanece a um nível reduzido em relação à glicose do sangue ou do plasma antes da administração de um Composto fornecido aqui, após a administração do Composto ser interrompida. Em uma modalidade específica, a hemoglobina glicada do sangue ou do plasma continua a diminuir ou permanece no nível reduzido por pelo menos cerca de 5 dias, 10 dias, 15 dias, 20 dias, 1 mês, 3 meses, 6 meses, 1 ano, 2 anos, 3 anos, ou 5 anos, após um período de administração de pelo menos cerca de 1 dia, 5 dias, 10 dias, 15 dias, 20 dias, 1 mês, 3 meses, 6 meses ou 1 ano.

[238] Em uma modalidade, os métodos de tratamento de pré-diabetes ou tratamento de diabetes ou de redução de hemoglobina glicada no sangue ou no plasma reduzem a hemoglobina glicada no sangue ou no plasma em um sujeito com necessidade do mesmo por pelo menos cerca de 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%,

ou 90%, ou qualquer faixa resultante a partir de uma combinação de quaisquer duas das porcentagens anteriormente mencionadas, por exemplo, pelo menos cerca de 5% a cerca de 10% ou pelo menos cerca de 15% a cerca de 50%, em relação à hemoglobina glicada no sangue ou no plasma, antes da administração de um Composto fornecido na presente invenção. Em uma modalidade, a hemoglobina glicada no sangue ou no plasma continua a diminuir ou se mantém a um nível reduzido relativamente à hemoglobina glicada no sangue ou no plasma antes da administração de um Composto fornecido aqui, após a administração do Composto ser interrompida. Em uma modalidade específica, a hemoglobina glicada do sangue ou do plasma continua a diminuir ou permanece no nível reduzido por pelo menos cerca de 5 dias, 10 dias, 15 dias, 20 dias, 1 mês, 3 meses, 6 meses, 1 ano, 2 anos, 3 anos, ou 5 anos, após um período de administração de pelo menos cerca de 1 dia, 5 dias, 10 dias, 15 dias, 20 dias, 1 mês, 3 meses, 6 meses ou 1 ano.

[239] O diagnóstico e a classificação da diabetes mellitus é descrito pela American Diabetes Association em *Diabetes Care* 37, Suplemento 1, S67-S90 (2014) ("ADA 2014"). Errata ao "Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus," *Diabetes Care* 37, suplemento 1: S81-S90 (2014), publicado em *Diabetes Care* 37, 887 (2014).

4.5.2.1 Diagnóstico de diabetes

[240] Em uma modalidade, um sujeito está com necessidade de: tratar a diabetes; ou manter ou reduzir a glicose no sangue ou no plasma; ou manter ou diminuir a hemoglobina glicada no sangue ou no plasma, se o sujeito mostra:

(1) A1C igual ou maior que cerca de 6,5%. O teste deve ser realizado em laboratório com o uso de um método que é NGSP ("National

Glycohemoglobin Standardization Program”) certificado e padronizado para o ensaio de DCCT (“Diabetes Control e Complications Trial”).*

OU

(2) FPG (“glicose no sangue em jejum”) igual ou maior que cerca de 126mg/dL (7,0mmol/L). Jejum é definido como ausência de ingestão calórica substancial por cerca de pelo menos 8 horas.*

OU

(3) Duas horas de glicose no plasma igual ou maior que cerca de 200 mg/dL (11,1 mmol/L) durante um OGTT (“teste oral de tolerância à glicose”). O teste deve ser realizado como descrito pela Organização Mundial de Saúde (World Health Organization), com o uso de uma carga de glicose contendo o equivalente a cerca 75 g de glicose anidra dissolvida em água.*

OU

(4) Em um paciente com sintomas clássicos de hiperglicemia ou crise hiperglicêmica, uma glicose no plasma aleatória igual ou maior que cerca de 200 mg/dL (11,1 mmol/L).

* Na ausência de hiperglicemia inequívoca, os critérios de 1-3 devem ser confirmados por teste de repetição

[241] A1C (também conhecida como, inter alia, hemoglobina A1c, HbA1c, glico-hemoglobina, hemoglobina glicada, ou hemoglobina glicada) é um marcador amplamente usado de glicemia crônica, refletindo os níveis médios de glicose no sangue ao longo de um período de tempo de 2 a 3 meses. O teste desempenha um papel crítico no controle de sujeitos com diabetes, uma vez que se correlaciona bem com complicações microvasculares e, em menor grau, macrovasculares e é amplamente usado como biomarcador padrão para a qualidade do controle da glicemia. ADA 2014 em S87, coluna da esquerda.

[242] O teste de FPG verifica os níveis de glicose no sangue do sujeito em jejum. Jejum significa não comer ou beber (exceto água) durante pelo

menos 8 horas antes do exame. Em uma modalidade, o teste de FPG é realizado pela manhã, antes do sujeito tomar o café da manhã.

[243] No OGTT, que é a versão mais comumente realizada do teste de tolerância à glicose, uma dose padrão de glicose é administrada oralmente a um sujeito e amostras de sangue são tomadas depois (cerca de 2 horas mais tarde) para determinar a rapidez com que a glicose é eliminada do sangue. Um teste de glicose aleatória no plasma é uma medida da quantidade de glicose que um sujeito tem circulando no sangue. "Aleatório" significa que o sujeito tem sangue retirado em qualquer momento. Se o sujeito jejuou ou comeu recentemente não irá afetar o teste.

[244] Além disso, em conexão com o item (4) no parágrafo [00239] acima, os sintomas de hiperglicemia ou crise hiperglicêmica incluem, mas não se limitam a: a micção frequente, sede aumentada, visão turva, fadiga, dor de cabeça, hálito com cheiro de frutas, náuseas e vômitos, falta de ar, boca seca, fraqueza, confusão, coma e dor abdominal.

[245] Em uma modalidade, os métodos para tratamento da diabetes, ou manutenção ou redução da glicose no sangue ou no plasma, ou para manutenção ou redução da hemoglobina glicada no sangue ou no plasma, mantêm o nível de A1C, em um sujeito com necessidade dos mesmos ou diminuem o nível de A1C em um sujeito com necessidade do mesmo por, pelo menos cerca de 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75 %, 80%, 85%, ou 90%, ou qualquer faixa resultante de uma combinação de quaisquer duas das porcentagens anteriormente mencionadas, por exemplo, pelo menos cerca de 5% a cerca de 10% ou pelo menos cerca de 15% a cerca de 50%, em relação ao nível de A1C antes da administração de um Composto fornecido na presente invenção. Em uma modalidade particular, os métodos de tratamento da diabetes, ou de redução da glicose no sangue ou no

plasma, ou redução da hemoglobina glicada no sangue ou no plasma diminuem o nível de A1C por pelo menos cerca de 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6,5%, 6,2%, 6,0%, 5,7%, 5,5%, 5,2%, 5,0%, 4,7%, 4,5%, 4,2%, 4,0%, 3,7%, 3,5%, 3,2%, ou 3,0%, ou para pelo menos uma faixa formada por quaisquer duas das porcentagens anteriormente mencionadas, por exemplo, para pelo menos cerca de 4,5% a cerca de 6%, ou para pelo menos cerca de 5,7% a 6,4%.

[246] Em uma modalidade, os métodos para tratamento da diabetes, ou manutenção ou redução da glicose no sangue ou no plasma, ou para manutenção ou redução da hemoglobina glicada no sangue ou no plasma mantêm o nível de FPG, em um sujeito com necessidade do mesmo ou diminuem o nível de FPG em um sujeito com necessidade do mesmo por, pelo menos cerca de 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, ou 90%, ou qualquer faixa resultante de uma combinação de quaisquer duas das porcentagens anteriormente mencionadas, por exemplo, pelo menos cerca de 5% a cerca de 10% ou pelo menos cerca de 15% a cerca de 50%, em relação ao nível de FPG antes da administração de um Composto fornecido na presente invenção. Em uma modalidade particular, os métodos para tratamento da diabetes, ou redução da glicose no sangue ou no plasma, ou redução da hemoglobina glicada no sangue ou no plasma diminuem o nível de FPG para, pelo menos cerca de 150 mg/dL, 145 mg/dL, 140 mg/dL, 135 mg/dL, 130 mg/dL, 126 mg/dL, 125 mg/dL, 120 mg/dL, 115 mg/dL, 110 mg/dL, 105 mg/dL, 100 mg/dL, 99 mg/dL, 95 mg/dL, 90 mg/dL, 85 mg/dL, 80 mg/dL, 75 mg/dL, 70 mg/dL, ou 60 mg/dL, ou para, pelo menos, uma faixa formada por quaisquer duas das porcentagens anteriores, para exemplo, a pelo menos cerca de 70 mg/dL até cerca de 99 mg/dL, ou de pelo menos cerca de 100 mg/dL até cerca de 125 mg/dL.

[247] Em uma modalidade, os métodos para tratamento da diabetes, ou manutenção ou redução da glicose no sangue ou no plasma, ou para manutenção ou redução da hemoglobina glicada no sangue ou no plasma mantêm a glicose no plasma em duas horas durante o OGTT em um sujeito com necessidade dos mesmos ou reduzem a glicose no plasma em duas horas durante um OGTT em um sujeito com necessidade dos mesmos por, pelo menos cerca de 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, ou 90%, ou qualquer faixa resultante de uma combinação de quaisquer duas das porcentagens anteriormente mencionadas, por exemplo, pelo menos cerca de 5% a cerca de 10% ou, pelo menos cerca de 15% a cerca de 50%, em relação à glicose no plasma em duas horas durante um OGTT antes da administração de um Composto fornecido na presente invenção. Em uma modalidade particular, os métodos de tratamento da diabetes ou redução de glicose no sangue e no plasma ou redução de hemoglobina glicada no sangue ou no plasma reduzem a glicose no plasma em duas horas durante um OGTT com o uso de uma carga de glicose de, por exemplo, 75 g de glicose anidra dissolvida em água, para, pelo menos cerca de 300 mg/dL, 270 mg/dL, 250 mg/dL, 220 mg/dL, 200 mg/dL, 199 mg/dL, 190 mg/dL, 180 mg/dL, 170 mg/dL, 160 mg/dL, 150 mg/dL, 140 mg/dL, 139 mg/dL, 130 mg/dL, 120 mg/dL, 110 mg/dL, ou 100 mg/dL, ou para, pelo menos, uma faixa formada por quaisquer duas das porcentagens anteriormente mencionadas, por exemplo, para pelo menos cerca de 199 mg/dL a cerca de 140 mg/dL.

[248] Em uma modalidade, os métodos para tratamento da diabetes, ou redução da glicose no sangue ou no plasma, ou redução da hemoglobina glicada no sangue ou no plasma diminuem o nível de A1C ou o nível de FPG ou de A1C, ou qualquer combinação dos mesmos, em um sujeito com

necessidade dos mesmos de tal modo que o sujeito não é diagnosticado como tendo diabetes, tendo em conta os critérios discutidos nesta seção.

4.5.2.2 Diagnóstico de pré-diabetes

[249] Em uma modalidade, um sujeito está com necessidade de: tratar a pré-diabetes; ou manter ou reduzir a glicose no plasma ou no sangue; ou manter ou reduzir a hemoglobina glicada no sangue ou no plasma, se o sujeito mostra:

(1)	FPG (“glicose no sangue em jejum”) de cerca de 100 mg/dL (5,6 mmol/L) a cerca de 125 mg/dL (6,9 mmol/L) (IFG (“glicose em jejum alterada”))
OU	
(2)	2-h PG (“glicose no plasma”) no OGTT de 75-g (“teste oral de tolerância à diminuída”) de cerca de 140 mg/dL (7,8 mmol/L) a cerca de 199 mg/dL (11,0 mmol/L) (IGT (“glicose em jejum diminuída”))
OU	
(3)	A1C de cerca de 5,7 a cerca de 6,4%

Para todos os três testes, o risco é contínuo, estendendo-se abaixo do limite inferior da faixa e tornando-se desforneclmente maior nas extremidades superiores da faixa.

[250] O teste de FPG verifica os níveis de glicose no sangue em jejum do sujeito. Jejum significa não comer ou beber (exceto água) durante pelo menos 8 horas antes do exame. No OGTT, que é a versão mais comumente realizada do teste de tolerância à glicose, uma dose padrão de glicose é administrada oralmente a um sujeito e as amostras de sangue são tomadas depois (cerca de 2 horas mais tarde) para determinar a rapidez com que a glicose é eliminada do sangue. A1C (também conhecido, *inter alia*, como hemoglobina A1c, HbA1c, A1C, glico-hemoglobina, hemoglobina glicada, ou hemoglobina glicada) é um marcador amplamente usado de glicemia crônica, refletindo os níveis médios de glicose no sangue ao longo de um período de tempo de 2 a 3 meses. ADA 2014 a S87, coluna da esquerda.

[251] Em uma modalidade, os métodos de tratamento de pré-diabetes, ou manutenção ou redução da glicose no sangue ou no plasma, ou de manutenção ou redução da hemoglobina glicada no sangue ou no plasma mantêm o nível de FPG, em um sujeito com necessidade dos mesmos ou diminuem o nível de FPG em um sujeito com necessidade dos mesmos por, pelo menos cerca de 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, ou 90%, ou qualquer faixa resultante de uma combinação de quaisquer duas das porcentagens anteriormente mencionadas, por exemplo, pelo menos cerca de 5% a cerca de 10% ou pelo menos cerca de 15% a cerca de 50%, em relação ao nível de FPG antes da administração de um Composto fornecido na presente invenção. Em uma modalidade particular, os métodos de tratamento de pré-diabetes ou redução de glicose no sangue e no plasma ou de redução de hemoglobina glicada no sangue ou no plasma diminuem o nível de FPG para pelo menos cerca de 125 mg/dL, 120 mg/dL, 115 mg/dL, 110 mg/dL, 105 mg/dL, 100 mg/dL, 99 mg/dL, 95 mg/dL, 90 mg/dL, 85 mg/dL, 80 mg/dL, 75 mg/dL, 70 mg/dL, ou 60 mg/dL, ou para pelo menos uma faixa formada por quaisquer das porcentagens anteriormente mencionadas, por exemplo, a pelo menos cerca de 99 mg/dL a cerca de 70 mg/dL.

[252] Em uma modalidade, os métodos para tratamento de pré-diabetes, ou manutenção ou redução da glicose no sangue ou no plasma, ou para manutenção ou redução da hemoglobina glicada no sangue ou no plasma mantêm a glicose no plasma em duas horas durante o OGTT em um sujeito com necessidade dos mesmos ou diminuem a glicose no plasma em duas horas durante um OGTT em um sujeito com necessidade dos mesmos para, pelo menos cerca de 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, ou 90%, ou qualquer faixa resultante de uma combinação de quaisquer duas das porcentagens anteriormente mencionadas,

por exemplo, pelo menos cerca de 5% a cerca de 10% ou, pelo menos cerca de 15% a cerca de 50%, em relação à glicose no plasma em duas horas durante um OGTT antes da administração de um Composto fornecido na presente invenção. Em uma modalidade particular, os métodos de tratamento de pré-diabetes ou redução de glicose no sangue e no plasma ou redução de hemoglobina glicada no sangue ou no plasma reduzem a glicose no plasma em duas horas durante um OGTT com o uso de uma carga de glicose de, por exemplo, 75 g de glicose anidra dissolvida em água, para, pelo menos cerca de 199 mg/dL, 190 mg/dL, 180 mg/dL, 170 mg/dL, 160 mg/dL, 150 mg/dL, 140 mg/dL, 139 mg/dL, 130 mg/dL, 120 mg/dL, 110 mg/dL, ou 100 mg/dL, ou para, pelo menos, uma faixa formada por quaisquer das porcentagens anteriormente mencionadas, por exemplo, para pelo menos cerca de 139 mg/dL a cerca de 100 mg/dL.

[253] Em uma modalidade, os métodos para tratamento de pré-diabetes, ou manutenção ou redução da glicose no sangue ou no plasma, ou para manutenção ou redução da hemoglobina glicada no sangue ou no plasma mantêm o nível de A1C, em um sujeito com necessidade dos mesmos ou diminuem o nível de A1C em um sujeito com necessidade dos mesmos por, pelo menos cerca de 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, ou 90%, ou qualquer faixa resultante de uma combinação de quaisquer duas das porcentagens anteriormente mencionadas, por exemplo, pelo menos cerca de 5% a cerca de 10% ou pelo menos cerca de 15% a cerca de 50%, em relação ao nível de A1C antes da administração de um Composto fornecido na presente invenção. Em uma modalidade particular, os métodos de tratamento de pré-diabetes ou redução de glicose no sangue e no plasma ou redução de hemoglobina glicada no sangue ou no plasma diminuem o nível de A1C para, pelo menos cerca de 5,7%, 5,6%, 5,5%, 5,2%, 5,0%, 4,7%, 4,5 %, 4,2%, 4,0%, 3,7%, 3,5%, 3,2%, ou 3,0%, ou para, pelo menos, uma faixa

formada por quaisquer das porcentagens anteriormente mencionadas, por exemplo, para pelo menos cerca de 5,6% a cerca de 3,0%.

[254] Em uma modalidade, os métodos de tratamento de pré-diabetes ou redução de glicose no sangue e no plasma ou redução de hemoglobina glicada no sangue ou no plasma diminuem o nível de FPG ou o nível de glicose no plasma ou o A1C, ou qualquer combinação dos mesmos, em um sujeito com necessidade do mesmo, tal que o sujeito não é diagnosticado como tendo pré-diabetes, tendo em conta os critérios discutidos nesta seção.

4.5.2.3 Diagnóstico de diabetes gestacional

[255] Em uma modalidade, um sujeito está com necessidade de: tratar diabetes, em que a diabetes é diabetes gestacional; ou manter ou reduzir a glicose no plasma ou no sangue; ou manter ou reduzir a hemoglobina glicada no sangue ou no plasma, se o sujeito mostra:

[256] Método de Uma Etapa (IADPSG ("International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups" Consensus) (Consenso da Associação Internacional de Grupos de Estudo de Diabetes e Gravidez)):

[257] Realizar um OGTT de 75g, com a glicose plasmática medida em jejum e em cerca de 1h e em cerca de 2h, em cerca de 24-28 semanas de gestação em mulheres não previamente diagnosticadas com diabetes manifesta. O OGTT deve ser realizado na manhã após um jejum de um dia para o outro de pelo menos cerca de 8h. O diagnóstico de diabetes gestacional é feito quando qualquer um dos seguintes valores de glicose no plasma são satisfeitos:

- (1) Jejum: maior ou igual a cerca de 92 mg/dL (5,1 mmol/L);
- (2) 1 h: maior ou igual a cerca de 180 mg/dL (10,0 mmol/L); e
- (3) 2 h: maior ou igual a cerca de 153 mg/dL (8,5 mmol/L).

[258] Método de Duas Etapas (Consenso de NIH ("National Institutes of Health" (Instituto Nacional de Saúde)):

[259] Realizar um GLT de cerca de 50g ("teste de carga de glicose," sem jejum), com medição de glicose plasmática em cerca de 1h, em cerca de 24-28 semanas de gestação em mulheres não previamente diagnosticados com diabetes manifesta. Se o nível de glicose no plasma medido em cerca de 1 h após a carga é maior ou igual a 140 mg/dL (7,8 mmol/L), proceder com o OGTT de cerca de 100 g (Etapa 2). O American College of Obstetricians and Gynecologists (Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas) ("ACOG") recomenda um limite inferior de cerca de 135 mg/dL (7,5 mmol/L) em minorias étnicas de alto risco com maior prevalência de diabetes gestacional e alguns especialistas também recomendam cerca de 130 mg/dL (7,2 mmol/L). O OGTT de cerca de 100g deve ser realizado quando o paciente está em jejum.

[260] O diagnóstico de diabetes gestacional é feito quando, pelo menos dois dos seguintes quatro níveis de glicose no plasma (medida em jejum, a cerca de 1h, cerca de 2h, cerca de 3h após o OGTT) são atingidos ou ultrapassados:

	Carpenter/Coustan*	ou	NDDG ("National Diabetes Data Group" (Grupo de Dados de Diabetes Nacional)) [#]
(1)	95 mg/dL (5,3		105 mg/dL (5,8
Jejum	mmol/L)		mmol/L)
(2)	180 mg/dL (10,0		190 mg/dL (10,6
1h	mmol/L		mmol/L)
(3)	155 mg/dL (8,6		165 mg/dL (9,2
2h	mmol/L)		mmol/L)
(4)	140 mg/dL (7,8		145 mg/dL (8,0
3h	mmol/L)		mmol/L)

*Carpenter e Coustan, "Criteria for screening tests for gestational diabetes," *Am. J. Obstet. Gynecol.* 44:768–773 (1982).

National Diabetes Data Group, “Classification e diagnosis of diabetes mellitus e other categories of glucose intolerance”. *Diabetes* 28:1039–1057 (1979).

[261] Em uma modalidade, os métodos de tratamento da diabetes em que a diabetes é diabetes gestacional, ou de redução de glicose no sangue e no plasma ou redução de hemoglobina glicada no sangue ou no plasma diminuem o nível de glicose no plasma de modo a que o sujeito não é diagnosticado como tendo diabetes gestacional usando Teste de Uma Etapa ou o Teste de Duas Etapas, ou ambos.

4.5.2.4 Diagnóstico de Diabetes Autoimune Latente em Adultos

[262] Em uma modalidade, um sujeito está com necessidade de: tratar diabetes, em que a diabetes é diabetes autoimune latente em adultos; ou manter ou reduzir a glicose no plasma ou no sangue; ou manter ou reduzir a hemoglobina glicada no sangue ou no plasma, se o sujeito apresenta pelo menos duas das seguintes características:

- menos de 50 anos de idade no momento do diagnóstico do diabetes
- peso normal (índice de massa corporal inferior a 25)
- sintomas agudos (como sede excessiva, micção frequente, ou perda de peso não intencional) quando diagnosticado com diabetes
- uma história pessoal de uma outra doença autoimune, tal como doença autoimune da tiróide, artrite reumatóide ou doença celíaca
- uma história familiar de diabetes Tipo 1 ou outras doenças autoimunes

[263] Em uma outra modalidade, um sujeito está com necessidade de: tratar diabetes, em que a diabetes é diabetes autoimune latente em adultos; ou manter ou reduzir a glicose no plasma ou no sangue; ou a manutenção ou reduzir a hemoglobina glicada no sangue ou no plasma, se o sujeito mostra níveis elevados de autoanticorpos pancreáticos e foi recentemente diagnosticado com

diabetes, mas não necessita de insulina. Em uma modalidade específica, a presença de anticorpos é medida com o uso de um teste de anticorpos de GAD ("ácido glutâmico descarboxilase"). Um teste de anticorpos de GAD é um teste de sangue que mede se o corpo do sujeito está produzindo um tipo de anticorpo, que destrói as suas próprias células de GAD.

[264] Em uma modalidade, os métodos para tratameto da diabetes, em que a diabetes é diabetes autoimune latente em adultos, ou redução de glicose no sangue e no plasma ou redução de hemoglobina glicada no sangue ou no plasma diminuem o nível de glicose no plasma de modo que o sujeito não é diagnosticado como tendo diabetes autoimune latente.

4.5.2.5 Populações de Pacientes

[265] Em uma modalidade, a pré-diabetes ou diabetes é causada por, ou acompanhada por obesidade. Em uma determinada modalidade, um sujeito obeso tem um índice de massa corporal ("IMC") de pelo menos cerca de 30 kg/m². O Diagnóstico e Controle da Obesidade, American Academy of Family (Academia Americana de Médicos de Família) de 2013, disponível em http://www.aafp.org/dam/AAFP/documents/patient_care/fitness/obesity-diagnosis-management.pdf (último acesso em 28 de agosto de 2014). O IMC é calculado como segue:

$$\text{IMC} = (\text{peso em kg})/(\text{altura do sujeito em metros})^2.$$

[266] Em uma modalidade, o sujeito com necessidade de tratamento de pré-diabetes, diabetes ou com necessidade de manutenção ou redução de glicose no plasma ou no sangue, ou com necessidade de manutenção ou redução da hemoglobina glicada não foi previamente tratado para pré-diabetes ou diabetes.

[267] Em uma modalidade, o sujeito com necessidade de tratamento de pré-diabetes, diabetes ou com necessidade de manutenção ou

redução de glicose no sangue ou no plasma, ou com necessidade de manutenção ou redução da hemoglobina glicada apresenta as reações de hipersensibilidade e alérgicas, incluindo, mas não se limitando a, anafilaxia, a medicamentos com insulina, tais como, HUMALOG(R).

[268] Em uma modalidade, o sujeito com necessidade de tratamento de pré-diabetes, diabetes ou com necessidade de manutenção ou redução de glicose no plasma ou no sangue, ou com necessidade de manutenção ou redução da hemoglobina glicada está em risco de hipocalemia. Todos os produtos de insulina, tais como HUMALOG(R), causam um deslocamento do potássio a partir do espaço extracelular para o intracelular, possivelmente levando à hipocalemia. A hipocalemia não tratada pode causar, por exemplo, paralisia respiratória, arritmia ventricular e a morte. Os sujeitos com risco de ter hipocalemia são, por exemplo, os sujeitos que usam medicamentos para baixar o potássio, sujeitos que tomam medicamentos sensíveis a concentrações de potássio no soro e sujeitos que receberam a insulina administrada por via intravenosa.

[269] Em uma modalidade, o sujeito com necessidade de tratamento de pré-diabetes, diabetes ou com necessidade de manutenção ou redução de glicose no plasma ou no sangue, ou com necessidade de manutenção ou redução da hemoglobina glicada é do sexo feminino. Em uma modalidade, a sujeita com necessidade de tratamento de pré-diabetes, diabetes ou com necessidade de manutenção ou redução de glicose no plasma ou no sangue, ou com necessidade de manutenção ou redução da hemoglobina glicada esta grávida. Em uma modalidade, o sujeito com necessidade de tratamento de pré-diabetes, diabetes ou com necessidade de manutenção ou redução de glicose no plasma ou no sangue, ou com necessidade de manutenção ou redução da hemoglobina glicada é do sexo masculino.

[270] Em uma modalidade, o sujeito com necessidade de tratamento de pré-diabetes, diabetes ou com necessidade de manutenção ou redução de glicose no sangue ou no plasma, ou com necessidade de manutenção ou redução da hemoglobina glicada tem pelo menos cerca de 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, ou 90 anos de idade. Em uma modalidade, o sujeito com necessidade de tratamento de pré-diabetes, diabetes ou com necessidade de manutenção ou redução de glicose no sangue ou no plasma, ou com necessidade de manutenção ou redução da hemoglobina glicada tem menos que cerca de 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, ou 90 anos de idade. Em uma modalidade específica, a idade do sujeito descrito neste parágrafo varia de cerca de 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, ou 85, 90 anos (a "Primeira Lista") para cerca de 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, ou 90 anos (a "Segunda Lista"), por exemplo, de 10-45 anos, 30-90 anos, ou qualquer faixa etária, resultante de uma combinação de um número da primeira lista com um número da segunda lista, em que o número da segunda lista é maior do que o número da primeira lista.

[271] Em uma modalidade, o sujeito com necessidade de tratamento de pré-diabetes, diabetes ou com necessidade de manutenção ou redução de glicose no plasma ou no sangue, ou com necessidade de manutenção ou redução da hemoglobina glicada é um sujeito em período de amamentação. Os fármacos de sulfonilureia estimulam as células beta do pâncreas para liberar insulina. Algumas sulfoniluréis são conhecidas por serem excretadas no leite humano. Devido ao potencial para hipoglicemia que pode existir em lactentes, o uso de sulfonilureias em sujeitos em período de amamentação deve ser evitado.

[272] Em uma modalidade, o sujeito com necessidade de tratamento de pré-diabetes, diabetes ou com necessidade de manutenção ou redução de glicose no sangue ou no plasma, ou com necessidade de manutenção

ou redução da hemoglobina glicada é um sujeito com insuficiência cardíaca da Classe III ou IV segundo a New York Heart Association ("NYHA"). Os médicos geralmente classificam insuficiência cardíaca de acordo com a gravidade dos sintomas de um sujeito. A tabela que segue descreve o sistema de classificação mais usado, a classificação funcional de NYHA. O sistema coloca os pacientes em uma das quatro categorias com base no quanto eles são limitados durante a atividade física. Alguns medicamentos para diabetes, como a rosiglitazona (AVANDIA(R)) são contra-indicados para os sujeitos descritos neste parágrafo.

Classe	Capacidade Funcional: Como um paciente com doença cardíaca se sente durante a atividade física
I	Pacientes com doença cardíaca, mas resultando em nenhuma limitação de atividade física. Atividade física normal não causa fadiga indevida, palpitação, dispnéia ou dor anginosa.
II	Pacientes com doença cardíaca como resultado em uma ligeira limitação da Atividade física. Eles são confortáveis em repouso. Atividade físicas Comuns resultam em fadiga, palpitação, dispnéia ou dor anginosa.
III	Pacientes com doença cardíaca, resultando em limitação acentuada da Atividade física. Eles são confortáveis em repouso. Menos do que a Atividade normal causa fadiga, palpitações, dispneia ou dor anginosa.
IV	Pacientes com doença cardíaca resultando em incapacidade de exercer qualquer atividade física sem desconforto. Os sintomas de insuficiência cardíaca ou a síndrome de angina podem estar presentes mesmo em repouso. Se qualquer atividade física for empreendida, o desconforto aumenta.

http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/Classes-of-Heart-Failure_UCM_306328_Article.jsp (last accessed August 28, 2014).

[273] Em uma modalidade, o sujeito com necessidade de tratamento de pré-diabetes, diabetes ou com necessidade de manutenção ou redução de glicose no sangue ou no plasma, ou com necessidade de manutenção ou redução da hemoglobina glicada é um sujeito com uma reação de hipersensibilidade a inibidores dipeptidil-peptidase-4 ("inibidor de DPP-4"), tais como sitagliptina (JANUVIA® (R)). Estas reações incluem, mas não se limitam a, anafilaxia, angioedema e doenças esfoliativas da pele, tais como síndrome de Stevens-Johnson.

[274] Em uma modalidade, o sujeito com necessidade de tratamento de pré-diabetes, diabetes ou com necessidade de manutenção ou redução de glicose no sangue ou no plasma, ou com necessidade de manutenção ou redução da hemoglobina glicada é um sujeito com função renal normal (taxa de filtração glomerular ("GFR") acima de cerca de 90 mL/min/1,73m² e sem proteinúria), com doença renal crônica (Estágio 1) (GFR acima de cerca de 90 mL/min/1,73m² com evidência de lesão renal), com doença renal crônica (Estágio 2) (leve, GFR de cerca de 60 a cerca de 89 mL/min/1,73m² com evidência de danos nos rins), com doença renal crônica (Estágio 3) (moderada, GFR de cerca de 30 a cerca de 59 mL/min/1,73m²), com doença renal crônica (Estágio 4) (grave, GFR de cerca de 15 a cerca de 29 mL/min/1,73m²) ou com da doença renal crônica (Estágio 5) (insuficiência renal, GFR menor que cerca de 15 mL/min/1,73m², em que o sujeito pode ou não necessitar de diálise).

4.6 Composições Farmacêuticas e Rotas de Administração

[275] São fornecidas na presente invenção composições farmacêuticas que compreendem um Composto fornecido na presente invenção e um carreador farmaceuticamente aceitável. Em uma modalidade particular, as composições farmacêuticas são aquelas, em que a composição é adequada para administração tópica, oral, subcutânea ou intravenosa.

[276] São fornecidas na presente invenção composições que compreendem uma quantidade eficaz de um Composto e composições que compreendem uma quantidade eficaz de um Composto e um carreador ou veículo farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica aqui descrita é adequada para administração oral, parentérica, mucosal, transdérmica ou tópica.

[277] Os Compostos podem ser administrados a um paciente por via oral ou parentericamente na forma convencional de preparações, tais como

cápsulas, microcápsulas, comprimidos, grânulos, pó, trociscos, pílulas, supositórios, injeções, suspensões e xaropes. As formulações adequadas podem ser preparadas por métodos comumente usados usando aditivos convencionais, orgânicos ou inorgânicos, tais como um excipiente (por exemplo, sacarose, amido, manitol, sorbitol, lactose, glicose, celulose, talco, fosfato de cálcio ou carbonato de cálcio), um ligante (por exemplo, celulose, metilcelulose, hidroximetilcelulose, polipropilpirrolidona, polivinilpirrolidona, gelatina, goma arábica, polietileno glicol, sacarose ou amido), um desintegrante (por exemplo, amido, carboximetil celulose, hidroxipropilamido, hidroxipropilcelulose pouco substituída, bicarbonato de sódio, fosfato de cálcio ou citrato de cálcio), um lubrificante (por exemplo, estearato de magnésio, ácido silícico ligeiramente anidro, talco ou lauril sulfato de sódio), um agente aromatizante (por exemplo, ácido cítrico, mentol, glicina ou pó de laranja), um conservante (por exemplo, benzoato de sódio, bissulfito de sódio, metilparabeno ou propilparabeno), um estabilizador (por exemplo, ácido cítrico, citrato de sódio ou ácido acético), um agente de suspensão (por exemplo, metilcelulose, polivinil pirroliclona ou estearato de alumínio), um agente dispersante (por exemplo, hidroxipropilmetilcelulose), um diluente (por exemplo, água), e cera de base (por exemplo, manteiga de cacau, vaselina branca ou polietileno glicol). A quantidade eficaz do Composto na composição farmacêutica pode estar a um nível que irá exercer o efeito desejado; por exemplo, cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 1000 mg/kg ou cerca de 0,5 mg/kg a cerca de 100 mg/kg do peso corporal de um paciente em dosagem unitária para administração tanto oral como parentérica.

[278] A dose de um Composto a ser administrada a um paciente é muito amplamente variável e pode ser conforme a opinião de um profissional de saúde. Em geral, os Compostos podem ser administrados uma a quatro vezes por dia em uma dose de cerca de 0,1 mg/kg do peso corporal de um paciente a

cerca de 1000 mg/kg do peso corporal de um paciente em um paciente, mas a dosagem acima pode ser devidamente variada dependendo da idade, peso corporal e condição médica do paciente e do tipo de administração. Em uma modalidade, a dose é de cerca de 0,05 mg/kg do peso corporal de um paciente a cerca de 500 mg/kg do peso corporal de um paciente, de 0,05 mg/kg do peso corporal de um paciente a cerca de 100 mg/kg do peso corporal de um paciente, cerca de 0,5 mg/kg do peso corporal de um paciente a cerca de 100 mg/kg do peso corporal de um paciente, cerca de 0,1 mg/kg do peso corporal de um paciente a cerca de 50 mg/kg do peso corporal do paciente ou cerca de 0,1 mg/kg do peso corporal de um paciente a cerca de 25 mg/kg do peso corporal de um paciente. Em uma modalidade, uma dose é administrada por dia. Em uma outra modalidade, duas doses são administradas por dia. Em qualquer caso dado, a quantidade do Composto administrado irá depender de tais fatores como a solubilidade do componente ativo, a formulação usada e a rota de administração.

[279] Em uma outra modalidade, são fornecidos na presente invenção métodos para o tratamento da dor, pré-diabetes e diabetes; e métodos para a manutenção ou redução de glicose no sangue ou no plasma, e a manutenção ou redução da hemoglobina glicada; que compreende a administração de cerca de 7,5 mg/dia a cerca de 75 g/dia, cerca de 3,75 mg/dia a cerca de 37,5 g/dia, cerca de 3,75 mg/dia a cerca de 7,5 g/dia, cerca de 37,5 mg/dia a cerca de 7,5 g/dia, cerca de 7,5 mg/dia a cerca de 3,75 g/dia, cerca de 3,75 mg/dia a cerca de 1,875 g/dia, cerca de 3,75 mg/dia a cerca de 1000 mg/dia, cerca de 3,75 mg/dia a cerca de 800 mg/dia, cerca de 3,75 mg/dia a cerca de 500 mg/dia, cerca de 3,75 mg/dia a cerca de 300 mg/dia, ou cerca de 3,75 mg/dia a cerca de 150 mg/dia de um Composto a um paciente com necessidade do mesmo. Em uma modalidade particular, os métodos aqui divulgados

compreendem a administração de 1 mg/dia, 5 mg/dia, 10 mg/dia, 15 mg/dia, 20 mg/dia, 30 mg/dia, 40 mg/dia, 45 mg/dia, 50 mg/dia, 60 mg/dia, 75 mg/dia, 100 mg/dia, 125 mg/dia, 150 mg/dia, 200 mg/dia, 250 mg/dia, 300 mg/dia, 400 mg/dia, 600 mg/dia, 800 mg/dia, 1000 mg/dia, 1500 mg/dia, 2000 mg/dia, 2500 mg/dia, 5000 mg/dia, ou 7500 mg/dia de um Composto a um paciente com necessidade do mesmo.

[280] Em uma outra modalidade, são fornecidas na presente invenção formulações de dosagem unitária que compreendem entre cerca de 7,5 mg a cerca de 75 g, cerca de 3,75 mg a cerca de 37,5 g, cerca de 3,75 mg a cerca de 7,5 g, cerca de 37,5 mg a cerca de 7,5 g, cerca de 7,5 mg e cerca de 3,75 g, cerca de 3,75 mg a cerca de 1,875 g, cerca de 3,75 mg a cerca de 1000 mg, cerca de 3,75 mg a cerca de 800 mg, cerca de 3,75 mg a cerca de 500 mg, cerca de 3,75 mg a cerca de 300 mg, ou cerca de 3,75 mg a cerca de 150 mg de um Composto.

[281] Em uma modalidade particular, são fornecidas na presente invenção formulações de dosagem unitária compreendendo cerca de 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg, 1,000 mg, 1500 mg, 2000 mg, 2500 mg, 5000 mg ou 7500 mg de um Composto.

[282] Em uma outra modalidade, são fornecidas na presente invenção formulações de dosagem unitária que compreendem uma dose do Composto que atinge uma concentração no plasma alvo do Composto em um paciente ou em um modelo animal. Em uma modalidade particular, são fornecidas na presente invenção formulações de dosagem unitária que atingem uma concentração no plasma do Composto que varia de cerca de 0,001 µg/mL a cerca de 100 mg/ml, cerca de 0,01 µg/mL a cerca de 100 mg/ml, cerca de 0,01 µg/mL a cerca de 10 mg/ml, cerca de 0,1 µg/mL a cerca de 10 mg/ml, cerca de

0,1 µg/mL a cerca de 500 µg/mL, cerca de 0,1 µg/mL a cerca de 500 µg/mL, cerca de 0,1 µg/mL a cerca de 100 µg/mL, ou cerca de 0,5 µg/mL a cerca de 10 µg/mL em um paciente ou em um modelo animal. Para atingir essas concentrações no plasma, um Composto ou uma composição farmacêutica do mesmo pode ser administrada em doses que variam de 0,001 µg a 100.000 mg, dependendo da rota de administração. Em certas modalidades, as doses subsequentes de um Composto podem ser ajustadas de acordo com base nas concentrações de plasma do Composto obtidas com as doses iniciais do Composto ou composição farmacêutica do mesmo administrada ao sujeito.

[283] Um Composto pode ser administrado uma, duas, três, quatro ou mais vezes por dia.

[284] Um Composto pode ser administrado oralmente por razões de conveniência. Em uma modalidade, quando administrado por via oral, um Composto é administrado com uma refeição e água. Em uma outra modalidade, o Composto é disperso em água ou suco (por exemplo, suco de maçã ou suco de laranja) e administrado por via oral como uma suspensão. Em uma outra modalidade, quando administrado por via oral, um Composto é administrado em um estado de jejum.

[285] O Composto pode também ser administrado por via intradérmica, por via intramuscular, por via intraperitoneal, por via percutânea, por via intravenosa, por via subcutânea, intranasal, por via epidural, por via sublingual, por via intracerebral, por via intravaginal, por via transdérmica, por via retal, por via mucosa, por inalação ou topicamente nas orelhas, nariz, olhos ou pele. O modo de administração é deixado a critério do profissional de saúde, e pode depender, em parte, do local da condição médica.

[286] Em uma modalidade, são fornecidas na presente invenção cápsulas contendo um Composto sem um carreador, excipiente ou veículo adicional.

[287] Em uma outra modalidade, são fornecidas aqui composições que compreendem uma quantidade eficaz de um Composto e um carreador ou veículo farmacêuticamente aceitável, em que um carreador ou veículo farmacêuticamente aceitável pode compreender um excipiente, diluente ou uma mistura dos mesmos. Em uma modalidade, a composição é uma composição farmacêutica.

[288] As composições podem ser sob a forma de comprimidos, comprimidos mastigáveis, cápsulas, soluções, soluções parentéricas, trociscos, supositórios e suspensões e semelhantes. As composições podem ser formuladas para conter uma dose diária, ou uma fração conveniente de uma dose diária, em uma dosagem unitária, que pode ser um único comprimido ou cápsula ou volume conveniente de um líquido. Em uma modalidade, as soluções são preparadas a partir de sais solúveis em água. Em geral, todas as composições são preparadas de acordo com métodos conhecidos na química farmacêutica. As cápsulas podem ser preparadas misturando um Composto com um carreador ou diluente adequado e enchendo a quantidade adequada da mistura nas cápsulas. Os carreadores e diluentes habituais incluem, mas não se limitam a, substâncias em pó inertes tais como amido de muitos tipos diferentes, celulose em pó, especialmente celulose cristalina e microcristalina, açúcares tais como frutose, manitol e sacarose, farinhas de cereais e pós comestíveis semelhantes.

[289] Os comprimidos podem ser preparados por compressão direta, por granulação úmida, ou por granulação a seco. As suas formulações incorporam geralmente diluentes, ligantes, lubrificantes e desintegrantes bem como o Composto. Os diluentes típicos incluem, por exemplo, vários tipos de

amido, lactose, manitol, caulim, fosfato ou sulfato de cálcio, sais inorgânicos tais como cloreto de sódio e açúcar em pó. Derivados de celulose em pó também são úteis. Em uma modalidade, a composição farmacêutica é livre de lactose. Os ligantes para comprimidos típicos são substâncias tais como amido, gelatina e açúcares tais como lactose, frutose, glicose e semelhantes. As gomas naturais e sintéticas também são convenientes, incluindo acácia, alginatos, metilcelulose, polivinilpirrolidina e semelhantes. Polietileno glicol, etilcelulose e ceras podem também servir como ligantes.

[290] Um lubrificante pode ser necessário em uma formulação de comprimidos para impedir que o comprimido e orifícios se prendam na matriz. O lubrificante pode ser escolhido a partir de sólidos escorregadios tais como talco, estearato de magnésio e cálcio, ácido esteárico e óleos vegetais hidrogenados. Os desintegradores de comprimidos são substâncias que incham quando molhadas para quebrar o comprimido e liberar o Composto. Eles incluem amidos, argilas, celulosas, alginas e gomas. Mais particularmente, amidos de milho e de batata, metilcelulose, ágar, bentonita, celulose de madeira, esponja natural em pó, resinas de troca catiônica, ácido algínico, goma guar, polpa de citrinos e carboximetil celulose, por exemplo, podem ser usados, bem como lauril sulfato de sódio. Os comprimidos podem ser revestidos com açúcar como um aromatizante e selante, ou com agentes protetores formadores de filme para modificar as propriedades de dissolução do comprimido. As composições podem também ser formuladas como comprimidos mastigáveis, por exemplo, por uso de substâncias tais como manitol na formulação.

[291] Quando é desejado administrar um Composto como um supositório, bases típicas podem ser usadas. A manteiga de cacau é uma base de supositório tradicional, a qual pode ser modificada por adição de ceras para aumentar ligeiramente o seu ponto de fusão. As bases de supositório miscíveis

em água compreendendo, particularmente, polietileno glicóis de vários pesos moleculares são de grande uso.

[292] O efeito do Composto pode ser retardado ou prolongado pela formulação adequada. Por exemplo, um pélete lentamente solúvel do Composto pode ser preparado e incorporado em um comprimido ou cápsula, ou como dispositivo implantável de liberação lenta. A técnica também inclui a produção de péletes de diferentes taxas de dissolução e enchimento das cápsulas com uma mistura de péletes. Os comprimidos, cápsulas ou grânulos podem ser revestidos com um filme que resiste à dissolução durante um período de tempo previsível (o revestimento pode compreender, por exemplo, polimetilacrilatos ou etilcelulose). Mesmo as preparações parentéricas podem ser tornar de longa ação, dissolvendo ou suspendendo o Composto em veículos oleosos ou emulsionados que lhe permitam dispersar lentamente no soro.

5. EXEMPLOS

5.1. Exemplos Biológicos

5.1.1 Ensaios In Vitro

[293] Linhagens de células NAV recombinantes

[294] Ensaios *in vitro* foram realizados em uma linhagem de células recombinante que expressa de forma estável uma proteína heterotrimérica de interesse a partir de um ácido nucleico introduzido que codifica a subunidade alfa (hNav1.7, SCN9A), a subunidade beta (SCNB1) e a subunidade beta (SCNB2). A linhagem de células foi manipulada usando células embrionárias humanas de rim 293 como a base hospedeira. As linhagens de células adicionais que expressam estávelmente a subunidade alfa de Nav1.7 ou Nav1.5 recombinante isoladamente ou em combinação com várias subunidades beta podem também ser usadas em ensaios *in vitro*.

[295] Para gerar as células e linhagens de células fornecidas na presente invenção, pode-se usar, por exemplo, a tecnologia descrita na Patente US 6.692.965 e WO/2005/079462. Ambos os documentos são aqui incorporados a título de referência na sua totalidade. Esta tecnologia fornece a avaliação em tempo real de milhões de células de tal modo que qualquer número desejado de clones (a partir de centenas a milhares de clones) que expressa o(s) gene(s) desejado pode ser selecionado. Usando técnicas de separação de células, tal como a seleção de células por citometria de fluxo (por exemplo, com uma máquina de FACS) ou seleção de células magnética (por exemplo, com uma máquina de MACS), uma célula por cavidade é automaticamente depositada com alta confiança estatística em um recipiente de cultura (tal como uma placa de cultura com 96 cavidades). A velocidade e a automação da tecnologia permitem que as linhagens de células recombinantes multigênicas sejam facilmente isoladas.

[296] **Ensaio In-Vitro de Potencial de Membrana FDSS**

[297] As células que expressam de forma estável as subunidades hNav1.7 α , $\beta 1$ e $\beta 2$ foram mantidas sob condições padrões de cultura de células em meio Eagle modificado da Dulbecco suplementado com 10% de soro fetal bovino, glutamina e HEPES. No dia antes do ensaio, as células foram colhidas a partir de placas de estoque usando o reagente de dissociação de células, por exemplo, tripsina, CDB (GIBCO), ou extrator de células (Mediatech), e colocadas em placas a 10.000 - 25.000 células por cavidade em placas de 384 cavidades em meio de crescimento. As placas de ensaio foram mantidas em uma incubadora de cultura de células a 37°C sob 5% de CO₂ durante 22-48 horas. O meio foi então removido das placas de ensaio e o corante fluorescente de potencial de membrana diluído em tampão de carga (NaCl 137 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 1,25 mM, HEPES 25 mM, glicose 10 mM) foi adicionado.

[298] Corante(s) de potencial de membrana: O corante azul de potencial membrana (Molecular Devices Inc.), ou o corante sensível a potencial de membrana, HLB021-152 (AnaSpec) foram combinados com um inibidor de fluorescência, por exemplo, Dipicrilamina (DPA), Violeta Ácido 17 (AV 17), Diazina Preto (DB), HLB30818, FD e C Preto Shade, Azul de Tripano, Azul de Bromofenol, HLB30701, HLB30702, HLB30703, Amarelo de Nitrazina, vermelho Nitro, DABCYL (Molecular Probes), FD e C vermelho NO. 40, QSY (Molecular Probes), supressores de íons de metal (por exemplo, Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+}), e íons iodeto.

[299] As células foram incubadas com o corante de potencial de membrana durante 45-60 minutos a 37°C. As placas de ensaio carregadas com corante foram então colocadas no leitor de placas fluorescentes de alto rendimento (Hamamatsu FDSS). A leitura cinética foi iniciada com o imageamento da placa de ensaio a cada segundo. Após 10 s, o tampão de ensaio sozinho, ou Composto de teste diluídas no tampão de ensaio, foram adicionados às células (1° etapa de adição) e a leitura cinética continuou a cada 2 segundos durante 2 minutos no total após o que as células foram estimuladas com veratridina e veneno de escorpião (2° etapa de adição) diluída em tampão de ensaio para avaliar os efeitos dos Compostos de teste.

[300] As proteínas de veneno de escorpião e veratridina modulam a atividade dos canais de sódio dependentes de voltagem através de uma combinação de mecanismos, incluindo uma alteração da cinética de inativação. A ativação resultante dos canais de sódio em células que expressam NaV1.7 estáveis altera o potencial de membrana celular e o sinal fluorescente aumenta como um resultado da despolarização.

[301] A resposta de controle causada pela veratridina e veneno de escorpião com tampão apenas (sem os Compostos testados) foi tomada como a

resposta máxima. Os resultados do ensaio são expressos em unidades de fluorescência relativa (RFU) e podem ser determinados usando o sinal máximo durante a segunda etapa de adição/ou de estimulação através do cálculo da diferença de sinal mínimo e máximo durante a etapa da 2ª adição/estimulação. A inibição do sinal foi estimada para cada concentração do Composto de teste em triplicata. Os dados foram analisados usando o software GraphPad Prism para determinar o valor de IC₅₀ para o Composto de teste.

[302] A veratridina e veneno de escorpião de *Leiurus quinquestriatus quinquestriatus* podem ser adquiridos junto à Sigma-Aldrich (St. Louis, MO). As soluções de estoque foram preparadas como 10 mM (veratridina) em DMSO e como 1 mg/ml (veneno de escorpião) em água desionizada. Os agonistas de canais de sódio foram diluídos em tampão de ensaio a uma concentração de 4x com concentração final sendo de 2-25 µM para veratridina e 2-20 µg/mL para o veneno de escorpião.

[303] Compostos de teste foram preparados como estoque de 2 - 10 mM em DMSO. As soluções de estoque foram adicionalmente diluídas em DMSO em etapas de diluição em série e, em seguida, transferidas para tampão de ensaio como 4x das concentrações de ensaio finais. Os Compostos de teste foram adicionados durante a primeira etapa de adição (pré-estimulação) na leitura cinética. Todas as concentrações do Composto de teste foram avaliadas em triplicata.

[304] Os Compostos 1, 2, 3, 12, 13, 16, 26 e 32 mostraram valores de IC₅₀ de NaV1.7 menores do que 0,13 µM; os Compostos 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 18, 20 e 28 mostraram valores de IC₅₀ de NaV1.7 entre 0,13 e 1,0 µM; os Compostos 14, 17, 19, 21, 22 e 23 mostraram valores de IC₅₀ de NaV1.7 maiores do que 1,0 µM e menores do que 20,0 µM.

[305] O Composto 54 mostrou um valor de IC₅₀ de NaV1.7 menor do que 0,1 µM. Os Compostos 35, 43, 46, 49, 55, 57 e 59 mostraram valores de IC₅₀ de NaV1.7 entre 0,1µM e 0,5 µM. Os Compostos 34, 48, 49, 50, 51, 56 e 68 mostraram valores de IC₅₀ NaV1.7 maiores do que 0,5 µM e iguais ou menores do que 1,0 µM. Os Compostos 42, 45, 47, 52 e 58 mostraram valores de IC₅₀ de NaV1.7 maiores do que 1,0 µM e menores do que 20,0 µM

[306] **Ensaio Eletrofisiológico de Patchliner In-Vitro**

[307] O registro da corrente de sódio a partir das linhagens de células HEK293 estáveis que expressam NaV1.7 ou NaV1.5 foi feito em um instrumento de Patchliner®, Nanion Technologies. O Patchliner® é uma plataforma de patch clamp de bancada totalmente automatizada e pode registrar simultaneamente até oito células individuais com selos GΩ.

[308] Para os experimentos de patch-clamp, as células foram cultivadas sob condições de cultura padrão em meio Eagle modificado da Dulbecco suplementado com 10% de soro fetal bovino, glutamina e HEPES. As células foram colhidas e mantidas em suspensão por até 4 horas sem mudança significativa na qualidade ou capacidade do “patch”. Os registros de patch-clamp das células totais foram realizados de acordo com o procedimento padrão de Nanion para o Patchliner®. Os experimentos foram conduzidos à temperatura ambiente.

[309] Os protocolos de tensão foram projetados para estabelecer: 1) amplitude da corrente de pico (I_{\max}), 2) potencial de teste (V_{\max}) e 3) potencial de meia-inativação ($V_{1/2}$) para cada uma das oito células individuais. Para determinar $V_{1/2}$, um protocolo de inativação em estado estacionário padrão foi executado com o uso de uma série de quinze pré-pulsos de despolarização de 500 ms em incrementos de 10 mV (início a -130mV) e imediatamente seguido de um pulso de teste de 10 ms para V_{\max} . Para estimar a afinidade do Composto de

teste para o estado inativado de canal de sódio (K_i), o potencial de manutenção para cada célula foi definido automaticamente para o $V_{1/2}$ calculado a partir de uma base de dados de inativação em estado estacionário. A corrente foi ativada com o seguinte protocolo de voltagem: manter a $V_{1/2}$ para 2-5 segundos, voltar para -120mV para 5-10ms para aliviar a inativação rápida, passar para o potencial de teste (V_{max}) por 10-20 ms. Este protocolo de tensão foi repetido a cada 10 segundos para estabelecer a linha de base com 2-3 adições de tampão seguido pela adição dos Compostos de teste. A inibição dependente da dose foi analisada usando o Pacote de Análise de Dados de Nanion.

[310] Os Compostos 1, 2, 5, 6, 8, 11, 12, 13, 15, 16, 20, 24, 26, 28, 29 e 32 mostraram valores de IC50 de NaV1.7 menores do que 0,1 μ M; os Compostos 14, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 25 e 33 mostraram um valor de IC50 de NaV1.7 entre 0,1 e 1,0 μ M.

[311] Os Compostos 44, 49, 53, 54, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67 e 69 mostraram valores de IC50 de NaV1.7 menores do que 0,1 μ M. OS Composto 34 e 52 mostraram um valor de IC50 de NaV1.7 maior do que 0,1 μ M e menor ou igual a 0,5 μ M. Os Compostos 47 e 58 mostraram valores de IC50 de NaV1.7 maiores do que 1,0 μ M e menores do que 10,0 μ M. Os Compostos 44, 49, 56 e 58 mostraram um valor de IC50 de NaV1.5 mior do que 10,0 μ M (IC50 conforme medido no Ensaio eletrofisiológico de Patchliner como descrito nesta seção começando no ponto [00305]).

[312] **Ensaio de Inibição *In-vitro* de Citocromo P450 (CYP450)**

[313] Nós avaliamos a interação dos candidatos a fármaco com enzimas do citocromo P450 que são um dos principais determinantes da depuração do fármaco através do metabolismo oxidativo com o uso de um ensaio de triagem de CYP450 à base de fluorescência de alto rendimento

compatível (Vivid® CYP450, Invitrogen) de acordo com as instruções do fabricante.

[314] Em resumo, os Compostos de teste em quatro diferentes concentrações (μM - 6,0, 2,0, 0,7, 0,2), um controle positivo (Cetoconazol) e um solvente de controle foram incubados à temperatura ambiente em cavidades exclusivas de uma placa de microtitulação de 96 cavidades com complexo de enzima CYP3A4 durante 20 minutos. A fluorescência pré-leitura (Ex- 485 nm/5 Em-30 nm) foi medida no início da incubação com o uso de um leitor-monocromador de microplacas Tecan Safire² para determinar a fluorescência de base. No final do período de incubação, adicionou-se substrato de enzima e coenzima e a reação foi monitorada cineticamente durante 1 hora através da medição de fluorescência a cada minuto. O efeito dos Compostos de teste sobre a inibição do metabolismo de CYP3A4 do substrato fornecido foi determinado calculando a razão da taxa de reação eficaz na presença do Composto de teste para aquela na ausência de inibidor.

[315] Os Compostos 9, 11, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 21 e 22 mostraram 0-25% de inibição de CYP3A4 na concentração de teste 6 μM ; os Compostos 5, 6, 8, 10 e 16 mostraram 25-50% de inibição de CYP3A4 na concentração de teste de 6 μM ; os Compostos 1, 2, 3, 4, 12, 20 e 32 mostraram 50-100% de inibição de CYP3A4 na concentração de teste de 6 μM .

5.1.2 Ensaios *In Vivo*

[316] Teste de Formalina

[317] O teste de formalina (comportamentos de dor) produz duas fases de resposta, fase 1 (0 a 10 minutos após a injeção com formalina) está relacionada com danos diretos em nociceptores nas terminações nervosas sensoriais e mimetiza a dor pós-cirúrgica e dor de ferida, enquanto a fase 2 (11

a 40 minutos após a injeção com formalina) está relacionada com dor de neuroinflamação que mimetiza a artrite inflamatória (dor nas articulações).

[318] Cada animal foi aclimatizado por 2-3 dias antes dos testes. Após aclimação, um Composto de teste, um controle positivo, tal como mexiletina ou lidocaína, que são bem conhecidos por inibir a dor, ou um controle de veículo, tal como salina, foi administrado por injeção intraperitoneal ou por via oral por gavagem de 15-20 minutos antes da administração de formalina. O momento da administração do Composto de teste foi registrado. A solução de formalina (1,25%) em PBS foi injetada subcutaneamente (s.c.) em um volume de 50 µL na pata traseira de um dorso de cada rato, no tempo (T) = 0 minuto. Cada animal foi então colocado em uma câmara de observação clara. A observação foi iniciada a T = 1 minuto e continuou a 60 minutos após a injeção. O número de retrações da pata (lambidas, mordidas ou agitação) por minuto foi registrado para cada animal por um analisador de nocicepção automatizado (Yaksh et al. "Um estremeamento sistema automatizado de detecção para uso no bioensaio nociceptiva formalina," J. Appl. Physiol. 2001; 90: 2386-2402). Isto foi realizado através da medição do movimento de uma banda de metal pequena (0,5 gramas) que foi colocada no tornozelo perto da pata injetada 15-30 minutos antes da administração do Composto de teste. A formalina foi injetada na pata com a banda e o animal foi então colocado sem restrições dentro da câmara de observação ao longo de um sistema de detecção eletromagnética. As retrações da pata foram detectadas pelo sistema e contadas automaticamente com o uso de um computador. No final do teste, um arquivo que contém informação de identificação para cada animal e o número de retrações por minuto ao longo do tempo foi escrito. O teste de falha do Pé foi realizado 75 minutos após a administração. Outras observações de mudanças no movimento, como a

imobilidade e vestigem foram registradas durante todo o período do estudo. No final do estudo, os animais foram sacrificados.

[319] Para cada Composto testado, a pontuação individual foi obtida calculando o número acumulado de retrações do teste de formalina. A redução na resposta à dor obtida para cada Composto foi expressa como uma porcentagem de inibição (% de inibição) ao longo do veículo (controle), calculada de acordo com a fórmula:

$$\% \text{ de inibição} = [(\text{pontuação do Composto de teste} - \text{pontuação do veículo}) / (\text{pontuação do veículo})] \times 100\%.$$

[320] Os Compostos 1, 2, 6, 8 e 12 mostraram redução na resposta à dor de 24-78% (ensaio de formalina, fase 1) e 29-73% (ensaio de formalina, fase de 2) em relação ao controle de veículo em doses de 3 a 30 mg/kg por via intraperitoneal.

[321] O Composto 1 mostrou uma redução na resposta à dor de 14% (ensaio de formalina, fase 1) e 17% (ensaio de formalina, fase 2) em relação ao controle de veículo a uma dose de 75 mg/kg por via oral.

[322] O Composto 12 mostrou redução na resposta à dor de 13-24% (ensaio de formalina, fase 1) e 29-43% (ensaio de formalina, fase 2) em relação ao controle de veículo a uma dose de 150 µl de 1 ou 2% p/v de solução por via tópica.

[323] **Modelo de Diabetes Induzida por estreptozotocina (STZ) e de Ligação Parcial do Nervo Ciático (PSNL)**

[324] O Modelo de Ligação Parcial do Nervo Ciático está associado com a dor neuropática, como uma saliência do disco vertebral. O Modelo de Diabetes está associado a danos nos nervos diabéticos, que é uma das complicações graves em pacientes diabéticos.

[325] **Método de Ligação Parcial do Nervo Ciático (PSNL)**

[326] Ratos Sprague-Dawley do sexo masculino de 250-350 g de recursos animais adequados foram anestesiados com 2,5% de isoflurano. A pata traseira foi raspada, e a pele foi esterilizada com 0,5% de iodo e 75% de álcool. Todos os instrumentos cirúrgicos foram esterilizados antes da cirurgia e entre os animais. Uma incisão (1 cm) foi feita no meio da coxa em paralelo com a distribuição do músculo e do nervo ciático. O músculo foi exposto e dissecado na junção de dois músculos (bíceps femoral) indicados pela linha de fáscia com luz colorida (branca). O nervo ciático estava logo abaixo do músculo e foi enganchado com o uso de uma agulha de alimentação 18-20 g (90 graus curva); o nervo ciático estava plano sobre a agulha de alimentação e aproximadamente a metade do diâmetro do nervo está firmemente ligada com sutura de fio de seda 7-0. A resposta da contração da pata lesionada indica o sucesso da ligação. Depois de verificar a hemostasia, 0,1-0,2 ml de bupivacaína (0,125%) foram administrados no local da incisão, o músculo e a fáscia adjacente são fechados com suturas absorvíveis 5-0. A pele foi suturada com sutura absorvível e cola de tecido. O grupo de controle usando animais com cirurgia de simulação (cerca de 8-10 animais) foi submetido ao mesmo procedimento cirúrgico, mas sem ligação do nervo. Os animais foram devolvidos à sua gaiola de origem após a recuperação da anestesia.

[327] Modelo Induzido por estreptozotocina (STZ) de Neuropatia Diabética

[328] Ratos Sprague-Dawley do sexo masculino de 250-350 g de recursos animais adequados foram usados. A Diabetes do tipo I foi induzida por uma única injeção, (por via intraperitoneal, intravenosa ou intramuscular) de 50-100 mg/kg de estreptozotocina (STZ, Sigma Chemicals, St. Louis, MO ou a VWR) recém-dissolvida em citrato de sódio (0,01 M, pH 4,5). Os animais de simulação foram administrados com injeção de salina ou mesmo com injeção de veículo.

Após um tempo de espera de cerca de dois dias, a indução de diabetes foi confirmada nos ratos injetados com STZ, medindo as concentrações de glicose no plasma em amostras de sangue a partir da veia da cauda após um jejum de 6 horas. O nível de glicose foi testado com o uso de um minimonitor de glicose (kit para AlphaTRAK 2 meter, disponível junto à Abbott Laboratories). A triagem de hiperglicemia em animais injetados com STZ foi feita, somente com os animais com um último nível de glicose no sangue ≥ 300 mg/dL sendo selecionados para o estudo. Os níveis de glicose em animais de simulação permaneceram normais. Outros parâmetros (entrada de água, consumo de alimentos e peso corporal) foram monitorados antes do tratamento com um Composto de teste e após a cessação do tratamento.

[329] O efeito analgésico do Composto de teste foi expresso como uma porcentagem de recuperação (% de recuperação) em relação à linha de base do grupo de controle de simulação e calculado de acordo com a fórmula:

$$\% \text{ Recuperação} = 100\% - \{[(\text{média de simulação} - \text{média do Composto de teste}) / (\text{média de simulação} - \text{média de veículos})] \times 100\%\}$$

em que "média de simulação" refere-se à pontuação média no grupo de operação simulada; "média do Composto de teste" refere-se à pontuação média no grupo PSNL (animais com Ligação Parcial do Nervo Ciático) ou grupo diabético (animais tratados com STZ) tratado com um Composto de teste; "média de veículo" refere-se à pontuação média no grupo PSNL ou grupo de diabéticos tratados apenas com veículo. A fórmula acima foi usada para obter os dados relativos aos seguintes testes comportamentais *in vivo*.

[330] Os seguintes testes comportamentais foram realizados (isto é, teste plantar, teste de pressão da pata e teste de von Frey) começando no dia 3 e subsequentemente uma vez por semana após a cirurgia ou uso de um indutor diabético. O Composto de teste foi testado começando uma semana 1 no modelo

de PSNL e na semana 5 no modelo de neuropatia diabética para avaliar o efeito terapêutico sobre a dor crônica neuropática estabelecida.

[331] Prevenção ou Retardo do Desenvolvimento da Dor Neuropática

[332] Um Composto fornecido na presente invenção é testado iniciando o tratamento com o Composto antes da cirurgia de PSNL e/ou imediatamente após a cirurgia de PSNL e é continuado em um regime de dosagem oral diária por vários dias para avaliar a prevenção e/ou retardo no desenvolvimento de dor neuropática antes do estabelecimento de dor ou após a cessação da administração. Para testar se o Composto pode prevenir ou retardar o desenvolvimento da dor neuropática no modelo de PSNL, o tratamento com o Composto é iniciado no dia 1 (3-4 horas após a cirurgia de PSNL) e continuou durante duas semanas até o dia 15. A resposta à dor é avaliada com o uso de testes comportamentais, como por exemplo, teste de von Frey, teste plantar, ou teste de pressão na pata, todos os quais são descritos aqui abaixo, antes da cirurgia e a cada três dias após a cirurgia (por exemplo, no dia 2, dia 5, dia 8, dia 11 e dia 14 depois da cirurgia) e em comparação com um grupo de simulação, um grupo de veículo e um grupo de Compostos nos quais o tratamento com o Composto é iniciado no dia 7 após a cirurgia de PSNL e continua até o dia 15. Os testes de comportamento são conduzidos a cada três dias após a interrupção do tratamento (por exemplo, no dia 18, dia 21, dia 24 e dia 27 após a cirurgia).

[333] Efeito da Neuropatia Diabética e Antidiabético após Dosagem Crônica

[334] Um Composto aqui fornecido é testado no modelo de STZ de rato com diabetes por administração crônica do Composto durante pelo menos 7 dias para avaliar efeitos analgésicos e antidiabéticos do Composto. O efeito

analgésico do Composto pode ser avaliado através de testes comportamentais (por exemplo, teste de von Frey, teste plantar, e o teste de pressão da pata descrito aqui a seguir). O efeito antidiabético do Composto pode ser avaliado com base na melhoria do nível de glicose, ingestão de alimentos, ingestão de água no grupo tratado com o Composto em comparação com o grupo de veículo não tratado e o normal, grupo de controle de simulação não diabético.

[335] **Hiperalgesia Térmica (Teste Plantar):**

[336] O teste plantar avalia quantitativamente o limiar térmico da pata traseira.

[337] Os ratos foram colocados sobre a superfície do vidro de um aparelho de teste térmico (Modelo 336, IITC/Life Science Instruments, Woodland Hills, CA) e foram deixados aclimatar durante 10 minutos antes do teste sobre a superfície do vidro à temperatura ambiente. Os animais foram colocados em câmaras com a temperatura da superfície do vidro mantida constante a 30-32°C. A fonte de calor radiante móvel localizada sob o vidro está focada na pata traseira de cada rato. O dispositivo foi definido em 55% (taxa de aquecimento ~ 3°C por segundo) de intensidade de aquecimento com um corte em 10 segundos. A latência de retirada da pata foi registrada por um temporizador digital. O limiar térmico foi determinado como a latência de retirada média de dois a três testes consecutivos de ambas as patas traseiras. O ponto de corte de 10 segundos foi usado para prevenir o dano tecidual potencial.

[338] **Hiperalgesia Mecânica (Teste de Pressão da Pata)**

[339] O teste de pressão da pata avalia limiares nociceptivos mecânicos, expressos em gramas, e é medido com um Analgesiômetro Ugo Basile (Varese, Itália).

[340] O teste foi realizado por aplicação de uma pressão nociva (dolorosa) à pata traseira. Pressionando um pedal que ativa um motor, a força

foi aumentada (32 g/s) em uma escala linear. Quando o animal apresentava dor pela retirada da pata ou vocalização, o pedal foi imediatamente liberado e o limiar de dor nociceptiva foi lido em uma escala (ponto de corte de 150 g foi usado para evitar a lesão do tecido) (Courteix et al. Estudo da sensibilidade o modelo de diabetes induzida por dor em ratos a uma variedade de analgésicos dor 1994, Maio; 57 (2): 153-160). Ambas as patas traseiras foram usadas para a avaliação da hiperalgesia mecânica. Pelo menos dois ensaios, separados por 10 min, foram realizados em cada rato, e o valor médio foi usado. Uma sessão de teste para um rato particular começou após 5 minutos de habituação ou logo que o rato parou de explorar e apareceu aclimatado ao ambiente de teste.

[341] **Alodinia Tátil (Teste de Von Frey)**

[342] O teste de Von Frey quantifica a sensibilidade mecânica da pata traseira. O teste usa um estímulo não nocivo e, portanto, é considerado uma medida de alodinia tátil.

[343] Os animais foram colocados sob caixas de plástico transparentes acima de um piso de malha de arame, o que permitiu o pleno acesso às patas. A aclimação comportamental foi permitida por pelo menos 5 min. Os limiares de retirada da pata mecânicos (PWTs) foram medidos com o paradigma de testes up-down. Os filamentos de Von Frey em incrementos log de força (2,0, 4,0, 6,0, 8,0, 10,0, 15,0, 26, 60 g ou tamanho de 4,31, 4,56, 4,74, 4,93, 5,07, 5,18, 5,46, 5,88) foram aplicados durante um período de 2 -3 segundos à pata intermediária-plantar em animais com dor neuropática (por exemplo, PNL ou diabéticos). A aplicação foi feita para a região central da superfície plantar evitando as almofadas dos pés. O estímulo de 4.0-g foi aplicado pela primeira vez. Sempre que uma resposta de retirada para uma dada sonda ocorreu, a sonda de Von Frey lado menor próxima foi aplicada. Sempre que uma resposta negativa ocorreu, a sonda de Von Frey maior próxima foi

aplicada. O teste continuou até que (1) as respostas de mais quatro estímulos (total de 3-5 testes) após a primeira mudança na resposta foram obtidas ou (2) a extremidade superior/inferior do pelo de von Frey foi atingida (flexão). Se o animal não mostrou nenhuma resposta a qualquer um dos filamentos de von Frey, um valor de 26 g, que corresponde ao incremento de log próximo no filamento de von Frey potencial foi designado como o limiar. O teste foi continuado até que o pelo com a menor força para induzir um movimento súbito rápido da pata foi determinado ou quando a força de corte de aproximadamente 26 g foi atingida. Esta força de corte foi usada, uma vez que representava aproximadamente 10% do peso corporal dos animais e serviu para impedir elevação de todo o membro devido ao uso de pelos mais duros, que teria modificado a natureza do estímulo. O valor de cada pelo foi confirmado por medição semanal da magnitude em gramas exercidas pelo pelo quando aplicado a um equilíbrio eletrônico. O pelo era aplicado somente quando o rato estava parado e de pé sobre as quatro patas. Uma resposta de retirada foi considerada válida apenas se a pata traseira foi completamente removida da plataforma. Embora pouco frequente, se um rato andou imediatamente após a aplicação de um pelo, em vez de simplesmente levantar a pata, o pelo foi aplicado novamente. Em raras ocasiões, a pata traseira apenas retraiu após uma única aplicação; como a pata traseira não foi levantada da plataforma, isto não era considerado uma resposta de retirada. Um teste consistiu na aplicação de um pelo de von Frey à pata traseira cinco vezes em intervalos de 5 segundos ou logo que a pata traseira foi colocada adequadamente na plataforma. Se a retirada não ocorrer durante cinco aplicações de um pelo particular, pelo maior próximo da série foi aplicado de um modo semelhante. Quando a pata traseira foi retirada de um pelo particular quatro ou cinco vezes das cinco aplicações, o valor do pelo em gramas, foi considerado como sendo o limiar de retirada. Uma vez que o

limiar foi determinado para a pata traseira da esquerda, o mesmo procedimento foi repetido na pata traseira da direita após 5 min.

[344] **Carregamento de Peso (Dor Espontânea)**

[345] O teste de carregamento de peso foi realizado no modelo de Ligação Parcial do Nervo Ciático aqui descrito. Os ratos foram testados para a hipersensibilidade e dor espontânea no teste de carregamento de peso, com um equipamento de teste Incapacitance (Linton Instruments, Norfolk, Reino Unido). O rato foi colocado na caixa de plástico do dispositivo. A pressão da pata integrada durante este período (1-2 segundos) foi exibida separadamente para a perna da direita e da esquerda. A razão entre a pressão da perna direita e esquerda foi calculada como a razão de distribuição de peso da perna traseira da esquerda/direita. O ensaio de carregamento de peso foi repetido 3 vezes em 5 minutos. A razão de distribuição média de 3 ensaios foi calculada.

[346] No modelo de PSNL, os Compostos 1 e 2 mostraram a recuperação de 49-62% (teste de pressão da pata), 59-73% (teste plantar) e 50-66% (carregamento de peso) em relação ao controle de veículo a uma dose de 30 mg/kg por meio da rota intraperitoneal. Os Compostos 1 e 2 não produziram nenhum efeito significativo no teste de alodinia tátil medida 30-60 minutos após a dose.

[347] No modelo de PSNL, os Compostos 49 e 54 mostraram recuperação de 28-32% (teste de pressão da pata), 54-63% (teste plantar) e 40-65% (carregamento de peso) em relação ao controle de veículo na dose de 10mg/kg por via oral e 64-85% (teste de pressão da pata), 81-90% (teste plantar) e 64-75% (peso rolamento) relativamente ao controle de veículo a uma dose 30 mg/kg por meio da rota oral. Não houve nenhum efeito significativo no teste de alodinia tátil em relação ao controle de veículo, medida 30 minutos após a dose.

Até 90% de reversão da alodinia tátil em relação ao controle de veículo é normalmente esperado na dose após 2 horas.

[348] No modelo diabético induzido por estreptozotocina (STZ), os Compostos 15 e 49 mostraram recuperação de 66-68% (teste de pressão da pata), 93-100% (teste plantar) em relação ao controle de veículo na dose de 30mg/kg por meio da rota intraperitoneal ou por rota oral, sem qualquer efeito significativo no teste de alodinia tátil em relação ao controle de veículo quando medida 30 minutos após a dose. Até 90% de reversão de alodinia tátil em relação ao controle de veículo é esperado após 9 dias de administração repetida.

[349] **Model de Contorção (Dor Abdominal Associada)**

[350] O Modelo de Contorção com Ácido Acético está associado com dor visceral (dor abdominal, tais como dor de estômago e dor causada, por exemplo, por congestão das vias biliares, pedras nos rins). Um teste de contorção avalia a dor peritoneovisceral aguda.

[351] Após aclimatação por 2-3 dias, um Composto de teste, de controle positivo ou controle de veículo foi administrado por injeção intraperitoneal (i.p.) ou por gavagem oral 15-30 minutos antes da administração de ácido acético. O momento da administração do Composto de teste foi registrado. Para camundongos: Método A: 0,6% de solução de ácido acético em salina foi injetado i.p. em um volume de 10 mL/kg; Método B: 1,2% de solução de ácido acético em salina foi injetado i.p. em um volume de 5 ml/kg. Para ratos: 4% de ácido acético em salina foi injetado i.p., em um volume de 2 mL/kg a T = 0 minuto. Cada animal foi colocado em uma gaiola de plástico transparente. Em T = 5 minutos, o número de movimentos de contorção foi contado ao longo de um período de 45 minutos. Alternativamente, os movimentos de contorção foram contados ao longo de um período de 5 minutos e repetidos a cada 5 minutos, começando em T = 5 minutos ao longo de um período de 45 minutos.

[352] Para cada Composto testado, a pontuação individual foi obtida calculando os movimentos de contorção acumulados para o período de tempo estudado. A redução da dor obtida para cada Composto foi expressa como uma porcentagem de inibição (% de inibição) ao longo do veículo (controle), calculado de acordo com a fórmula:

% de inibição = [(pontuação do composto de teste - pontuação do veículo)/(pontuação do veículo)] x 100%.

em que "pontuação do Composto de teste" refere-se ao grupo tratado com Composto ou substância de teste; "Pontuação de veículo" refere-se ao grupo tratado apenas com o veículo.

[353] O Composto 2 testado em ratos mostrou redução da dor de 48-58% em relação ao controle de veículo em doses de 10 a 30 mg/kg por meio da rota intraperitoneal.

[354] Os Compostos 49, 53 e 54 (Método B) mostraram redução da dor de 25-35% na dose de 10 mg/kg por meio da rota oral (camundongo C57). Os Compostos 2, 15, 49, 53 e 54 mostraram redução da dor de 37-47% na dose de 30 mg/kg por meio da rota oral e 54-75% por meio da rota intraperitoneal (camundongo C57).

[355] **Modelo de Coceira/Prurido**

[356] O comportamento de coceira ou arranhões em animais estudados pode ser usado como uma medida de prurido.

[357] O arranhão é analisado por contagem do número de arranhões a partir de uma gravação de vídeo ou ao vivo por observação visual direta ou com o uso de um analisador automático (adquirido junto à Universidade da Califórnia, San Diego, CA). Com o uso de um analisador automático, a coceira é medida através da medição do movimento de uma banda de metal pequeno (0,5 gramas) que é colocada sobre o tornozelo perto

da pata traseira do animal antes da injeção do agente pruritogênico. Um agente pruritogênico, tal como cloridrato de histamina (5 mg/ml de salina, 20 µL/camundongo ou 50 µl/rato) ou cloridrato de serotonina (5 mg/ml de salina, 20 µL/camundongo, 50 µl/rato), é injetado na área escapular raspada do animal para induzir o prurido local da pele.

[358] O local de injeção é escolhido de modo que seja apenas acessível pela pata traseira com a banda de metal e quando o animal arranha a área que é pruriginosa usando esta pata traseira, uma ação de coceira rítmica, (diferente da dos cuidados fornecidos pelos membros anteriores) é registrada.

[359] Após a injeção do agente pruritogênico quer por via intradérmica (i.d.) ou subcutaneamente (s.c.), o animal é colocado sem restrições dentro da câmara de observação (tipicamente de 22 x 22 x 24 cm), através de um sistema de detector eletromagnético. O número de arranhões na área escapular injetada é detectado pelo sistema e contado automaticamente com o uso de um computador por um período de 45 min - 60 min. Durante o período de teste, as observações, tais como a contagem manualmente do número de arranhões ao longo do tempo, também são registradas e comparadas com o número registrado pelo analisador automático.

[360] Para medir a eficácia dos Compostos de teste como inibidores de coceira, um Composto fornecido na presente invenção é dissolvido em um veículo adequado tal como uma mistura de PEG, Tween e água (tipicamente 30% de PEG/20% de Tween/50% de água) em concentrações de cerca de 1-20% p/v, e cerca de 100 µl são aplicados à área circular raspada (aproximadamente 20 mm de diâmetro), cerca de 15 min -30 min antes da injeção do agente pruritogênico. Para um Composto administrado por via oral, 10-30mg/kg do Composto de teste são dissolvidos em um veículo, tal como água ou PEG/água (tipicamente, 50% cada de PEG/água) e administrados por gavagem oral 30 min

- 45 min antes da injeção do agente pruritogênico. Em vez do Composto, um controle positivo, tal como 20% de Lanacane, bem como um controle negativo, tal como salina ou veículo, são também administrados separadamente e os resultados registrados.

[361] Para os modelos *in vivo* descritos acima, os dados obtidos são analisados usando o teste t de Student, a distribuição de duas caudas. Todos os dados são apresentados como média \pm S.E.M. A ANOVA (análise de variância entre grupos) é usada como um método para analisar os efeitos gerais de respostas à dose dos Compostos testados. Para os Compostos que fornecem um valor de F significativo quando testados, o teste de Bonferonni é subsequentemente aplicado.

[362] **Avaliação do Efeito Antidiabético no Modelo de Diabetes *In vivo***

[363] Diabetes mellitus foi induzida em ratos como descrito no parágrafo [00327] acima.

[364] Os animais selecionados para o estudo mostraram sinais estáveis de condição de diabéticas, por exemplo, hiperglicemia, aumento da ingestão de água e alimentos sem nenhum ganho de peso corporal ou perda de peso corporal. Apenas os animais com um nível de glicose no sangue final (6 horas em jejum de 8:00-14:00) ≥ 300 mg/dl foram incluídos no estudo, os animais que não mostraram hiperglicemia (nível de glicose no sangue < 300 mg/dl) foram excluídos do estudo. Os níveis de glicose de linha de base, ingestão de comida e água diária e testes comportamentais (von Frey, pressão da pata e testes plantares) foram medidos para cada animal uma vez por semana durante 28 semanas, e uma vez a cada 2-4 semanas por um adicional de 28-30 semanas. Em uma semana selecionada (iniciada a partir da semana 6) para um Composto de teste, os ratos diabéticos foram divididos em dois grupos de teste: um grupo de

controle de veículo e um grupo tratado com Composto de teste (n = 10 em cada grupo). Um grupo de simulação (apenas salina sem injeção de i.p. de STZ, n = 10) foi adicionado como um grupo de controle não diabético, normal. Para minimizar o estresse do animal associado com o manuseamento diário repetido, o grupo diabético tratado com o Composto de animais recebeu o Composto de teste a uma dose diária de 60 mg/kg na água potável contendo 2% de PEG600 e 1% glicofurol (a concentração do Composto de teste na água potável foi baseada no consumo de água diária médio do animal individual conforme determinado no período de pré-dosagem, que em foi em média 0,1-0,11mg/ml). O grupo de controle de veículo recebeu água potável contendo 2% de PEG600 e 1% de glicofurol sem o Composto de teste. O tratamento continuou durante 9 dias. No dia 10 água potável com o Composto de teste ou veículo (2% de PEG600 e 1% de glicofurol) foi substituída com água potável de planície em todos os grupos. O monitoramento dos níveis de glicose, ingestão de alimentos e água, bem como os testes de comportamento continuaram por mais 28-30 semanas. O tratamento crônico com o Composto a 49 a 60mg/kg/dia em água potável resultou em uma melhora rápida e sustentada da mecânica (teste de pressão da pata) e dor térmica (teste plantar), sem taquifilaxia. Uma reversão significativa gradual de até 90% de alodinia mecânica (teste de von Frey) foi obtida após 9 dias de tratamento. Os limiares de teste de pressão da pata e de teste plantar retornaram à linha de base do pré-tratamento (medido no dia 11, dois dias após a retirada do Composto), enquanto o limiar de alodinia (teste de von Frey) continuou a medir significativamente acima da linha de base do nível de pré-tratamento por até 5 dias após a retirada do Composto.

[365] As Figuras 1-3 mostram ingestão de alimentos, nível de glicose e ingestão de água, respectivamente, para o grupo de controle de veículo, o grupo tratado com Composto de teste (Composto 49, 60 mg/kg/dia),

e o grupo de simulação. Após o tratamento com o Composto 49 ser interrompido no dia 9 (período de tratamento marcado por linhas pontilhadas em cada uma das Figuras 1-3), o grupo tratado com o Composto de teste mostrou melhorias na aparência geral e/ou de saúde. Em particular, as Figura 1, 2, e 3 mostram que a ingestão de alimentos, o nível de glicose, e a ingestão de água, todos os quais sendo manifestações de diabetes no modelo animal, foram significativamente reduzidos em comparação com o grupo de controle de veículo. A redução significativa da ingestão de alimentos, o nível de glicose, e a ingestão de água do grupo tratado com o Composto em comparação com o grupo de controle de veículo continua até a semana 52. O grupo de simulação não mostrou nenhuma mudança significativa na ingestão de alimentos, nível de glicose, ou ingestão de água ao longo do experimento. Uma vez que o desvio padrão nos grupos de simulação são menores do que 5%, nenhuma barra de erros é mostrada.

5.2 Exemplos de Moduladores de NAV

5.2.1 Métodos Gerais

5.2.1.1 Método de LCMS

[366] Método-A

[367] LC-MS foi realizado em detector Acquity H-Class UPLC, PDA e SQ. A coluna usada foi BEH C18 50 x 2,1 mm, de 1,7 microns e o fluxo da coluna foi de 0,55 ml/min. As fases móveis usadas foram (A) 0,1% de ácido fórmico + acetato de amônio 5 mM em água e (B) 0,1% de ácido fórmico em acetonitrila. Os espectros de UV foram registrados em seu lambda e os espectros de massa Máx foram registrados usando a técnica de ESI. O gradiente seguinte é usado para monitorar o progresso da reação e analisar os produtos finais.

Tempo (min)	%A	%B
0.01	95	05
0.40	95	05

0.80	65	35
1.20	45	55
2.50	00	100
3.30	00	100
3.31	95	05
4.00	95	05

[368] Método-B

[369] LC-MS foi realizado no Detector Waters LC alliance 2995, PDA 2996 e SQ. A coluna usada era X-BRIDGE C18 150 x 4,6 mm X5 micron e o fluxo de coluna foi de 1,0 ml/min. As fases móveis usadas foram (A) 0,1% de amônia em água e (B) 0,1% de amônia em acetonitrila. Os espectros de UV foram registrados em seu lambda e os espectros de massa Máx foram registrados usando a técnica de ESI. O seguinte gradiente é usado para monitorar o progresso da reação e analisar os produtos finais:

Tempo (min)	%A	%B
0,01	90	10
5,00	10	90
7,00	00	100
11,00	00	100
11,01	90	10
12,00	90	10

[370] Método-C

[371] LC-MS foi realizado em um Detector Waters LC alliance 2995, PDA 2996 e SQ. A coluna usada foi X-BRIDGE C18 150 X 4,6 mm X5 micron e o fluxo de coluna foi 1,0 ml/min. As fases móveis usadas foram (A) 0,1% de amônia em água e (B) 0,1% de amônia em acetonitrila. Os espectros de UV foram

registrados em seu λ e os espectros de massa Máx foram registrados usando a técnica de ESI. O seguinte gradiente é usado para monitorar o progresso da reação e analisar os produtos finais.

Tempo (min)	%A	%B
0,01	100	00
7,00	50	50
9,00	00	100
11,00	00	100
11,01	100	00
12,00	100	00

[372] Método-D

[373] LC-MS foi realizado em um Detector Waters LC alliance 2995, PDA 2996 e SQ. A coluna usada foi X-BRIDGE C18 150 X 4,6 mm X5 μ m e o fluxo de coluna foi 1,0 ml/min. As fases móveis usadas foram (A) 20mM Ammonium Acetato em água e (B) 100% Metanol. Os espectros de UV foram registrados em seu λ e os espectros de massa Máx foram registrados usando a técnica de ESI. O seguinte gradiente é usado para monitorar o progresso da reação e analisar os produtos finais.

Tempo (min)	%A	%B
0,01	90	10
5,00	10	90
7,00	00	100
11,00	00	100
11,01	90	10
12,00	90	10

5.2.1.2 Método de HPLC**[374] Método-A**

[375] HPLC foi realizado em um Detector Waters e2695, PDA. A coluna usada foi Phenomenex Gemini, C18 150 X 4,6 mm, 5 micron e o fluxo de coluna foi 1,00 ml /min. As fases móveis usadas foram (A) 0,1 % de ácido fórmico em água e (B) 0,1 % de ácido fórmico em Acetonitrila. Os espectros de UV foram registrados em seu lambda Máx. O seguinte gradiente é usado.

Tempo (min)	%A	%B
0,01	90	10
7,00	10	90
9,00	00	100
13,00	00	100
13,01	90	10
17,00	90	10

[376] Método-B

[377] HPLC foi realizado em um Waters e2695, PDA Detector. A coluna usada foi Phenomenex Gemini, C18 150 X 4.6 mm, 5 micron e o fluxo de coluna foi 1.00 ml/min. As fases móveis usadas foram (A) 0,1 % de ácido fórmico em água e (B) 0,1 % de ácido fórmico em Acetonitrila. Os espectros de UV foram registrados em seu lambda Máx. O seguinte gradiente é usado.

Tempo (min)	%A	%B
0,01	100	00
7,00	50	50
9,00	00	100
13,00	00	100
13,01	100	00
17,00	100	00

[378] Método-C

[379] HPLC foi realizado em um Waters e2695, PDA Detector. A coluna usada foi X-BRIDGE, C18 150 X 4.6 mm, 5 micron e o fluxo de coluna foi 1.00 ml/min. As fases móveis usadas foram (A) 0,1% de amônia em água e (B) 0,1% de amônia em acetonitrila. Os espectros de UV foram registrados em seu lambda Máx. O seguinte gradiente é usado.

Tempo (min)	%A	%B
0,01	90	10
7,00	10	90
9,00	00	100
13,00	00	100
13,01	90	10
17,00	90	10

[380] Método-D

[381] HPLC foi realizado em um Waters e2695, PDA Detector. A coluna usada foi X-BRIDGE, C18 150 X 4.6 mm, 5 micron e o fluxo de coluna foi 1.00 ml/min. As fases móveis usadas foram (A) 0,1% de amônia em água e (B) 0,1% de amônia em acetonitrila. Os espectros de UV foram registrados em seu lambda Máx. O seguinte gradiente é usado.

Tempo (min)	%A	%B
0,01	100	00
7,00	50	50
9,00	00	100
13,00	00	100
13,01	100	00
17,00	100	00

5.2.1.3 Método de HPLC PREP

[382] Método-A

[383] HPLC PREP foi realizada em um Detector Shimadzu UFLC, LC-20 AP e UV. A coluna usada foi Sunfire OBD, C18 250 X 19 mm, 5 micron e o fluxo de coluna foi 18,00 ml/min. As fases móveis usadas foram (A) 0,1 % de HCL em água e (B) 100% de Acetonitrila. Os espectros de UV foram registrados em seu lambda Máx. O seguinte gradiente foi usado.

Tempo (min)	%A	%B
0,01	90	10
7,00	10	90
9,00	00	100
13,00	00	100
13,01	90	10
17,00	90	10

[384] Método-B

[385] HPLC PREP foi realizada em um Detector Shimadzu UFLC, LC-20 AP e UV. A coluna usada foi Sunfire OBD, C18 250 X 19 mm, 5 micron e o fluxo de coluna foi 18.00 ml /min. As fases móveis usadas foram (A) 0,1 % de ácido fórmico em água e (B) 0,1% de Ácido Fórmico em Acetonitrila. Os espectros de UV foram registrados em seu lambda Máx. O seguinte gradiente foi usado.

Tempo (min)	%A	%B
0,01	90	10
7,00	10	90
9,00	00	100
13,00	00	100
13,01	90	10
17,00	90	10

[386] Método-C

[387] HPLC PREP foi realizada em um Detector Shimadzu UFLC, LC-20 AP e UV. A coluna usada foi X-BRIDGE, C18 250 X 19 mm, 5 micron e o fluxo de coluna foi 18,00 ml/min. As fases móveis usadas foram (A) 0,1 % de Amônia em água e (B) 0,1 % de Amônia em Acetonitrila. Os espectros de UV foram registrados em seu lambda Máx. O seguinte gradiente foi usado.

5.2.1.4 Lista de Abreviações

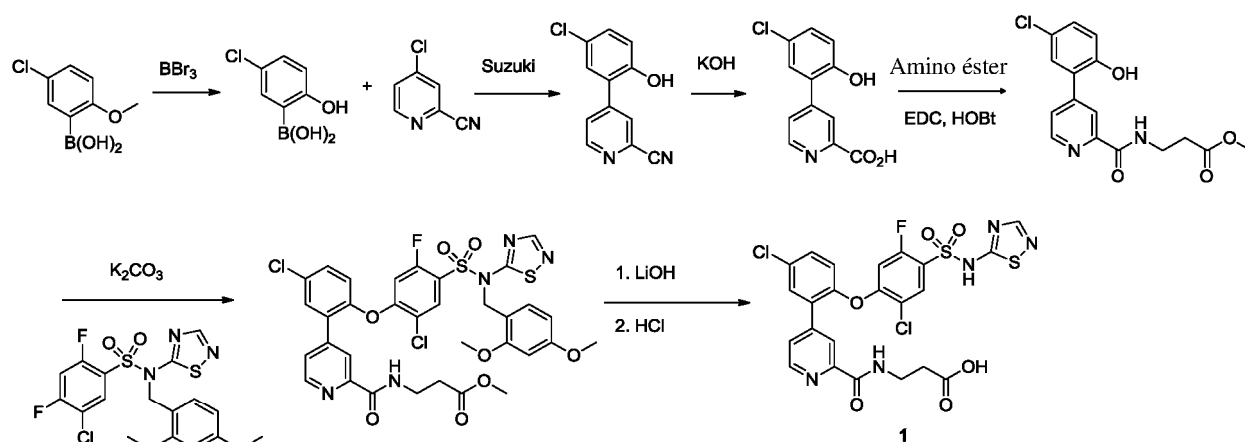
- [388] Ac = Acetil
- [389] EtOAc = acetato de etila
- [390] Bn = Benzil
- [391] Boc = terc-Butóxi carbonil
- [392] Bzl = Benzil
- [393] DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
- [394] DCC = 1,3-Diciclo-hexilcarbodi-imida
- [395] DCM = Diclorometano
- [396] DEAD = Dietil azodicarboxilato
- [397] DIC = Di-isopropilcarbodi-imida
- [398] DIPEA = Di-isopropiletilamine
- [399] Água D. M. = água desmineralizada
- [400] DME = 1,2-Dimetóxi etano
- [401] DMF = N,N-Dimetilformamida
- [402] DMSO = Dimetil sulfóxido
- [403] EDC = cloridrato de 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropi)carbodi-imida
- [404] Et₂O = Éter dietílico
- [405] HOBt = 1-Hidróxi benzotriazol
- [406] IPA = Álcool isopropílico

- [407] KHMDS = Potássio bis(trimetilsilil)amida
 [408] LAH = Hidreto de lítio e alumínio
 [409] LDA = Lítio Di-isopropilamida
 [410] LHMDS = Lítio bis(trimetilsilil)amida
 [411] MOM = Metóxi metil
 [412] NaHMDS = Bis(trimetilsilil)amida de sódio
 [413] NBS = N-Bromosuccinimida
 [414] Ph = Fenil
 [415] PMB = p-Metóxi-benzil
 [416] Py = Piridina
 [417] TEA = Trietilamina
 [418] TFA = Ácido Trifluoroacético
 [419] THF = Tetra-hidrofurano
 [420] Tol = p-Toluil

5.2.2 Exemplos

Exemplo 1: Síntese de ácido 3-(4-(2-(4-(N-1,2,4-tiadiazol-5-ilsulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico

Esquema 5



1

[421] Etapa 1: Preparação de ácido (5-cloro-2-hidróxi-fenil)borônico.

[422] Uma solução de ácido 5-cloro-2-metóxi fenilborônico (10.0g, 53.6 mmol) em diclorometano (100ml) foi resfriada à temperatura entre 5-10 °C. Para a mistura acima, 100ml de solução 1M de boronitribrometo em DCM foi adicionada gota a gota com o uso de um funil de gotejamento equalizador de pressão, durante um período de 30 minutos. A mistura de reação resultante foi, então, agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. Após conclusão da reação, a mistura foi derramada gota a gota em uma solução saturada de bicarbonato de sódio saturada resfriada em gelo (600ml). A mistura resultante foi deixada sob agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. A camada de DCM foi separada e a camada aquosa assim coletada foi resfriada à temperatura entre 10-15 °C. Solução 1 N de ácido hidrocloreto diluído foi então adicionada à camada aquosa resfriada acima e isso resultou na formação de precipitado. O sólido foi filtrado sob vácuo e seco para produzir 9 g (rendimento: 97%) do produto. LC-MS: m/z = 170,9 (M+H).

[423] Etapa 2: Preparação de 4-(5-cloro-2-hidróxi-fenil)picolinonitrila

[424] Para uma solução de 4-Cloropicolinonitrila (1,0g, 7,2 mmol) em IPA:tolueno(7ml:7ml) foram sequencialmente adicionados ácido (5-cloro-2-hidróxi-fenil)borônico (1,49g, 8,65 mmol) e carbonato de potássio (3,99g, 21,64 mmol) à temperatura ambiente. A mistura de reação resultante foi desgaseificada por 15 minutos por purga com nitrogênio. Depois que a quantidade de Tetrakis foi calculada (0,416g, 0,36 mmol) foi adicionado à mistura de reação e purga de nitrogênio foi continuada, ainda, pelos próximos 20 minutos. A mistura de reação resultante foi, então, refluxada a 100 °C durante 20 horas. Após conclusão da reação, a mistura foi concentrada sob vácuo. Para

a massa em bruto resultante água (50ml) foi adicionada e a mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 25ml). O extrato orgânico combinado foi lavado com água (20ml), salmoura (20ml), seco sobre sulfato de sódio e concentrado sob vácuo para obter o produto bruto desejado. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna com o uso de sílica gel em fase normal. O produto desejado eluiu a cerca de 20-30% de acetato de etila em hexano. A evaporação das frações do produto produziu 0,8g (rendimento, 48%) do produto desejado como um sólido. LC-MS: $m/z = 231,1$ (M+H).

[425] Etapa 3: Preparação de ácido 4-(5-cloro-2-hidróxi-fenil)picolínico

[426] Para uma solução de 4-(5-cloro-2-hidróxi-fenil)picolinonitrila (0,5g, 2,17 mmol) em THF(20ml) foi adicionada uma solução de hidróxido de potássio (4,276g, 14 mmol) em água (10ml) à temperatura ambiente. A mistura de reação resultante foi, então, refluxada a 100 °C durante 5 horas. Após conclusão da reação, a mistura foi concentrada sob vácuo. Água resfriada com gelo foi adicionada à mistura de reação, a mistura resultante foi, em seguida, acidificada entre pH 3 - 6 com HCl 1N. O precipitado sólido resultante foi filtrado e seco para produzir 0,5g (rendimento, 93%) do produto como um sólido. LC-MS: $m/z = 249,8$ (M+H).

[427] Etapa 4: Preparação de metil 3-(4-(5-cloro-2-hidróxi-fenil)-picolinamido)propanoato

[428] Para uma solução de ácido 4-(5-cloro-2-hidróxi-fenil)picolínico (0,6g, 2,40 mmol) em THF (20ml) foi adicionado sequencialmente EDC (0,69g, 3,61 mmol) e HOBt (0,49g, 3,61 mmol) a 0 °C. A mistura de reação foi agitada a 0 °C durante 30 minutos. Metil éster de beta-alanina (0,40g, 2,88mmol) foi adicionado a 0 °C. A temperatura da mistura de reação foi então deixada subir até a temperatura ambiente e agitou-se durante 20 horas. Após

conclusão da reação, água (50 ml) foi adicionada à mistura de reação. A mistura resultante foi, em seguida, extraída com acetato de etila (3 x 25ml). O extrato orgânico combinado foi lavado com água (20ml), salmoura (20ml), seco sobre sulfato de sódio e concentrado sob vácuo para obter o produto bruto desejado. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna com o uso de sílica gel em fase normal. O produto desejado eluiu a cerca de 0-5% de Metanol em diclorometano. A evaporação das frações do produto produziu 0,72g (rendimento: 89%) do produto desejado. LC-MS: $m/z = 335,6$ (M+H).

[429] Etapa 5: Síntese de metil-3-(4-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetóxi-benzil)-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoi)-5-fluorofenóxi)fenil)picolinamido)propanoato)

[430] Para uma solução de metil 3-(4-(5-cloro-2-hidróxi-fenil)picolinamido)propanoato) (0,72g, 2,15 mmol) em DMF (10ml) foi adicionado K_2CO_3 (0,59g, 4,3mol) em uma porção sob atmosfera de nitrogênio à temperatura ambiente. A mistura de reação resultante foi deixada sob agitação à temperatura ambiente durante 15 minutos. Para a mistura de reação foi então adicionada quantidade calculada de 5-cloro-N-(2,4-dimetóxi-benzil)-2,4-difluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzeno sulfonamida (1,0g, 2,15mol). A mistura de reação resultante foi, ainda, deixada sob agitação à temperatura ambiente durante 3 horas. Após conclusão da reação, água (10ml) foi adicionada e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (3 x 25ml). O extrato orgânico combinado foi lavado com água (20ml), salmoura (20ml), seco sobre sulfato de sódio e concentrado sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna com o uso de sílica gel em fase normal. O produto desejado eluiu a cerca de 20 a 25% de acetato de etila em hexano. A evaporação das frações do produto produziu 1,0g (rendimento: 60%) do produto desejado. LC-MS: $m/z = 776,3$ (M+H).

[431] Etapa 6: Preparação de ácido 3-(4-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetóxi-benzil)-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-5-fluorofenóxi)fenil)picolinamido)propanoico)

[432] Para a solução de metil-3-(4-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetóxi-benzil)-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-5-fluorofenóxi)fenil)picolinamido)propanoato) (1,0g, 1,28 mmol) em THF (10mL) foi adicionada uma solução de Mono-hidrato de hidróxido de lítio (0,27g, 6,43 mmol) em água (5ml). A mistura de reação resultante foi deixada sob agitação à temperatura ambiente durante 3 horas. Após conclusão da reação, água resfriada com gelo foi adicionada à mistura de reação, a mistura resultante foi acidificada entre pH 4-6 com HCl 1N. A fase aquosa ácida resultante foi extraída com Acetato de etila (3 x 25ml). O extrato orgânico combinado foi lavado com água (20ml), salmoura (20ml), seco sobre sulfato de sódio e concentrado sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna com o uso de sílica gel em fase normal. O produto desejado eluiu a cerca de 0 a 5% de Metanol em diclorometano. A evaporação das frações do produto produziu 1g (rendimento: 99%) do produto desejado. LC-MS: m/z = 762,8 (M+H).

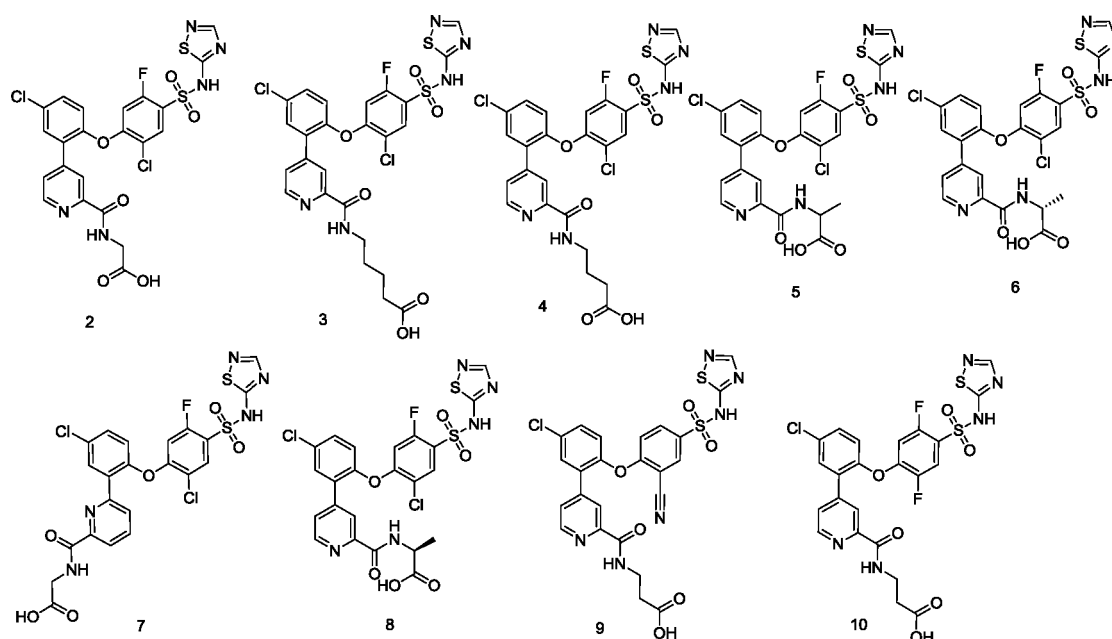
[433] Etapa 7: Preparação de ácido 3-(4-(2-(4-(N-1,2,4-tiadiazol-5-ilsulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico)

[434] Para a solução de ácido 3-(4-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetóxi-benzil)-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-5-fluorofenóxi)fenil)picolinamido)propanoico) (1,0 g, 1,3 mmol) em DCM (10ml) foi adicionada gota a gota solução 4N de ácido clorídrico em acetato de etila (0,5ml) à temperatura ambiente. A mistura de reação resultante foi, ainda, agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Após conclusão da reação, pentano (20ml) foi adicionado à mistura de reação que resultou na precipitação de sólido. O sólido assim obtido foi lavado duas vezes com pentano (15ml) e

seco sob vácuo. O material bruto resultante foi ainda purificado por HPLC Prep com o uso de HCl 0,1% em fase móvel de água:acetonitrila. A evaporação das frações de Prep puras produziu 0,29g (rendimento: 34%) do produto desejado como sal de HCl. LC-MS: $m/z = 612,9$ (M+H). ^1H NMR (DMSO- d_6), δ 9,03 (br, 1H), 8,71 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,80 (br, 2H), 7,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,01 (br, 2H).

[435] Os nove Compostos seguintes foram sintetizados de acordo com o Esquema sintético descrito para o Exemplo 1.

Esquema 6



Exemplo 2: ácido 2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)picolinamido)acético

[436] Composto **2** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a Síntese do Exemplo 1 por substituição de metil éster de beta-alanina com metil éster cloridrato de glicina na etapa 4. LC-MS: $m/z = 598,5$ (M+H). ^1H NMR (DMSO- d_6), δ 9,03 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,71 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H),

8,53 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,78 – 7,81 (m, 2H), 7,60 (dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,00 (br, 2H).

Exemplo 3: ácido 5-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)picolinamido)pentanoico

[437] Composto **3** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a Síntese do Composto **1** por substituição de metil éster de beta-alanina metil 5-aminopentanoato na etapa 4. LC-MS: $m/z = 640,2$ (M+H).

Exemplo 4: ácido 4-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)picolinamido)butanoico

[438] Composto **4** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a Síntese do Composto **1** por substituição de metil éster de beta-alanina com metil 4-aminobutanoato na etapa 4. LC-MS: $m/z = 626,6$ (M+H). $^1\text{H NMR}$ (MeOH- d_4), δ 8,65 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 2,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,78 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,75 (br, 2H), 2,41 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,97 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H).

Exemplo 5: ácido (Rac)-2-(4-(2-(4-(N-1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico

[439] Composto **5** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a Síntese do Composto **1** por substituição de metil éster de beta-alanina com metil éster cloridrato de DL-alanina na etapa 4. LC-MS: $m/z = 613,8$ (M+H). $^1\text{H NMR}$ (MeOH- d_4), δ 8,65 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 1,6, 4,8$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 2,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,63 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 1,56 (d, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Exemplo 6: ácido (R)-2-(4-(2-(4-(N-1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico

[440] Composto **6** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a Síntese do Composto **1** por substituição de metil éster de beta-alanina com cloridrato de D-alanina metil éster na etapa 4. LC-MS: $m/z = 613,8$ (M+H). ^1H NMR (MeOH- d_4), δ 8,67 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 2,0, 5,2$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 2,4, 8,4$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,63 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 1,56 (d, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Exemplo 7: ácido 2-(6-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)picolinamido)acético

[441] Composto **7** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a Síntese do Composto **1** por substituição de 4-Cloropicolinonitrila com 6-cloropicolinonitrila na etapa 2. LC-MS: $m/z = 597,7$ (M+H). ^1H -NMR (MeOD), δ 8,19 (s, 1H), 8,00 – 8,07 (m, 4H), 7,9s (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,59(dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,09(s, 2H).

Exemplo 8: ácido (S)-2-(4-(2-(4-(N-1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico

[442] Composto **8** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a Síntese do Composto **1** por substituição de metil éster de beta-alanina com metil éster cloridrato de L-alanina na etapa 4. LC-MS: $m/z = 612,6$ (M+H). ^1H NMR (DMSO- d_6), δ 8,85 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,71 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,78 – 7,80 (m, 2H), 7,60 (dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,47 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 1,42 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Exemplo 9: ácido 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-ciano fenóxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico

[443] Composto **9** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a Síntese do Composto **1** por substituição de 5-cloro-N-(2,4-

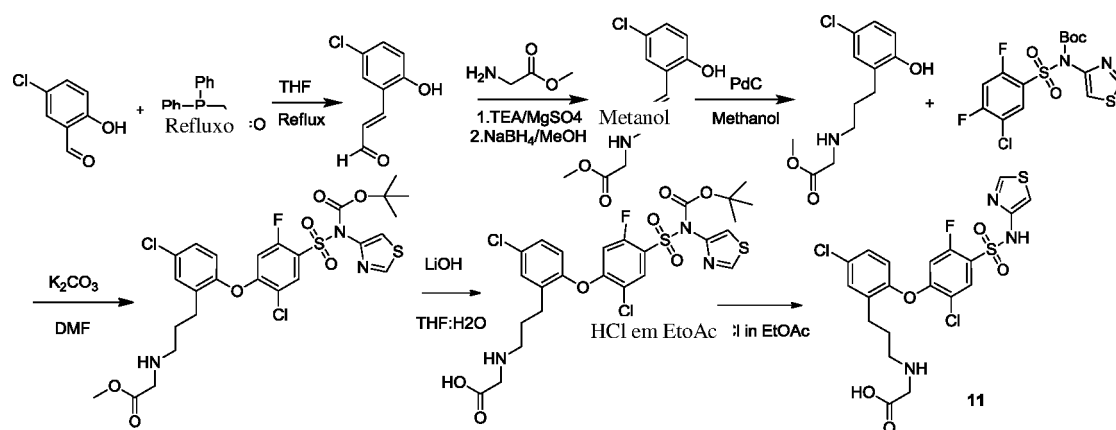
dimetóxi-benzil)-2,4-difluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzeno sulfonamida com 3-ciano-N-(2,4-dimetóxi-benzil)-4-fluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzeno sulfonamida na etapa 5. LC-MS: $m/z = 584,8$ ($M+H$). 1H -NMR (MeOD), δ 8,63 (d, $J = 4,8$ 1H), 8,23 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,95 (dd, $J = 2,4$, 8,8 Hz, 1H), 7,74 – 7,76 (m, 2H), 7,63 (dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 3,68 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,65 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H).

Exemplo 10: ácido 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2,5-difluorofenóxi)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico

[444] Composto **10** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a Síntese do Composto **1** por substituição de 5-cloro-N-(2,4-dimetóxi-benzil)-2,4-difluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzeno sulfonamida com N-(2,4-dimetóxi-benzil)-2,4,5-trifluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzeno sulfonamida na etapa 5. LC-MS: $m/z = 595,8$ ($M+H$). 1H -NMR (MeOD), δ 8,66 (d, $J = 4,8$ 1H), 8,28 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,69 – 7,77 (m, 3H), 7,56 (dd, $J = 2,8$, 8,8 Hz, 1H), 6,94 (dd, $J = 6,4, 10,0$ Hz, 1H), 3,70 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,67 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H).

Exemplo 11: Preparação de ácido 2-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-tiazol-4-ilsulfamoil)fenóxi)fenil)propilamino)acético

Esquema 7



[445] Etapa 1: Preparação de 3-(5-cloro-2-hidróxi-fenil)acrilaldeído

[446] Para uma solução de 5-cloro-2-hidróxi-benzaldeído (20g, 127mmol) em THF (300ml) foi adicionado (formilmetileno)trifenil fosforano (43g, 140mmol) à temperatura ambiente. A mistura de reação resultante foi refluxada a 100 °C durante 20 horas. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente, e extraída com água (200ml) e acetato de etila (3 x 250ml). A fase orgânica combinada foi lavada com água (200ml), salmoura (200ml), seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob vácuo para produzir o produto bruto desejado. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna com o uso de sílica gel em fase normal. O produto desejado eluiu a cerca de 20- 30% de acetato de etila em hexano. A evaporação das frações do produto produziu 20g (rendimento, 87%) do Composto desejado como um sólido amarelo. LC-MS: $m/z = 183,4(M+H)$.

[447] Etapa 2: Preparação de metil 2-(3-(5-cloro-2-hidróxi-fenil)alilamino) acetato

[448] Para uma solução de 3-(5-cloro-2-hidróxi-fenil)acrilaldeído (5g, 27mmol) e metil éster cloridrato de glicina (4,1g, 32mmol) em diclorometano (80ml) foi adicionado sulfato de magnésio (6g, 50mmol) e trietilamina (12ml, 82mmol) à temperatura ambiente. A mistura de reação acima foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura de reação resultante foi, então, concentrada sob vácuo. A massa concentrada assim obtida foi dissolvida em metanol (50ml) e resfriada à temperatura entre 5-10 °C. Para a mistura acima, boro-hidreto de sódio (3,0g, 82mmol) foi adicionado em pequenas porções durante um período de 20 minutos; durante a adição, a temperatura da mistura de reação foi mantida entre 10 - 20 °C. A mistura de reação foi deixada sob agitação à temperatura ambiente durante 2 horas e concentrada sob vácuo. Água (100ml) foi adicionada para a massa bruta acima e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (3 x 100ml). O

extrato orgânico combinado foi lavado com água (50ml), salmoura (50ml), seco sobre sulfato de sódio e concentrado sob vácuo para obter o produto bruto desejado. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna com o uso de sílica gel em fase normal. O produto desejado eluiu a cerca de 1-5% de Metanol em diclorometano. A evaporação das frações do produto produziu 4g (rendimento, 58%) do Composto desejado como um sólido amarelo. LC-MS: $m/z=256,43$ (M+H).

[449] Etapa 3: Preparação de metil 2-(3-(5-cloro-2-hidróxi-fenil) propilamino) acetato

[450] Para uma solução de metil 2-(3-(5-cloro-2-hidróxi-fenil) alilamino) acetato (3,5g, 13,6mmol) em metanol (80ml) foi adicionado cuidadosamente 10% de paládio sobre carbono com 50% de umidade (0,145g, 1,3mmol). Hidrogênio foi borbulhado na mistura de reação à temperatura ambiente durante um período de 30 minutos. Após conclusão da reação, a mistura de reação foi filtrada através de celite. O leito de celite foi cuidadosamente lavado com alguma quantidade de metanol. O filtrado assim obtido foi concentrado sob vácuo para produzir 3g (rendimento, 85%) do Composto como líquido incolor e usado como está na próxima etapa. LC-MS: $m/z=258,5$ (M+H).

[451] Etapa 4: Preparação de metil 2-(3-(2-(4-(N-(terc-Butóxi carbonil)-N-(tiazol-4-il) sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil) propilamino) acetato

[452] Para uma solução metil 2-(3-(5-cloro-2-hidróxi-fenil) propilamino) acetato (0,7g, 2,7mmol) em DMF (8ml) foi adicionado K_2CO_3 (1,2g, 8,1mmol) em uma porção sob atmosfera de nitrogênio à temperatura ambiente. A mistura de reação resultante foi, então, agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos. Para a mistura acima foi adicionado terc-butil 5-cloro-2,4-

difluorofenil sulfonil(tiazol-4-il)carbamato (1,22g, 2,9mmol) à temperatura ambiente e a mistura de reação resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. Após conclusão da reação, água (10ml) foi adicionado e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (3 x 25ml). O extrato orgânico combinado foi lavado com água (20ml), salmoura (20ml), seco sobre sulfato de sódio e concentrado sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna com o uso de sílica gel em fase normal. O produto desejado eluiu a cerca de 20 a 25% de acetato de etila em hexano. A evaporação das frações do produto produziu 0,6g (rendimento, 36%) do Composto desejado como um sólido. LC-MS: $m/z = 648,4$ (M+H).

[453] Etapa 5: Preparação de ácido 2-(3-(2-(4-(N-(terc-Butóxi carbonil)-N-(tiazol-4-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)propilamino)acético

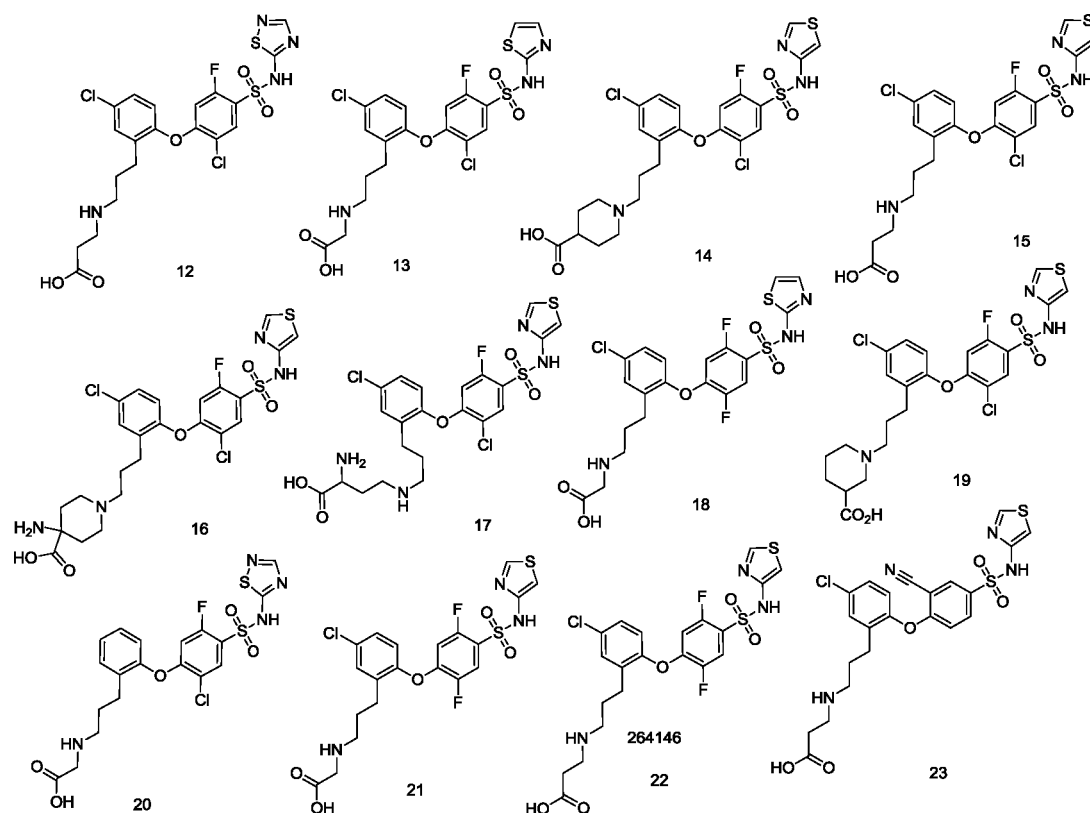
[454] Para a solução de metil 2-(3-(2-(4-(N-(terc-Butóxi carbonil)-N-(tiazol-4-il) sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil) propilamino) acetato (0,6g, 0,9mmol) em THF (10mL) foi adicionada uma solução de mono-hidrato de hidróxido de lítio (0,0529, 4,6mmol) em água (6ml) à temperatura ambiente. A mistura de reação resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. Após conclusão da reação água resfriada com gelo (15ml) foi adicionada à mistura de reação, a mistura resultante foi, em seguida, acidificada entre 4-6 pH com ácido clorídrico 1N aquoso. A fase aquosa ácida resultante foi extraída com acetato de etila (3 x 25ml). O extrato orgânico combinado foi lavado com água (20ml), salmoura (20ml), seco sobre sulfato de sódio e concentrado sob vácuo para produzir 0,5g (rendimento, 85%) do Composto como um sólido branco. Este material foi usado na próxima etapa em seu estado.

[455] Etapa 6: Preparação de ácido 2-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-tiazol-4-ilsulfamoil) fenóxi) fenil) propilamino) acético

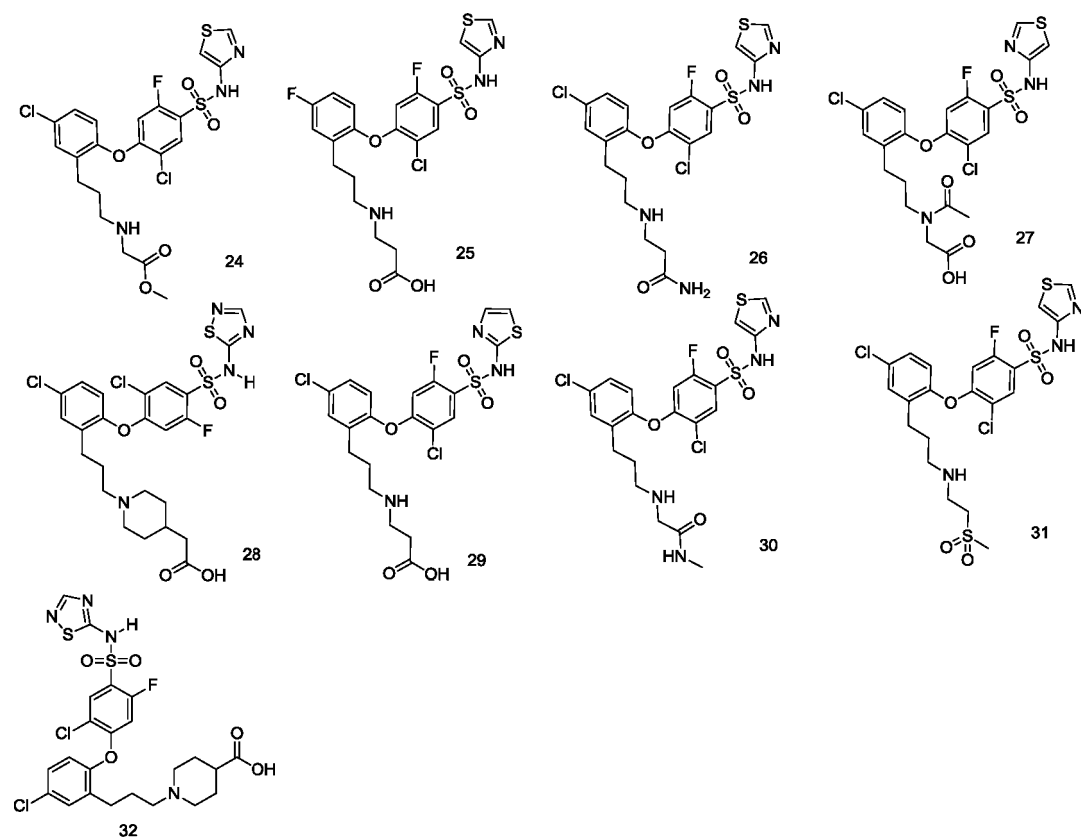
[456] Para a solução de ácido 2-(3-(2-(4-(N-(terc-Butóxi carbonil)-N-(tiazol-4-il)sulfamoi)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)propilamino)acético (0,5 g, 0,78mmol) em diclorometano (15ml) foi adicionada gota a gota uma solução 4N de ácido clorídrico em acetato de etila (0,5ml) à temperatura ambiente. A mistura de reação resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Após conclusão da reação, pentano (20ml) foi adicionado à mistura de reação que resultou na precipitação de sólido. A camada de solvente foi decantada; o sólido assim obtido foi lavado duas vezes com pentano (15ml) e seco sob vácuo. O material bruto resultante foi ainda purificado por HPLC Prep usando usando fase móvel de 0,1% de ácido clorídrico em água: Acetonitrila. A evaporação das frações do produto puro obtido a partir de HPLC Prep forneceu sal de HCl do produto desejado (0,16g, 38% rendimento). LC-MS: $m/z = 533,9$ (M+H). $^1\text{H-NMR}$ (MeOD), δ 8,77 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 2,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,8 (s, 2H), 3,09-3,05 (m, 2H), 2,68 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,04-2,01 (m, 2H).

[457] O Compostos 12 a 32 foram sintetizados de acordo com o Esquema sintético descrito por exemplo 11.

Esquema 8



Esquema 9



Exemplo 12: ácido 3-((3-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)propil)amino)propanoico

[458] Composto **12** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a Síntese do Composto **11** por substituição de metil éster de glicina com metil éster de beta alanina na etapa 2, e substituindo terc-butil 5-cloro-2,4-difluorofenil sulfonil(tiazol-4-il)carbamato com 5-cloro-N-(2,4-dimetóxi-benzil)-2,4-difluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzeno sulfonamida na etapa 4. LC-MS: m/z = 549,6 (M+H). ¹H-NMR (MeOD), δ 8,27 (s, 1H), 8,05 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,26 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,08 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,68 – 2,75 (m, 4H), 2,01 – 2,06 (m, 2H).

Exemplo 13: ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acético

[459] Composto **13** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a Síntese do Composto **11** por substituição de terc-butil 5-cloro-2,4-difluorofenil sulfonil(tiazol-4-il)carbamato com 5-cloro-N-(2,4-dimetóxi-benzil)-2,4-difluoro-N-(tiazol-2-il)benzeno sulfonamida na etapa 4. LC-MS: m/z = 533,8 (M+H). ¹H-NMR (MeOD), δ 7,94 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 5,8, 1H), 7,35 – 7,38 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,91 – 6,94 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 1,99 (m, 2H).

Exemplo 14: ácido 1-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)piperidina-4-carboxílico

[460] Composto **14** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a Síntese do Composto **11** por substituição de metil éster de glicina com metil piperidina-4-carboxilato na etapa 2. LC-MS: m/z = 589,8 (M+H).

Exemplo 15: ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoi)fenóxi)fenil)propil)amino)propanoico

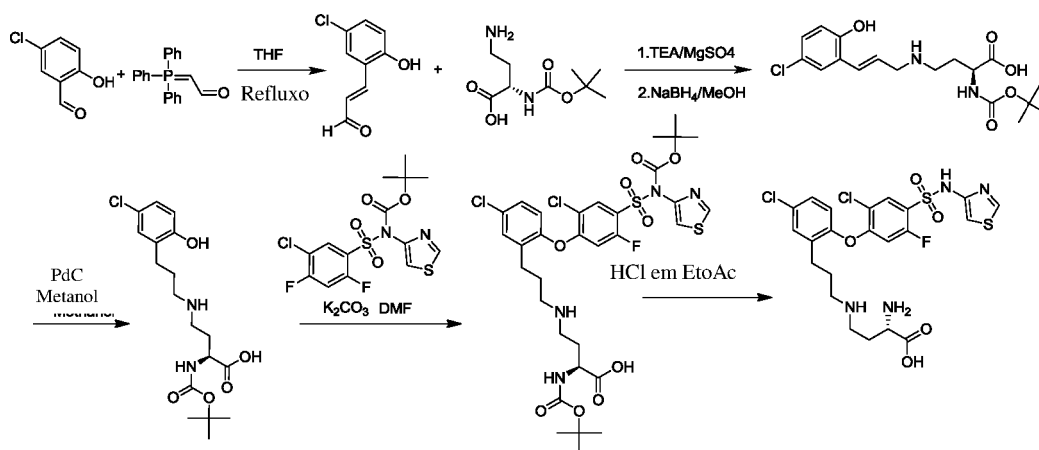
[461] Composto **15** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a Síntese do Composto **11** por substituição de metil éster de glicina com metil éster de beta alanina na etapa 2. LC-MS: $m/z = 547,8$ (M+H). $^1\text{H-NMR}$ (MeOD), δ 8,77 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,35 – 7,38 (m, 1H), 7,12 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,26 (br, 2H), 3,07 (br, 2H), 2,67 – 2,76 (m, 4H), 2,02 (br, 2H).

Exemplo 16: ácido 4-amino-1-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoi)fenóxi)fenil)propil)piperidina-4-carboxílico

[462] Composto **16** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a Síntese do Composto **11** por substituição de metil éster de glicina com metil 4-((terc-Butóxi carbonil)amino)piperidina-4-carboxilato na etapa 2. LC-MS: $m/z = 602,8$ (M+H). $^1\text{H-NMR}$ (MeOD), δ 8,77 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,36 – 7,38 (dd, $J = 2,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,25 – 3,70 (m, 6H), 2,67 – 2,71 (m, 2H), 2,50 (br, 2H), 2,27 (br, 2H), 2,12 (br, 2H).

Exemplo 17: ácido 2-amino-4-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoi)fenóxi)fenil)propil)amino)butanoico

Esquema 10



[463] Etapa 1: Preparação de ácido (S)-4-amino-2-(terc-Butóxi carbonilamino)butanoico

[464] Para uma solução de ácido (S)-5-amino-2-(terc-Butóxi carbonilamino)-5-oxopentanoico (2g, 8,1mmol) em DMF: água (1:1,v/v,18ml) foi adicionado Piridina (1,3ml, 16,2mmol). A mistura de reação resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 5-10 minutos. Diacetato de Iodobenzeno (3,92g, 12,1mmol) foi adicionado e agitado ainda mais por 4 horas. Após conclusão da reação água D.M. (100ml) foi adicionada e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (3 x 100ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água D.M. (100ml), salmoura (100ml), secos sobre sulfato de sódio e concentrados sob vácuo para obter o produto bruto desejado. O produto bruto foi purificado por trituração com éter dietílico. A evaporação das frações do produto produziu 1,1g (rendimento, 62%) do Composto desejado como um sólido castanho. LC-MS: $m/z = 219,1(M+H)$.

[465] Etapa 2: Preparação de (E)-3-(5-cloro-2-hidróxi-fenil)acrilaldeído

[466] Para uma solução de 5-cloro-2-hidróxi-benzaldeído (20g, 127mmol) em THF (300ml) foi adicionado (Formilmetileno)trifenil fosforano (43g, 140mmol) à temperatura ambiente. A mistura de reação resultante foi, então, refluxada a 100°C por 20 horas. Após conclusão da reação, a mistura de reação foi deixada resfriar à temperatura ambiente. Água D.M. (200ml) foi adicionada e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (3 x 250ml). O extrato orgânico combinado foi lavado com água D.M. (200ml), salmoura (200ml), seco sobre sulfato de sódio e concentrado sob vácuo para obter o produto bruto desejado. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna com o uso de sílica gel em fase normal. O produto desejado eluiu a cerca de 20- 30% de acetato de etila em hexano. A evaporação das frações do produto

produziu 20g (rendimento, 87%) do Composto desejado como um sólido amarelo. LC-MS: $m/z = 183,4(M+H)$.

[467] Etapa 3: ácido (S,E)-2-(terc-Butóxi carbonilamino)-4-(3-(5-cloro-2-hidróxi-fenil)alilamino)butanoico

[468] Para uma solução de 3-(5-cloro-2-hidróxi-fenil)acrilaldeído (0,5g, 3,2mmol) e ácido (S)-4-amino-2-(terc-Butóxi carbonilamino)butanoico (0,769g, 3,52mmol) em diclorometano (80ml) foi adicionado sulfato de magnésio (0,77g, 6,4mmol) e trietilamina (1,34ml, 9,615mmol) à temperatura ambiente. A mistura de reação acima foi agitada à temperatura ambiente durante 12 horas. A mistura de reação resultante foi, então, concentrada sob vácuo. A massa concentrada assim obtida foi dissolvida em metanol (20ml) e resfriada à temperatura entre 5-10°C. Para a mistura acima, boro-hidreto de sódio (0,36g, 9,61mmol) foi adicionado em pequenas porções durante um período de 10 minutos, durante a adição, a temperatura da mistura de reação foi mantida entre 10-20°C. Após conclusão da adição, a mistura de reação resultante foi deixada sob agitação à temperatura ambiente durante 2 horas. Após conclusão da reação, a mistura de reação foi concentrada sob vácuo. Água D.M. (40ml) foi adicionada para a massa bruta acima e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (3 x 60ml). O extrato orgânico combinado foi lavado com água D.M. (50ml), salmoura (50ml), seco sobre sulfato de sódio e concentrado sob vácuo para obter o produto bruto desejado. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna com o uso de sílica gel em fase normal. O produto desejado eluiu a cerca de 1-5% de Metanol em diclorometano. A evaporação das frações do produto produziu 0,4g (rendimento, 32,5%) do Composto desejado como um líquido castanho. LC-MS: $m/z = 385,2(M+H)$.

[469] Etapa 4: ácido (S)-2-(terc-Butóxi carbonilamino)-4-(3-(5-cloro-2-hidróxi-fenil)propilamino)butanoico

[470] Para uma solução de ácido (S,E)-2-(terc-Butóxi carbonilamino)-4-(3-(5-cloro-2-hidróxi-fenil)alilamino)butanoico (0,4g, 13,6mmol) em metanol (10ml) foi adicionado cuidadosamente 10% de paládio sobre carbono com 50% de umidade (0,120g, 1,3mmol). Hidrogênio foi borbulhado na mistura de reação à temperatura ambiente durante um período de 15-20 minutos. Após conclusão da reação, a mistura de reação foi filtrada através de coxim em celite. O leito de celite foi cuidadosamente lavado com alguma quantidade de metanol. O filtrado assim obtido foi concentrado sob vácuo para produzir 0,35g (rendimento, 87,06%) do Composto desejado como um líquido incolor. LC-MS: m/z = 387,4(M+H).

[471] Nota: Para esta etapa particular, também observamos ocorrência de cloração, a sua proporção manteve-se variável. Esta etapa foi, assim, monitorada com cautela e trabalhou-se logo após a conclusão.

[472] Etapa 5: ácido (S)-4-(3-(2-(4-(N-(terc-Butóxi carbonil)-N-(tiazol-4-il)sulfamoi)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)propilamino)-2-(terc-Butóxi carbonilamino)butanoico

[473] Para uma solução ácido (S)-2-(terc-Butóxi carbonilamino)-4-(3-(5-cloro-2-hidróxi-fenil)propilamino)butanoico (0,350g, 2,7mmol) em DMF (0,7ml) foi adicionado K₂CO₃ (0,375g, 2,7mmol) em uma porção sob atmosfera de nitrogênio à temperatura ambiente. A mistura de reação resultante foi, então, agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos. Para a mistura acima foi adicionado terc-butil 5-cloro-2,4-difluorofenil sulfonil(tiazol-4-il) carbamato (0,408g, 0,99mmol) e a mistura de reação resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. Após conclusão da reação, água D.M. (20ml) foi adicionada e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (3

x 30ml). O extrato orgânico combinado foi lavado com água resfriada com gelo (100ml), salmoura (50ml), seco sobre sulfato de sódio e concentrado sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna com o uso de sílica gel em fase normal. O produto desejado eluiu a cerca de 1 a 2% de Metanol em DCM. A evaporação das frações do produto produziu 0,4g (rendimento, 56,8%) do Composto desejado como um líquido castanho. LC-MS: $m/z = 777,6(M+H)$.

[474] Etapa 6: Preparação de ácido (S)-2-amino-4-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-tiazol-4-ilsulfamoil)fenóxi) fenil)propilamino)butanoico

[475] Para uma solução de ácido (S)-4-(3-(2-(4-(N-(terc-Butóxi carbonil)-N-(tiazol-4-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)propilamino)-2-(terc-Butóxi carbonilamino)butanoico (0,4g, 0,78mmol) em diclorometano (10ml) foi adicionada gota a gota uma solução 4N de ácido clorídrico em acetato de etila (2ml) à temperatura ambiente. A mistura de reação resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Após conclusão da reação, pentano (20ml) foi adicionado à mistura de reação que resultou na precipitação de sólido. A camada de solvente foi decantada; o sólido assim obtido foi lavado duas vezes com pentano (15ml) e seco sob vácuo. O material bruto resultante foi ainda purificado por HPLC Prep usando 0,1% de ácido fórmico em água: Fase móvel de acetonitrila. A evaporação das frações do produto puro obtido a partir de HPLC Prep forneceu o produto desejado como sal de HCl (0,0253g, 8,6% rendimento). LC-MS: $m/z = 576,8 (M+H)$.

Exemplo 18: ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acético

[476] Composto **18** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a Síntese do Composto **11** por substituição de terc-butil 5-cloro-2,4-difluorofenil sulfonil(tiazol-4-il)carbamato com N-(2,4-dimetóxi-benzil)-2,4,5-trifluoro-N-(tiazol-2-il)benzeno sulfonamida na etapa 4. LC-MS: $m/z =$

517,8 (M+H). ¹H-NMR (MeOD), δ 7,81 – 7,85 (dd, J = 6,4, 10,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 6,4, 1H), 7,31 – 7,34 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,86 – 6,90 (dd, J = 6,4, 10,0 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,08 – 3,12 (m, 2H), 2,75 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,03 – 2,08 (m, 2H).

Exemplo 19: ácido 1-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)piperidina-3-carboxílico

[477] Composto **19** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a Síntese do Composto **11** por substituição de metil éster de glicina com metil piperidina-3-carboxilato na etapa 2. LC-MS: m/z = 589,8 (M+H).

Exemplo 20: ácido 2-((3-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)fenil)propil)amino)acético

[478] Composto **20** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a Síntese do Composto **11** por substituição de 5-cloro-2-hidróxi-benzaldeído com 2-hidróxi-benzaldeído na etapa 1. LC-MS: m/z = 500,8 (M+H). ¹H-NMR (MeOD), δ 8,90 (s, 2H), 8,51 (s, 1H), 7,97 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,41 – 7,44 (dd, J = 1,6, 7,2 Hz, 1H), 7,26 – 7,34 (m, 2H), 7,07 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 2,93 (br, 2H), 2,57 – 2,61 (m, 2H), 1,92 (br, 2H).

Exemplo 21: ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acético

[479] Composto **21** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a Síntese do Composto **11** por substituição de terc-butil 5-cloro-2,4-difluorofenil sulfonil(tiazol-4-il)carbamato com terc-butil 2,4,5-trifluorofenil sulfonil(tiazol-4-il)carbamato na etapa 4. LC-MS: m/z = 517,8 (M+H). ¹H-NMR (MeOD), δ 8,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,79 – 7,83 (dd, J = 6,4, 10,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,32 – 7,35 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,85 – 6,89 (dd, J = 6,4, 10,4 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,09 – 3,16 (m, 2H), 2,73 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,99 – 2,07 (m, 2H).

Exemplo 22: ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)propanoico

[480] Composto **22** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a Síntese do Composto **11** por substituição de metil éster de glicina com metil éster de beta alanina na etapa 2, e substituindo terc-butil 5-cloro-2,4-difluorofenil sulfonil(tiazol-4-il)carbamato com terc-butil 2,4,5-trifluorofenil sulfonil(tiazol-4-il)carbamato na etapa 4. LC-MS: $m/z = 531,8$ (M+H). $^1\text{H-NMR}$ (MeOD), δ 8,78 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,79 – 7,83 (dd, $J = 6,4, 10,4$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,32 – 7,35 (dd, $J = 2,4, 8,4$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,85 – 6,90 (dd, $J = 6,4, 10,4$ Hz, 1H), 3,27 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,07 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,71 – 2,78 (m, 4H), 1,97 – 2,05 (m, 2H).

Exemplo 23: ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2-ciano-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)propanoico

[481] Composto **23** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a Síntese do Composto **11** por substituição de metil éster de glicina com metil éster de beta alanina na etapa 2, e substituindo terc-butil 5-cloro-2,4-difluorofenil sulfonil(tiazol-4-il)carbamato com terc-butil (3-ciano-4-fluorofenil)sulfonil(tiazol-4-il)carbamato na etapa 4. LC-MS: $m/z = 520,9$ (M+H). $^1\text{H-NMR}$ (MeOD), δ 8,77 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,30 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J = 2,4, 9,2$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 2,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,96 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,09 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,09 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,76 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,69 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 1,99 – 2,07 (m, 2H).

Exemplo 24: metil 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acetato

[482] Composto **24** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a Síntese do Composto **11** sem hidrólise de metil éster (etapa 5). LC-MS: $m/z = 548,4$ (M+H). $^1\text{H-NMR}$ (MeOD), δ 8,77 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,02 (d,

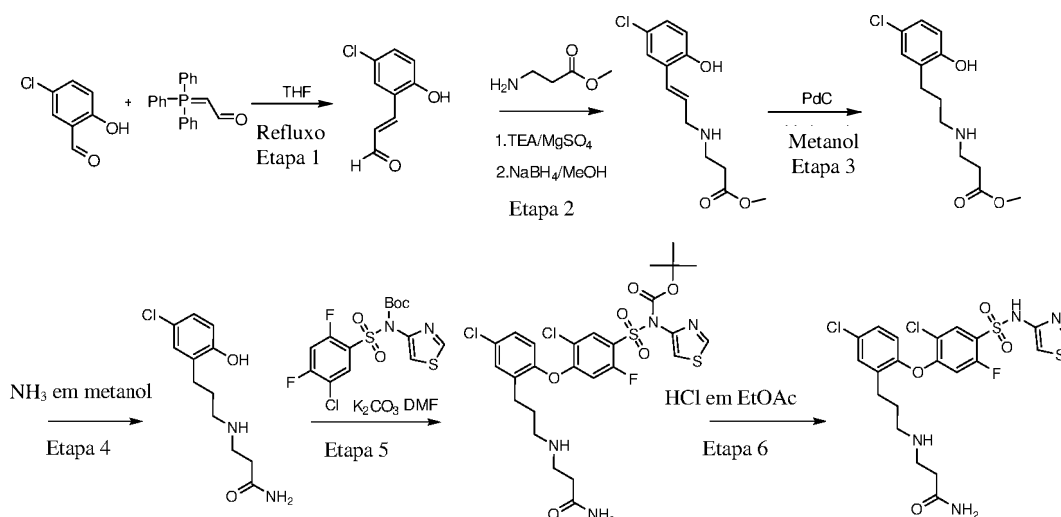
$J = 6,8$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,35 – 7,38 (dd, $J = 2,4, 8,4$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,08-3,12 (m, 2H), 2,68 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,00 - 2,08 (m, 2H).

Exemplo 25: ácido 3-((3-(2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoi)fenóxi)-5-fluorofenil)propil)amino)propanoico

[483] Composto **25** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a Síntese do Composto **11** por substituição de 5-cloro-2-hidróxi-benzaldeído com 5-fluoro-2-hidróxi-benzaldeído na etapa 1, e substituindo metil éster de glicina com metil éster de beta alanina na etapa 2. LC-MS: $m/z = 531,9$ (M+H). $^1\text{H-NMR}$ (MeOD), δ 8,77 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,23 (dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz, 1H), 7,11 – 7,13 (m, 3H), 6,65 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,25 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,06 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,73 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,66 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,99 – 2,03 (m, 2H).

Exemplo 26: 3-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoi)fenóxi)fenil)propil)amino)propanamida

Esquema 11



[484] Etapa 1: Preparação de 3-(5-cloro-2-hidróxi-fenil)acrilaldeído

[485] Para uma solução de 5-cloro-2-hidróxi-benzaldeído (20g, 127mmol) em THF (300ml) foi adicionado (formilmetileno)trifenil fosforano

(43g, 140mmol) à temperatura ambiente. A mistura de reação resultante foi, então, refluxada a 100°C por 20 horas. Após conclusão da reação, a mistura de reação foi deixada resfriar à temperatura ambiente. Água (200ml) foi adicionado e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (3 x 250ml). O extrato orgânico combinado foi lavado com água (200ml), salmoura (200ml), seco sobre sulfato de sódio e concentrado sob vácuo para obter o produto bruto desejado. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna com o uso de sílica gel em fase normal. O produto desejado eluiu a cerca de 20- 30% de acetato de etila em hexano. A evaporação das frações do produto produziu 20g (rendimento, 87%) do Composto desejado como um sólido amarelo. LC-MS: m/z= 181,34(M-H).

[486] Etapa 2: Preparação de metil 3-[3-(5-cloro-2-hidróxi-fenil)alilamino]propanoato)

[487] Para uma solução de metil éster cloridrato de 3-(5-cloro-2-hidróxi-fenil)acrilaldeído (1,0g, 5,47mmol) e β-Alanina (0,917g, 6,57mmol) em DCM (20ml) foi adicionado sulfato de magnésio (1,317g, 1,09mmol) e TEA (2,3ml, 16,41mmol) à temperatura ambiente e a mistura de reação resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 12 horas. A mistura de reação foi então concentrada sob vácuo. A massa concentrada assim obtida foi dissolvida em metanol (20ml) e resfriada para 5-10 °C. Para esta mistura de reação fria, boro-hidrato de sódio (0,620g, 16,41mmol) foi então adicionado em pequenas porções durante um período de 10-20mins, durante a adição a temperatura foi mantida entre 10-20°C. Após conclusão da adição a mistura de reação resultante foi deixada sob agitação à temperatura ambiente durante 2 horas. Após conclusão da reação, ela foi concentrada sob vácuo. Para a massa em bruto resultante água (50ml) foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc (3 x 25ml). O extrato orgânico combinado foi lavado com água (20ml), salmoura

(20ml), seco sobre sulfato de sódio e concentrado sob vácuo para obter o produto bruto desejado. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna com o uso de sílica gel em fase normal. O produto desejado eluiu a cerca de 1-5% de Metanol em DCM. A evaporação das frações do produto produziu 0,9g (rendimento, 61%) do Composto desejado como um sólido branco. LC-MS: $m/z = 270,6$ (M+H).

[488] Etapa 3: Preparação de metil 3-[3-(5-cloro-2-hidróxi-fenil)propilamino] propanoato)

[489] Para uma solução de 3-[3-(5-cloro-2-hidróxi-fenil)alilamino]propanoato) (0,35g, 1,3mmol) em metanol (20ml) foi adicionado cuidadosamente 10% de paládio sobre carbono com 50% de umidade (0,104g, 0,065mmol). Hidrogênio foi borbulhado na mistura de reação à temperatura ambiente durante um período de 30 mins. A mistura de reação foi monitorada em TLC com o uso de acetato de etila como fase móvel. Após conclusão da reação, a mistura de reação foi filtrada através de celite. O leito de celite foi cuidadosamente lavado com alguma quantidade de metanol. O filtrado assim obtido foi concentrado sob vácuo para produzir 0,3g (rendimento, 85%) do Composto desejado como líquido incolor. $m/z = 272,6$ (M+H).

[490] Etapa 4: Preparação de 3-[3-(5-cloro-2-hidróxi-fenil)propilamino] propanamida)

[491] Uma solução de metil 3-[3-(5-cloro-2-hidróxi-fenil)propilamino] propanoato) (0,3g, 1,08mmol) em amônia metanólica (10mL) foi aquecida a 100°C em um tubo lacrado (35mL) por um período de tempo de 12 horas. Após conclusão da reação metanol foi evaporado sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna com o uso de sílica gel em fase normal. O produto desejado eluiu a cerca de 30- 40% de acetato de etila

em hexano. A evaporação das frações do produto produziu 0,16g (rendimento, 33,9%) do Composto desejado como um líquido incolor. $m/z = 257,2$ (M+H).

[492] Etapa 5: Preparação de metil 3-(3-(2-(4-(N-(*terc*-Butóxi carbonil)-N-(tiazol-4-il) sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil) propilamino) propanoato

[493] Para uma solução 3-[3-(5-cloro-2-hidróxi-fenil)propilamino] propanoato) (0,09g, 0,35mmol) em DMF (2ml) foi adicionado K_2CO_3 (0,145, 1,05mmol) em uma porção sob atmosfera de nitrogênio à temperatura ambiente. A mistura de reação resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos. Para a mistura acima foi adicionado *terc*-butil 5-cloro-2,4-difluorofenil sulfonil(tiazol-4-il)carbamato (0,143g, 0,35mmol) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. Após conclusão da reação, água (10ml) foi adicionada e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (3 x 25ml). O extrato orgânico combinado foi lavado com água (20ml), salmoura (20ml), seco sobre sulfato de sódio e concentrado sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna com o uso de sílica gel em fase normal. O produto desejado eluiu a cerca de 20 a 25% de acetato de etila em hexano. A evaporação das frações do produto produziu 0,15g (rendimento, 66,2%) do Composto desejado como um sólido. Este material foi usado para a próxima etapa sem qualquer purificação e análise adicional. O material foi usado diretamente na próxima etapa.

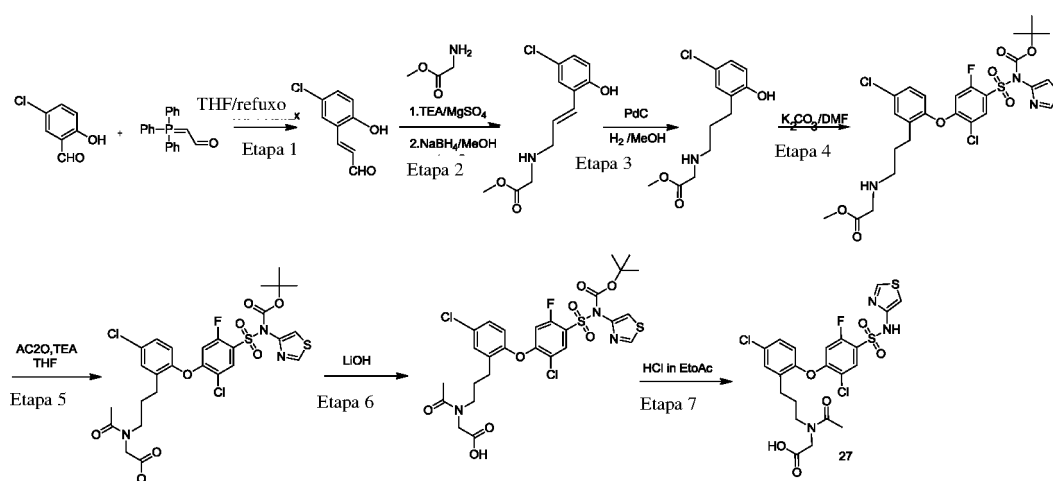
[494] Etapa 6: Preparação de 3-(3-(5-cloro-2(2-cloro-5-fluoro-4-(N-tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propilamino)propanamida fluorofenil sulfonil(tiazol-4-il)carbamatos

[495] Para uma solução de 3-(3-(2-(4-(N-(*terc*-Butóxi carbonil)-N-(tiazol-4-il) sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil) propilamino) propanoato (0,15g, 0,23mmol) em diclorometano (5ml) foi adicionada gota a

gota uma solução 4N de ácido clorídrico em acetato de etila (0,5ml) à temperatura ambiente. A mistura de reação resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Após conclusão da reação, pentano (20ml) foi adicionado à mistura de reação que resultou na precipitação de sólido. A camada de solvente foi decantada; o sólido assim obtido foi lavado duas vezes com pentano (15ml) e seco sob vácuo. O material bruto resultante foi ainda purificado por HPLC Prep usando 0,1% de ácido fórmico em fase móvel de água:acetonitrila. A evaporação das frações do produto puro obtido a partir de HPLC Prep forneceu o produto desejado como sal de HCl. (0,009g, 7,1% rendimento). LC-MS: $m/z = 548,8$ (M+H). $^1\text{H-NMR}$ (MeOD), δ 8,75 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,34 – 7,37 (dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,22 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,02 – 3,06 (m, 2H), 2,62 – 2,70 (m, 4H), 1,99 – 2,03 (m, 2H).

Exemplo 27: ácido 2-(N-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoi)fenóxi)fenil)propil)acetamido)acético

Esquema 12



[496] Etapa 1: Preparação de (E)-3-(5-cloro-2-hidróxi-fenil)acrilaldeído

[497] Para uma solução de 5-cloro-2-hidróxi-benzaldeído (20g, 127 mmol) em THF (300 ml) foi adicionado (formilmetileno)trifenil fosforano (43g, 140mmol) à temperatura ambiente. A mistura de reação resultante foi, então, refluxada a 100°C por 20 horas. Após conclusão da reação, a mistura de reação foi deixada resfriar à temperatura ambiente. Água (200 ml) foi adicionado e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (3 x 250ml). O extrato orgânico combinado foi lavado com água (200ml), salmoura (200 ml), seco sobre sulfato de sódio e concentrado sob vácuo para obter o produto bruto desejado. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna com o uso de sílica gel em fase normal. O produto desejado eluiu a cerca de 20- 30% de acetato de etila em hexano. A evaporação das frações do produto produziu 20g (rendimento, 87%) do Composto desejado como um sólido amarelo LC-MS: m/z = 183,4(M+H).

[498] Etapa 2: Preparação de (E)-metil 2-(3-(5-cloro-2-hidróxi-fenil)alilamino)acetato

[499] Para uma solução de (E)-3-(5-cloro-2-hidróxi-fenil)acrilaldeído (1,0g, 5,4mmol) e metil éster cloridrato de glicina(0,590g, 6,55mmol) em diclorometano (20ml) foi adicionado sulfato de magnésio (1,5g, 10,9mmol) e trietilamina (2,28ml, 16,38mmol) à temperatura ambiente. A mistura de reação acima foi agitada à temperatura ambiente durante 12 horas. A mistura de reação resultante foi, então, concentrada sob vácuo. A massa concentrada assim obtida foi dissolvida em metanol (20ml) e resfriada à temperatura entre 5-10°C. Para a mistura acima, boro-hidreto de sódio (0,606g, 16,38mmol) foi adicionado em pequenas porções durante um período de 10 minutos; durante a adição, a temperatura da mistura de reação foi mantida entre 10-20°C. Após conclusão da adição, a mistura de reação resultante foi deixada sob agitação à temperatura ambiente durante 2 horas. Após conclusão

da reação, a mistura de reação foi concentrada sob vácuo. Água (40ml) foi adicionada para a massa bruta acima e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (3 x 60ml). O extrato orgânico combinado foi lavado com água (50ml), salmoura (50ml), seco sobre sulfato de sódio e concentrado sob vácuo para obter o produto bruto desejado. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna com o uso de sílica gel em fase normal. O produto desejado eluiu a cerca de 2-3% de Metanol em diclorometano. A evaporação das frações do produto produziu 0,8g (rendimento, 57,4%) do Composto desejado como um líquido castanho. LC-MS: $m/z = 256,07(M+H)$.

[500] Etapa 3: Preparação de metil 2-(3-(5-cloro-2-hidróxi-fenil)propilamino)acetato

[501] Para uma solução de (E)-metil 2-(3-(5-cloro-2-hidróxi-fenil)alilamino)acetato (0,8g, 3,13mmol) em metanol (50ml) foi adicionado cuidadosamente Hidróxido de paládio (0,199g, 0,09mmol). Hidrogênio foi borbulhado na mistura de reação à temperatura ambiente durante um período de 30 minutos. Após conclusão da reação, a mistura de reação foi filtrada através de celite. O leito de celite foi cuidadosamente lavado com alguma quantidade de metanol. O filtrado assim obtido foi concentrado sob vácuo para produzir 0,7g (rendimento, 86,81%) do Composto como líquido incolor. LC-MS: $m/z = 258,07(M+H)$.

[502] Etapa 4: Preparação de metil 2-(3-(2-(4-(N-(terc-Butóxi carbonil)-N-(tiazol-4-il)sulfamoi)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)propilamino)acetato

[503] Para uma solução de metil 2-(3-(5-cloro-2-hidróxi-fenil)propilamino)acetato (0,7g, 2,72mmol) em DMF (7ml) foi adicionado K_2CO_3 (1,12g, 8,17mmol) em uma porção sob atmosfera de nitrogênio à temperatura ambiente. A mistura de reação resultante foi, então, agitada à temperatura

ambiente durante 15 minutos. Para a mistura acima foi adicionado terc-butil 5-cloro-2,4-difluorofenil sulfonil(tiazol-4-il)carbamato(1,22g, 2,996mmol) e a mistura de reação resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. Após conclusão da reação, água (20ml) foi adicionada e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (3 x 50ml). O extrato orgânico combinado foi lavado com água (20ml), salmoura (20ml), seco sobre sulfato de sódio e concentrado sob vácuo para produzir 0,54 g (rendimento, 30,64%) do Composto como um sólido branco. LC-MS: $m/z = 646,20(M-H)$.

[504] Etapa 5: Preparação de metil 2-(N-(3-(2-(4-(N-(terc-Butóxi carbonil)-N-(tiazol-4-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)propil)acetamido)acetato.

[505] Para uma solução de metil 2-(3-(2-(4-(N-(terc-Butóxi carbonil)-N-(tiazol-4-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)propilamino)acetato (0,35g, 0,54 mmol) em THF(5 mL) foi adicionado trietil amina (0,22ml, 1,62mmol). A mistura de reação resultante foi agitada at 0°C por 5-10 minutos. Anidrido acético (0,102ml, 1,08mmol) foi adicionado a 0°C. A mistura de reação resultante foi, então, refluxada a 80°C por 12 horas. Para a mistura de reação água (30ml) foi adicionada e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (3 x 50ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água (30ml), salmoura (30ml), secos sobre sulfato de sódio e concentrados sob vácuo para obter o produto bruto desejado. O produto bruto foi purificado por trituração com éter dietílico. A evaporação das frações do produto produziu 0,35g (rendimento, 94,01%) do Composto desejado como um sólido castanho. LC-MS: $m/z = 690,5(M+H)$.

[506] Etapa 6: Preparação de ácido 2-(N-(3-(2-(4-(N-(terc-Butóxi carbonil)-N-(tiazol-4-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)propil)acetamido)acético

[507] Para a solução de metil 2-(N-(3-(2-(4-(N-(terc-Butóxi carbonil)-N-(tiazol-4-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)propil)acetamido)acetato (0,35g, 0,50mmol) em THF (5ml) foi adicionada uma solução de mono-hidrato de hidróxido de lítio (0,212g, 5,07mmol) em água (0,5 ml) à temperatura ambiente. A mistura de reação resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. Após conclusão da reação água resfriada com gelo (15ml) foi adicionada à mistura de reação, a mistura resultante foi, em seguida, acidificada entre 4-6 pH com ácido clorídrico 1N aquoso. A fase aquosa ácida resultante foi extraída com acetato de etila (3 x 25ml). O extrato orgânico combinado foi lavado com água (20ml), salmoura (20ml), seco sobre sulfato de sódio e concentrado sob vácuo para produzir 0,3g (rendimento, 87,49%) do Composto como um sólido branco. Este material foi usado diretamente na próxima etapa sem qualquer purificação e análise adicional. LC-MS: $m/z = 676,41(M+H)$.

[508] Etapa 7: Preparação de ácido 2-(N-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-tiazol-4-il)sulfamoil) fenóxi) fenil) propil)acetamido)acético

[509] Para a solução de ácido 2-(N-(3-(2-(4-(N-(terc-Butóxi carbonil)-N-(tiazol-4-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)propil)acetamido)acético (0,3g, 0,44mmol) em diclorometano (4ml) foi adicionada gota a gota uma solução 4N de ácido clorídrico em acetato de etila (1ml) à temperatura ambiente. A mistura de reação resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Após conclusão da reação, pentano (20ml) foi adicionado à mistura de reação que resultou na precipitação de sólido. A camada de solvente foi decantada; o sólido assim obtido foi lavado duas vezes com pentano (15ml) e seco sob vácuo. O material bruto resultante foi ainda purificado por HPLC Prep usando fase móvel de 0,1% de ácido clorídrico em água: acetonitrila. A evaporação das frações do produto puro obtido a partir de

HPLC Prep forneceu o produto desejado como sal de HCl (0,060g, 23,47% rendimento). LC-MS: $m/z = 575,92(M+H)$.

Exemplo 28: ácido 2-(1-(3-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)propil)piperidin-4-il)acético

[510] Composto **28** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a Síntese do Composto **11** por substituição de metil éster de glicina com metil 2-(piperidin-4-il)acetato na etapa 2, e substituindo terc-butil 5-cloro-2,4-difluorofenil sulfonil(tiazol-4-il)carbamato com 5-cloro-N-(2,4-dimetóxi-benzil)-2,4-difluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzeno sulfonamida na etapa 4. LC-MS: $m/z = 601,2 (M+H)$.

Exemplo 29: ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)propanoico

[511] Composto **29** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a Síntese do Composto **11** por substituição de metil éster de glicina com metil éster de beta alanina na etapa 2, e substituindo terc-butil 5-cloro-2,4-difluorofenil sulfonil(tiazol-4-il)carbamato com 5-cloro-N-(2,4-dimetóxi-benzil)-2,4-difluoro-N-(tiazol-2-il)benzeno sulfonamida na etapa 4. LC-MS: $m/z = 547,9 (M+H)$. 1H -NMR (MeOD), δ 8,05 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 2,4, 8,4$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,14 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,04 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,71 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,49 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,00 – 2,03 (m, 2H).

Exemplo 30: 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)-N-metilacetamida

[512] Composto **30** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a Síntese do Composto **11** por substituição de metil éster de glicina com 2-amino-N-metilacetamida na etapa 2. LC-MS: $m/z = 547,1 (M+H)$. 1H -NMR (MeOD), δ 8,77 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 2,4$ Hz,

1H), 7,35 (dd, $J = 2,4, 8,4$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 2,97 – 3,02 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,65 – 2,69 (m, 2H), 1,96 – 2,06 (m, 2H).

Exemplo 31: 5-cloro-4-(4-cloro-2-(3-((2-(metil sulfonil)etil)amino)propil)fenóxi)-2-fluoro-N-(tiazol-4-il)benzeno sulfonamida

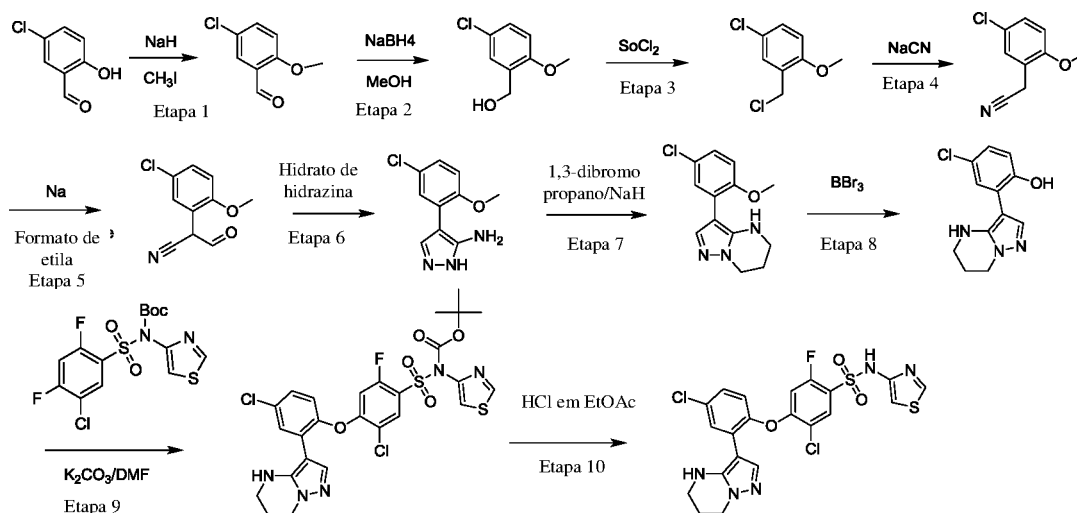
[513] Composto **31** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a Síntese do Composto **11** por substituição de metil éster de glicina com 2-(metil sulfonil)etanamina na etapa 2. LC-MS: $m/z = 581,8$ (M+H). $^1\text{H-NMR}$ (MeOD), δ 8,77 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 2,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,33 – 3,50 (m, 4H), 3,03 (s, 3H), 2,99 – 3,01 (m, 2H), 2,65 – 2,68 (m, 2H), 1,95 – 2,03 (m, 2H).

Exemplo 32: ácido 1-(3-(2-(4-(N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoi)-2-cloro-5-fluorofenóxi)-5-clorofenil)propil)piperidina-4-carboxílico

[514] Composto **32** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a Síntese do Composto **11** por substituição de metil éster de glicina com metil piperidina-4-carboxilato na etapa 2, e substituindo terc-butil 5-cloro-2,4-difluorofenil sulfonil(tiazol-4-il)carbamato com 5-cloro-N-(2,4-dimetóxi-benzil)-2,4-difluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzeno sulfonamida na etapa 4. LC-MS: $m/z = 589,6$ (M+H).

Exemplo 33: 5-cloro-4-(4-cloro-2-(4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi)-2-fluoro-N-(tiazol-4-il)benzeno sulfonamida

Esquema 13



[515] Etapa 1: Preparação de 5-cloro-2-metóxi benzaldeído

[516] Uma solução de 5-cloro-2-hidróxi-benzaldeído (20g, 128mmol) em DMF (70mL) foi resfriada à temperatura entre 5-10⁰C. Hidreto de sódio (7,69g, 192mmol) foi adicionado para a solução acima em pequenas porções durante um período de 20 minutos. Iodeto de metila (23,8ml, 384mmol) foi então adicionado gota a gota para a mistura de reação enquanto mantinha-se a temperatura abaixo de 15⁰C. Após conclusão da adição a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Depois a mistura de reação foi derramada para uma solução de cloreto amônio saturada resfriada (250mL) para obter precipitados brancos. Os precipitados formados, assim, foram filtrados e secos sob vácuo. O sólido resultante foi triturado com 100 ml de pentano:éter dietílico (4:1) para produzir 18g (rendimento, 82,58%) do Composto desejado como um sólido branco. LC-MS: m/z = 170,1 (M+H).

[517] Etapa 2: Preparação de (5-cloro-2-metóxi fenil) metanol

[518] Uma solução de 5-cloro-2-metóxi benzaldeído (18g, 105,8mmol) em metanol (100mL) foi resfriada para temperatura entre 5-10⁰C. Para a solução acima boro-hidreto de sódio (11,8g, 317mmol) foi adicionado em porções durante um período de 30 mins. Após conclusão da adição, a mistura de reação resultante foi deixada sob agitação à temperatura ambiente durante as

próximas ~2 horas. A reação foi monitorada em TCL usando acetato de etila:hexano (1:1) como fase móvel. Após conclusão da reação, ela foi concentrada sob vácuo. Para a massa em bruto resultante, água fria (200 ml) foi adicionada para obter precipitado branco. O precipitado assim formado foi filtrado e seco para produzir 16g (rendimento, 87,8%) do Composto desejado como um sólido branco. O material foi usado diretamente na próxima etapa.

[519] Etapa 3: Preparação de 4-cloro-2-(clorometil)-1-metóxi benzeno

[520] Uma solução de 5-cloro-2-metóxi fenil)metanol (16g, 94mmol) em DCM (100ml) foi resfriada à temperatura entre 5-10°C. Para a solução acima cloreto de tionila (11ml, 140mmol) foi adicionado gota a gota durante um período de 30 minutos. Após conclusão da adição a mistura de reação resultante foi deixada sob agitação à temperatura ambiente durante 4 horas. Após conclusão da reação, ela foi concentrada sob vácuo. Para a massa em bruto resultante, água fria (150ml) foi adicionada para obter precipitados brancos. O precipitado assim formado foi filtrado e seco sob vácuo para produzir 12g (rendimento, 67,9%) do Composto desejado como um sólido branco. O material foi usado diretamente na próxima etapa.

[521] Etapa 4: Preparação de 2-(5-cloro-2-metóxi fenil)acetonitrila

[522] Para uma solução de 4-cloro-2-(clorometil)-1-metóxi benzeno (12g, 63,15mmol) in DMSO (60mL) foi adicionado cuidadosamente cianeto de sódio (4,4g, 95,6mmol) à temperatura ambiente. A mistura de reação acima foi então aquecida a 100°C por 3 horas. Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura de reação foi derramada em água fria (200mL) para obter o precipitado. O precipitado assim formado foi filtrado e seco sob vácuo para produzir 10g (rendimento, 87,46%) do Composto desejado como um sólido esbranquiçado. O material foi usado diretamente na próxima etapa.

[523] Etapa 5: Preparação de 2-(5-cloro-2-metóxi fenil)-3-oxopropanonitrila

[524] Para uma solução de 2-(5-cloro-2-metóxi fenil)acetonitrila (10g, 47,84mmol) em formato de etila (50mL) foi adicionado metal sódio (4,4g, 95,6mmol) à temperatura ambiente. A mistura de reação resultante foi aquecida a 100°C por 3 horas. Após conclusão da reação, ela foi resfriada à temperatura ambiente, água (100ml) e diclorometano (100ml) foram adicionados para a mistura de reação e a solução foi ajustada para pH-3 com a ajuda do ácido clorídrico concentrado. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 100ml). Os orgânicos combinados foram lavados com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (150ml), secos sobre sulfato de sódio, filtrados e evaporados sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna com o uso de sílica gel em fase normal. O produto desejado eluiu a cerca de 0,7 a 0,9% de Metanol em diclorometano. A evaporação das frações do produto produziu 9g (rendimento, 77,94%) do Composto desejado como um sólido branco. LC-MS: m/z = 208,0(M-H).

[525] Etapa 6: Preparação de 4-(5-cloro-2-metóxi fenil)-1H-pirazol-5-amina

[526] Para uma solução de 2-(5-cloro-2-metóxi fenil)-3-oxopropanonitrila (9g, 43mmol) em etanol (90mL) foi adicionado hidrato de hidrazina (4,3g, 86,12mmol) e acético ácido glacial (2,7mL, 51,6mmol) à temperatura ambiente. A mistura de reação foi então aquecida sob refluxo durante 3 horas. Após conclusão da reação, a mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e resfriada bruscamente com bicarbonato de sódio aquoso (150ml). A mistura resultante foi extraída com diclorometano (3 x 100ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas

sobre sulfato de sódio e concentradas sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna com o uso de sílica gel em fase normal. O produto desejado eluiu a cerca de 0,9 a 1,1% de Metanol em diclorometano. A evaporação das frações do produto produziu 7g (rendimento, 72,8%) do Composto desejado como um sólido branco. LC-MS: $m/z = 224,1(M+H)$.

[527] Etapa 7: Preparação de 3-(5-cloro-2-metóxi fenil)-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirimidina

[528] Uma solução de 4-(5-cloro-2-metóxi fenil)-1H-pirazol-5-amina (3g, 13,45mmol) em DMF seco (15mL) foi resfriada para a temperatura entre 5-10°C. Hidreto de sódio (0,806g, 20,17mmol) foi adicionado para a solução acima em pequenas porções durante um período de 30 minutos. A mistura de reação resultante foi agitada durante 30 minutos a 5-10°C, depois 1,3-dibromopropano (1,78ml, 17,48mmol) foi adicionado gota a gota para a mistura acima. A mistura de reação resultante foi aquecida a 100°C por um período de 4 horas. Após conclusão da reação, a solução foi diluída com água fria (100mL) e o produto foi extraído com acetato de etila (3 x 100). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre sulfato de sódio e concentradas sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna com o uso de sílica gel em fase normal. O produto desejado eluiu a cerca de 1,2 a 1,5% de Metanol em diclorometano. A evaporação das frações do produto produziu 0,65g (rendimento, 18,36%) do Composto desejado como um semissólido. LC-MS: $m/z = 264,2(M+H)$.

[529] Etapa 8: Preparação de 4-cloro-2-(4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenol

[530] Uma solução de 3-(5-cloro-2-metóxi fenil)-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirimidina (0,65g, 1,9mmol) em diclorometano (30mL) foi resfriada à temperatura entre 5-10°C. Para a solução acima, tribrometo de boro

em diclorometano (4,7mL, 4,75mmol) foi adicionado gota a gota durante um período de 30 minutos. Após conclusão da adição, a mistura de reação resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. Após conclusão da reação, a solução foi diluída com água fria (40mL) e o produto foi extraído com acetato de etila (3 x 30mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre sulfato de sódio e concentradas sob vácuo para produzir 0,65g (rendimento, 81,24%) do Composto desejado como um sólido branco. LC-MS: $m/z = 250,2(M+H)$.

[531] Etapas 9: Preparação de terc-butil 5-cloro-4-(4-cloro-2-(4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi)-2-fluorofenil sulfonil(tiazol-4-il)carbamatos

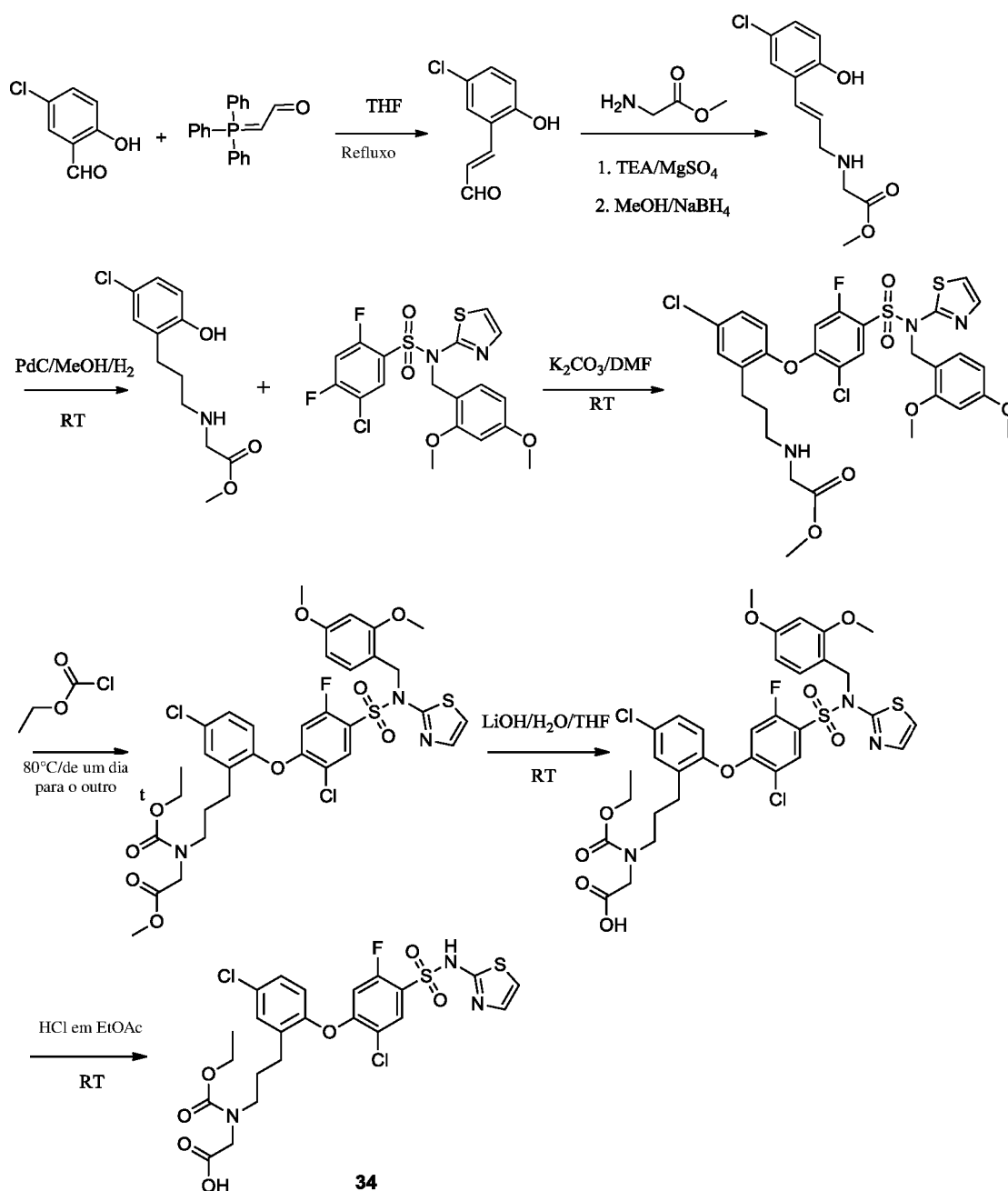
[532] Para uma solução 4-cloro-2-(4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenol (0,5g, 2,008mmol) em DMF (8ml) foi adicionado K_2CO_3 (0,556g, 4,016mmol) em uma porção sob atmosfera de nitrogênio à temperatura ambiente. A mistura de reação resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos. Para a mistura acima foi adicionado terc-butil 5-cloro-2,4-difluorofenil sulfonil(tiazol-4-il)carbamato (0,989g, 2,409mmol) e a mistura de reação resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. Após conclusão da reação, água (10ml) foi adicionado e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (3 x 25ml). O extrato orgânico combinado foi lavado com água (20ml), salmoura (20ml), seco sobre sulfato de sódio e concentrado sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna com o uso de sílica gel em fase normal. O produto desejado eluiu a cerca de 40 a 50% de acetato de etila em hexano. A evaporação das frações do produto produziu 0,4g (rendimento, 31,18%) do Composto desejado como um sólido branco. LC-MS: $m/z = 640,1 (M+H)$.

[533] Etapa 10: Preparação de 5-cloro-4-(4-cloro-2-(4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi)-2-fluoro-N-(tiazol-4-il)benzeno sulfonamida

[534] Para uma solução de terc-butil 5-cloro-4-(4-cloro-2-(4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi)-2-fluorofenil sulfonil(tiazol-4-il)carbamato (0,4g, 0,626mmol) em diclorometano (15ml) foi adicionada gota a gota uma solução 4N de ácido clorídrico em acetato de etila (0,8ml) à temperatura ambiente. A mistura de reação resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Após conclusão da reação, pentano (20ml) foi adicionado à mistura de reação que resultou na precipitação de sólido. A camada de solvente foi decantada; o sólido assim obtido foi lavado duas vezes com pentano (15ml) e seco sob vácuo. O material bruto resultante foi ainda purificado por HPLC Prep usando 0,1% de ácido clorídrico em fase móvel de água:acetonitrila. A evaporação das frações do produto puro obtido a partir de HPLC Prep forneceu o produto desejado como sal de HCl (0,130g, 38,6% rendimento). LC-MS: m/z = 539,78 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,76 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,14 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,40 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,14 (p, J = 6,0 Hz, 2H).

Exemplo 34: ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoi)fenóxi)fenil)propil)(etóxicarbonil)amino)acético

Esquema 14



[535] Etapa 1: Preparação de 3-(5-cloro-2-hidróxi-fenil)acrilaldeído

[536] Para uma solução de 5-cloro-2-hidróxi-benzaldeído (20g, 127mmol) em THF (300ml) foi adicionado (formilmetileno)trifenil fosforano (43g, 140mmol) à temperatura ambiente. A mistura de reação resultante foi refluxada a 100°C durante 20 horas. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente, e extraída com água (200ml) e acetato de etila (3 x 250ml). A fase orgânica combinada foi lavada com água (200ml), salmoura (200ml), seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob vácuo para produzir o

produto bruto desejado. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna com o uso de sílica gel em fase normal. O produto desejado eluiu a cerca de 20- 30% de acetato de etila em hexano. A evaporação das frações do produto produziu 20g (rendimento, 87%) do Composto desejado como um sólido amarelo. LC-MS: $m/z = 183,4(M+H)$.

[537] Etapa 2: Preparação de metil 2-(3-(5-cloro-2-hidróxi-fenil) alilamino) acetato

[538] Para uma solução de 3-(5-cloro-2-hidróxi-fenil)acrilaldeído (5g, 27mmol) e metil éster cloridrato de glicina (4,1g, 32mmol) em diclorometano (80ml) foi adicionado sulfato de magnésio (6g, 50mmol) e trietilamina (12ml, 82mmol) à temperatura ambiente. A mistura de reação acima foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura de reação resultante foi, então, concentrada sob vácuo. A massa concentrada assim obtida foi dissolvida em metanol (50ml) e resfriada à temperatura entre 5-10 °C. Para a mistura acima, boro-hidreto de sódio (3,0g, 82mmol) foi adicionado em pequenas porções durante um período de 20 minutos; durante a adição, a temperatura da mistura de reação foi mantida entre 10 - 20 °C. A mistura de reação foi deixada sob agitação à temperatura ambiente durante 2 horas e concentrado sob vácuo. Água (100ml) foi adicionado para a massa bruta acima e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (3 x 100ml). O extrato orgânico combinado foi lavado com água (50ml), salmoura (50ml), seco sobre sulfato de sódio e concentrado sob vácuo para obter o produto bruto desejado. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna com o uso de sílica gel em fase normal. O produto desejado eluiu a cerca de 1-5% de Metanol em diclorometano. A evaporação das frações do produto produziu 4g (rendimento, 58%) do Composto desejado como um sólido amarelo. LC-MS: $m/z = 256,43(M+H)$.

[539] Etapa-3: Preparação de metil 2-(3-(5-cloro-2-hidróxi-fenil)propilamino) acetato

[540] Para uma solução de metil 2-(3-(5-cloro-2-hidróxi-fenil)alilamino) acetato (3,5g, 13,6mmol) em metanol (80ml) foi adicionado cuidadosamente 10% de paládio sobre carbono com 50% de umidade (0,145g, 1,3mmol). Hidrogênio foi borbulhado na mistura de reação à temperatura ambiente durante um período de 30 minutos. Após conclusão da reação, a mistura de reação foi filtrada através de celite. O leito de celite foi cuidadosamente lavado com alguma quantidade de metanol. O filtrado assim obtido foi concentrado sob vácuo para produzir 3g (rendimento, 85%) do Composto como líquido incolor e usado como está na próxima etapa. LC-MS: $m/z=258,5(M+H)$.

[541] Etapa-4: Preparação de metil (3-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetóxi-benzil)-N-(tiazol-2-il) sulfamoi)-5-fluorofenóxi)fenil)propil)glicinato

[542] Para uma solução metil 2-(3-(5-cloro-2-hidróxi-fenil)propilamino) acetato (1,1g, 4,28mmol) em DMF (12ml) foi adicionado K_2CO_3 (1,77g, 12,8mmol) em uma porção sob atmosfera de nitrogênio à temperatura ambiente. A mistura de reação resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos. Para a mistura acima foi adicionado 5-cloro-N-(2,4-dimetóxi-benzil)-2,4-difluoro-N-(tiazol-2-il)benzeno sulfonamida (1,96g, 4,28mmol) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. Após conclusão da reação, água D.M. (100ml) foi adicionada e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (3 x 50ml). O extrato orgânico combinado foi lavado com água D.M. (50ml), salmoura (50ml) e concentrado sob vácuo para produzir 1,5g (rendimento, 50,2%) do Composto desejado. O material foi usado diretamente na próxima etapa. LC-MS: $m/z=698,5(M+H)$.

[543] Etapa-5: Preparação de metil N-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetóxi-benzil)-N-(tiazol-2-il)sulfamoil)-5-fluorofenóxi)fenil)propil)-N-(etóxicarbonil)glicinato

[544] Para uma solução de metil (3-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetóxi-benzil)-N-(tiazol-2-il)sulfamoil)-5-fluorofenóxi)fenil)propil)glicinato (1,0g, 1,43mmol) em diclorometano (50mL) foi adicionado trietil amina (0,596ml, 4,29mmol) à temperatura ambiente. A mistura de reação resultante foi agitada na mesma temperatura por 10 minutos. Etilcloroformato (0,407ml, 4,29mmol) foi adicionado à mistura de reação à temperatura ambiente. A mistura de reação resultante foi, então, refluxada a 80°C por 12 horas. Após conclusão da reação, A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e descarregada em água D.M. (50ml). A mistura resultante foi extraída com diclorometano (3 x 50ml). O extrato orgânico combinado foi lavado com água D.M. (50ml), salmoura (50ml), seco sobre sulfato de sódio e concentrado sob vácuo para obter o produto bruto desejado. O produto bruto foi purificado por trituração com éter dietílico que produziu 0,860g (rendimento, 78,09%) do Composto desejado como um sólido castanho. O material foi usado diretamente na próxima etapa. LC-MS: m/z= 770,2(M+H).

[545] Etapa-6: Preparação de N-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetóxi-benzil)-N-(tiazol-2-il)sulfamoil)-5-fluorofenóxi)fenil)propil)-N-(etóxicarbonil)glicina

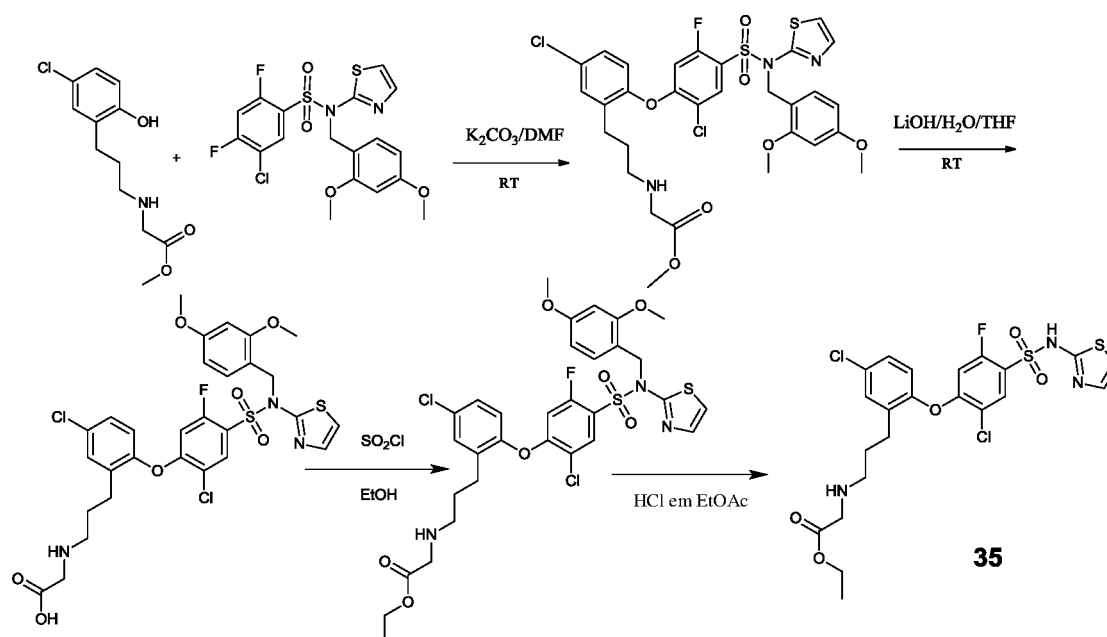
[546] Para a solução de metil N-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetóxi-benzil)-N-(tiazol-2-il)sulfamoil)-5-fluorofenóxi)fenil)propil)-N-(etóxicarbonil)glicinato (0,85g, 1,10mmol) em THF (10ml) foi adicionada uma solução de mono-hidrato de hidróxido de lítio (0,135g, 5,62mmol) em água D.M. (10ml) à temperatura ambiente. A mistura de reação resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. Após conclusão da reação água

resfriada com gelo (20ml) foi adicionada à mistura de reação, a mistura resultante foi, em seguida, acidificada entre 4-6 pH com ácido clorídrico 1N aquoso. A fase aquosa ácida resultante foi extraída com acetato de etila (3 x 30ml). O extrato orgânico combinado foi lavado com água D.M. (20ml), salmoura (20ml), seco sobre sulfato de sódio e concentrado sob vácuo para produzir 0,55g (rendimento, 66,13%) do Composto como um sólido branco. Este material foi usado diretamente na próxima etapa.

[547] Etapa-7: Preparação de N-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il) sulfamoil) fenóxi) fenil) propil)-N-(etóxicarbonil)glicina

[548] Para uma solução de N-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetóxi-benzil)-N-(tiazol-2-il)sulfamoil)-5-fluorofenóxi)fenil)propil)-N-(etóxicarbonil)glicina (0,5g, 0,66mmol) em diclorometano (10ml) foi adicionada gota a gota uma solução 4N de ácido clorídrico em acetato de etila (5ml) à temperatura ambiente. A mistura de reação resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. Após conclusão da reação, pentano (15ml) foi adicionada à mistura de reação que resultou na precipitação de sólido. A camada de solvente foi decantada; o sólido assim obtido foi lavado duas vezes com pentano (10ml) e seco sob vácuo. O material bruto resultante foi ainda purificado por HPLC Prep com o uso de HCl 0,1% em água: Fase móvel de acetonitrila (HPLC PREP Método A). A evaporação das frações do produto puro obtido a partir de HPLC Prep forneceu o produto desejado (0,04g, 10% rendimento). LC-MS: m/z= 606,16(M+H). ¹H-NMR (MeOD), δ 8,00 - 8,06 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,28 - 7,35 (m, 1H), 7,16 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,97 - 7,06 (m, 1H), 6,80 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 6,61 - 6,71 (m, 1H), 4,01 - 4,12 (m, 1H), 3,95 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 2,52 - 2,63 (m, 2H), 1,79 - 1,90 (m, 2H), 1,14 - 1,25 (m, 3H).

Exemplo 35: etil 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acetato

Esquema 15

[549] Etapa-1: Preparação de metil (3-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetóxi-benzil)-N-(tiazol-2-il) sulfamoil)-5-fluorofenóxi)fenil)propil)glicinato

[550] Para uma solução metil 2-(3-(5-cloro-2-hidróxi-fenil)propilamino) acetato (1,6g, 6,22mmol), que foi sintetizada de acordo com o procedimento descrito para o Composto **11**, em DMF (12ml) foi adicionado K_2CO_3 (2,5g, 18,6mmol) em uma porção sob atmosfera de nitrogênio à temperatura ambiente. A mistura de reação resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos. Para a mistura acima foi adicionado 5-cloro-N-(2,4-dimetóxi-benzil)-2,4-difluoro-N-(tiazol-2-il)benzeno sulfonamida (3,14g, 6,8mmol) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. Após conclusão da reação, água D.M. (100ml) foi adicionada e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (3 x 50ml). O extrato orgânico combinado foi lavado com água D.M. (50ml), salmoura (50ml) e concentrado sob vácuo para produzir 1,0g (rendimento, 23,2%) do Composto desejado como um sólido. O material foi usado diretamente na próxima etapa.

[551] Etapa-2: Preparação de (3-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetóxi-benzil)-N-(tiazol-2-il)sulfamoil)-5-fluorofenóxi)fenil)propil)glicina

[552] Para a solução de metil (3-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetóxi-benzil)-N-(tiazol-2-il)sulfamoil)-5-fluorofenóxi)fenil)propil)glicinato (1g, 1,43mmol) em THF (15ml) foi adicionada uma solução de mono-hidrato de hidróxido de lítio (0,3g, 7,16mmol) em água D.M. (15ml) à temperatura ambiente. A mistura de reação resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. Após conclusão da reação água resfriada com gelo (20ml) foi adicionada à mistura de reação, a mistura resultante foi, em seguida, acidificada entre 4-6 pH com ácido clorídrico 1N aquoso. A fase aquosa ácida resultante foi extraída com acetato de etila (3 x 30ml). O extrato orgânico combinado foi lavado com água D.M. (20ml), salmoura (20ml), seco sobre sulfato de sódio e concentrado sob vácuo para produzir 0,7g (rendimento, 71,55%) do Composto como um sólido branco. Este material foi usado diretamente na próxima etapa sem qualquer purificação e análise adicional. LC-MS: m/z= 684,15(M+H).

[553] Etapa-3: Preparação de etil (3-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetóxi-benzil)-N-(tiazol-2-il) sulfamoil) -5-fluorofenóxi)fenil)propil)glicinato

[554] Para uma solução de (3-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetóxi-benzil)-N-(tiazol-2-il)sulfamoil)-5-fluorofenóxi)fenil)propil)glicina (0,5g, 0,73mmol) in etanol (10ml) foi adicionado cloreto de tionila (0,53ml, 7,3mmol) at 0°C. A mistura de reação resultante foi, então, submetida a refluxo por 12 horas. Após conclusão da reação, a mistura de reação foi evaporada sob vácuo e água D.M. (30ml) foi adicionada ao resíduo resultante. A mistura resultante foi extraída com acetato de etila (3 x 50ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água D.M. (20ml), salmoura (20ml), secos sobre sulfato de sódio e concentrados sob vácuo para obter o produto bruto desejado. O produto bruto foi purificado por trituração com éter dietílico que produziu 0,4g (rendimento, 76,9%) do Composto desejado. O material foi usado diretamente na próxima etapa. LC-MS: m/z= 712,4(M+H).

[555] Etapa-4: Preparação de etil (3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il) sulfamoil) fenóxi) fenil)propil)glicinato

[556] Para uma solução de etil (3-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetóxi-benzil)-N-(tiazol-2-il)sulfamoil)-5-fluorofenóxi)fenil)propil)glicinato (0,35g, 0,49mmol) em diclorometano (10ml) foi adicionada gota a gota uma solução 4N de ácido clorídrico em acetato de etila (5ml) à temperatura ambiente. A mistura de reação resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. Após conclusão da reação, pentano (15ml) foi adicionada à mistura de reação que resultou na precipitação de sólido. A camada de solvente foi decantada; o sólido assim obtido foi lavado duas vezes com pentano (10ml) e seco sob vácuo. O material bruto resultante foi ainda purificado por HPLC Prep com o uso de HCl 0,1% em água: fase móvel de acetonitrila (HPLC PREP Método A). A evaporação das frações do produto puro obtido a partir de HPLC Prep forneceu o produto desejado (0,045g, 16,32% rendimento). LC-MS: m/z = 562,04(M+H). $^1\text{H-NMR}$ (MeOD), δ 8,03 - 8,08 (m, 1H) 7,46 - 7,49 (m, 1H) 7,33 - 7,38 (m, 1H) 7,15 - 7,19 (m, 1H) 7,00 - 7,04 (m, 1H) 6,81 - 6,85 (m, 1H) 6,75 - 6,79 (m, 1H) 4,29 - 4,36 (m, 2H) 3,97 (s, 2H) 3,07 - 3,13 (m, 2H) 2,67 - 2,74 (m, 2H) 2,00 - 2,08 (m, 2H) 1,29 - 1,37 (m, 3H).

Exemplo 42: 4-(2-(3-((1H-pirazol-4-il)amino)propil)-4-clorofenóxi)-5-cloro-2-fluoro-N-(tiazol-2-il)benzeno sulfonamida

Composto **42** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a Síntese do Composto **11** por substituição de metil éster de glicina com 1H-pirazol-4-amina na etapa 2, e omitindo a etapa 5. LC-MS: m/z = 541,82(M+H), $^1\text{H-NMR}$ (MeOD), δ 8,78 (d, J = 2,1Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,1Hz, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,48 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,32 - 7,40 (m, 1H), 7,12 (d, J = 2,1Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,36 - 3,44 (m, 2H), 2,70 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,06 (s, 2H).

Exemplo 43: ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoi)fenóxi) fenil) propil) amino) propanoico

[557] Composto **43** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a Síntese do Composto **11** por substituição de metil éster de glicina com metil éster de beta alanina na etapa 2, e substituindo terc-butil 5-cloro-2,4-difluorofenil sulfonil(tiazol-4-il)carbamato com N-(2,4-dimetóxi-benzil)-2,4,5-trifluoro-N-(tiazol-2-il)benzeno sulfonamida na etapa 4. LC-MS: m/z= 532,14(M+H). ¹H-NMR (MeOD), δ 7,78 - 7,85 (m, 1H) 7,44 - 7,51 (m, 1H) 7,27 - 7,36 (m, 1H) 7,13 - 7,19 (m, 1H) 6,96 - 7,03 (m, 1H) 6,83 - 6,91 (m, 1H) 6,79 (s, 1H) 3,11 - 3,18 (m, 2H) 3,01 - 3,08 (m, 2H) 2,71 - 2,80 (m, 2H) 2,43 - 2,52 (m, 2H) 1,97 - 2,08 (m, 2H).

Exemplo 44: 5-cloro-4-(4-cloro-2-(3-((2-(metil sulfonil)etil)amino)propil)fenóxi)-2-fluoro-N-(tiazol-4-il)benzeno sulfonamida

[558] Composto **44** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a Síntese do Composto **11** por substituição de metil éster de glicina com 2-(metil sulfonil)etanamina na etapa 2, e omitindo a etapaa 5. LC-MS: m/z= 581,83(M+H). ¹H-NMR (MeOD), δ 8,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,99 - 8,07 (m, 1H), 7,46 - 7,53 (m, 1H), 7,31 - 7,41 (m, 1H), 7,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,69 - 6,77 (m, 1H), 3,46 - 3,52 (m, 2H), 3,39 - 3,45 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,97 - 3,04 (m, 2H), 2,63 - 2,71 (m, 2H), 1,94 - 2,04 (m, 2H).

Exemplo 45: 4-(2-(3-((1H-pirazol-3-il) amino) propil)-4-clorofenóxi)-5-cloro-2-fluoro-N-(tiazol-4-il) benzeno sulfonamida

[559] Composto **45** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a Síntese do Composto **11** por substituição de metil éster de glicina com 1H-pirazol-3-amina na etapa 2, e omitindo a etapaa 5. LC-MS: m/z= 541,99(M+H). ¹H-NMR (MeOD), δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,76 - 7,82 (m, 1H), 7,45 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 7,10 (d,

$J = 2,2$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 5,74 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 3,19 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,62 - 2,71 (m, 2H), 1,82 - 1,98 (m, 2H).

Exemplo 46: 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoi) fenóxi) fenil) propil) amino)-N-metilacetamida

[560] Composto **46** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a Síntese do Composto **11** por substituição de metil éster de glicina com 2-amino-N-metilacetamida na etapa 2, e omitindo a etapaa 5. LC-MS: $m/z = 546,88(M+H)$. 1H -NMR (MeOD), δ 8,74 - 8,81 (m, 1H), 7,97 - 8,07 (m, 1H), 7,46 - 7,51 (m, 1H), 7,32 - 7,40 (m, 1H), 7,09 - 7,15 (m, 1H), 6,97 - 7,06 (m, 1H), 6,68 - 6,82 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,01 - 3,09 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,63 - 2,72 (m, 2H), 1,97 - 2,07 (m, 2H).

Exemplo 47: ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoi)fenóxi)fenil)propil)(metil)amino)acético

[561] Composto **47** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a Síntese do Composto **11** por substituição de metil éster de glicina com sarcosine metil ester na etapa 2. LC-MS: $m/z = 548,04(M+H)$. 1H -NMR (MeOD), δ 8,73 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 8,7, 2,6$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,09 - 3,19 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,67 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,06 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H).

Exemplo 48: 5-cloro-4-(4-cloro-2-(3-(6,7-di-hidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)propil)fenóxi)-2-fluoro-N-(tiazol-4-il)benzeno sulfonamida

[562] Composto **48** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a Síntese do Composto **11** por substituição de metil éster de glicina com 4,5,6,7-tetra-hidro-1H-pirazolo[4,3-c]Piridina na etapa 2, e omitindo a etapaa 5. LC-MS: $m/z = 581,90(M+H)$. 1H -NMR (MeOD), δ 8,76 (br. s., 1H), 8,02 (br. s., 1H), 7,67 (br. s, 1H), 7,54 (br. s, 1H), 7,35 (br. s., 1H), 7,13 (br. s, 1H), 7,03

(d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 6,73 - 6,79 (m, 1H), 4,55 - 4,57 (m, 1H), 4,19 - 4,21 (m, 1H), 3,81 (br. s, 1H), 3,66 (br. s, 1H), 3,50 (br. s, 1H), 3,29 (s, 1H), 3,15 (br. s, 3H), 2,68 - 2,72 (m, 3H), 2,15 (br. s, 2H).

Exemplo 49: 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acetamida

[563] Preparação de 2-((3-(5-cloro-2-hidróxi-fenil)propil)amino)acetamida

[564] Metil (3-(5-cloro-2-hidróxi-fenil)propil)glicinato foi sintetizado como descrito no procedimento para o Composto **11**. Uma solução de metil (3-(5-cloro-2-hidróxi-fenil)propil)glicinato (6,0g, 23,25mmol) em metanol (200ml) foi resfriada para -78°C banho de usando acetona/gelo seco. Gás amônia foi, então, purgado nesta mistura de reação fria por 1-3 horas. O conjunto reagente foi, então, fechado firmemente e a mistura de reação foi deixada aquecer naturalmente à temperatura ambiente em seguida foi agitada ainda mais pelas próximas 18 horas. A mistura de reação foi monitorada em TLC com o uso de pure acetato de etila como fase móvel. Após conclusão da reação, a mistura de reação foi misturada e evaporada sob vácuo para obter um material bruto que foi coevaporado duas vezes com éter dietílico. Este material bruto foi triturado com Éter dietílico (2 x 50ml) e pentano (50ml), o sólido resultante foi sob vácuo e foi diretamente usado na próxima etapa sem qualquer purificação adicional. LC-MS: $m/z = 243,08$ (M+H).

[565] Preparação de 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acetamida (49)

[566] Composto **49** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a Síntese do Composto **11** por substituição de metil 2-(3-(5-cloro-2-hidróxi-fenil)propilamino)acetato com 2-((3-(5-cloro-2-hidróxi-fenil)propil)amino)acetamida na etapa 4, e omitindo a etapa 5. LC-MS: $m/z =$

533. (M+H). ¹H-NMR (MeOD), δ 8,77 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,06 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 2,68 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,03 (t, *J* = 8 Hz, 2H).

Exemplo 50: isopentil 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoi)fenóxi)fenil)propil)amino)acetato

[567] Composto **50** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a Síntese do Composto **35** por substituição de etanol com 3-metilbutan-1-ol na etapa 3. LC-MS: *m/z* = 604,14(M+H). ¹H-NMR (DMSO), δ 7,91 - 8,00 (m, 1H), 7,50 - 7,56 (m, 1H), 7,32 - 7,40 (m, 2H), 7,06 - 7,14 (m, 1H), 6,90 - 6,99 (m, 2H), 4,16 - 4,25 (m, 2H), 3,98 - 4,04 (m, 2H), 2,90 - 2,97 (m, 2H), 2,57 - 2,64 (m, 2H), 1,87 - 1,96 (m, 2H), 1,61 - 1,72 (m, 1H), 1,45 - 1,55 (m, 2H), 0,90 (d, *J* = 6,6 Hz, 6 H).

Exemplo 51: isopropil 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoi)fenóxi)fenil)propil)amino)acetato

[568] Composto **51** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a Síntese do Composto **35** por substituição de etanol com isopropanol na etapa 3. LC-MS: *m/z* = 575,92(M+H). ¹H-NMR (MeOD), δ 1,31 (s, 3H) 1,32 (s, 3H) 2,01 - 2,09 (m, 2H) 2,71 (t, *J* = 7,63 Hz, 2H) 3,07 - 3,15 (m, 2H) 3,95 (s, 2H) 5,11 - 5,19 (m, 1H) 6,76 (d, *J* = 10,45 Hz, 1H) 6,82 (d, *J* = 4,65 Hz, 1H) 7,01 (d, *J* = 8,70 Hz, 1H) 7,18 (d, *J* = 4,65 Hz, 1H) 7,35 (dd, *J* = 8,70, 2,59 Hz, 1H) 7,49 (d, *J* = 2,52 Hz, 1H) 8,05 (d, *J* = 7,10 Hz, 1H).

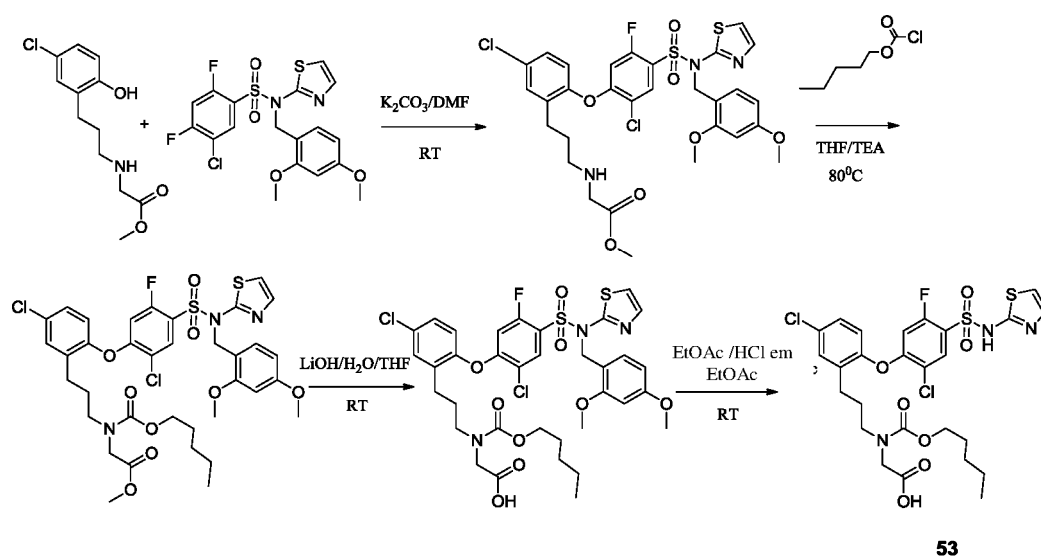
Exemplo 52: metil 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoi)fenóxi)fenil)propil)(metil)amino)acetato

[569] Composto **52** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a Síntese do Composto **11** por substituição de metil éster de glicina com sarcosine metil ester na etapa 2, e omitindo a etapa 5. LC-MS: *m/z* = 562,14(M+H). ¹H-NMR (MeOD), δ 8,76 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H),

7,45 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,29 - 7,36 (m, 1H), 6,97 - 7,10 (m, 2H), 6,66 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,24 (s, 2H), 2,56 (s, 2H), 2,48 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,71 - 1,81 (m, 2H).

Exemplo 53: ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)((pentilóxi)carbonil)amino)acético

Esquema 16



[570] Etapa-1: Preparação de metil (3-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetóxi-benzil)-N-(tiazol-2-il) sulfamoil)-5-fluorofenóxi)fenil)propil)glicinato

[571] Para uma solução metil 2-(3-(5-cloro-2-hidróxi-fenil)propilamino) acetato (0,6g, 2,3mmol), que foi sintetizada de acordo com o procedimento descrito para o Composto **11**, em DMF (10ml) foi adicionado K_2CO_3 (0,96g, 6,9mmol) em uma porção sob atmosfera de nitrogênio à temperatura ambiente. A mistura de reação resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos. Para a mistura acima foi adicionado 5-cloro-N-(2,4-dimetóxi-benzil)-2,4-difluoro-N-(tiazol-2-il)benzeno sulfonamida (1,17g, 2,5mmol) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. Após conclusão da reação, água D.M. (100ml) foi adicionada e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (3 x 50ml). O extrato orgânico combinado foi lavado com água D.M. (50ml), salmoura (50ml). As camadas

orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre sulfato de sódio e concentradas sob vácuo para produzir 0,6 g (rendimento, 37,36%) do Composto desejado. O material foi usado diretamente na próxima etapa. LC-MS: $m/z = 698,1(M+H)$.

[572] Etapa-2: Preparação de metil N-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetóxi-benzil)-N-(tiazol-2-il)sulfamoil)-5-fluorofenóxi)fenil)propil)-N-((pentilóxi)carbonil)glicinato

[573] Para uma solução de metil (3-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetóxi-benzil)-N-(tiazol-2-il)sulfamoil)-5-fluorofenóxi)fenil)propil)glicinato (0,6g, 0,85mmol) em diclorometano (30ml) foi adicionado trietil amina (0,36ml, 2,57mmol) à temperatura ambiente. A mistura de reação resultante foi agitada na mesma temperatura por 10 minutos. Pentil cloroformato (0,38ml, 2,57mmol) foi adicionado à mistura de reação à temperatura ambiente. A mistura de reação resultante foi, então, refluxada a 80°C por 12 horas. Após conclusão da reação, A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e descarregada em água D.M. (50ml). A mistura resultante foi extraída com diclorometano (3 x 50ml). O extrato orgânico combinado foi lavado com água D.M. (50ml), salmoura (50ml), seco sobre sulfato de sódio e concentrado sob vácuo para obter o produto bruto desejado. O produto bruto foi purificado por trituração com éter dietílico que produziu 0,6g (rendimento, 86,9%) do Composto desejado como um sólido castanho. MS: $m/z = 812,21(M+H)$.

[574] Etapa-3: Preparação de N-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetóxi-benzil)-N-(tiazol-2-il)sulfamoil)-5-fluorofenóxi)fenil)propil)-N-((pentilóxi)carbonil)glicina

[575] Para a solução de metil N-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetóxi-benzil)-N-(tiazol-2-il)sulfamoil)-5-fluorofenóxi)fenil)propil)-N-((pentilóxi)carbonil)glicinato (0,6g, 0,738mmol) em THF (20ml) foi adicionada

uma solução de mono-hidrato de hidróxido de lítio (0,1g, 4,43mmol) em água D.M. (10ml) à temperatura ambiente. A mistura de reação resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. Após conclusão da reação água resfriada com gelo (20ml) foi adicionada à mistura de reação, a mistura resultante foi, em seguida, acidificada entre 4-6 pH com ácido clorídrico 1N aquoso. A fase aquosa ácida resultante foi extraída com acetato de etila (3 x 30ml). O extrato orgânico combinado foi lavado com água D.M. (20ml), salmoura (20ml), seco sobre sulfato de sódio e concentrado sob vácuo para produzir 0,5g (rendimento, 84,89%) do Composto como um sólido branco. Este material foi usado diretamente na próxima etapa.

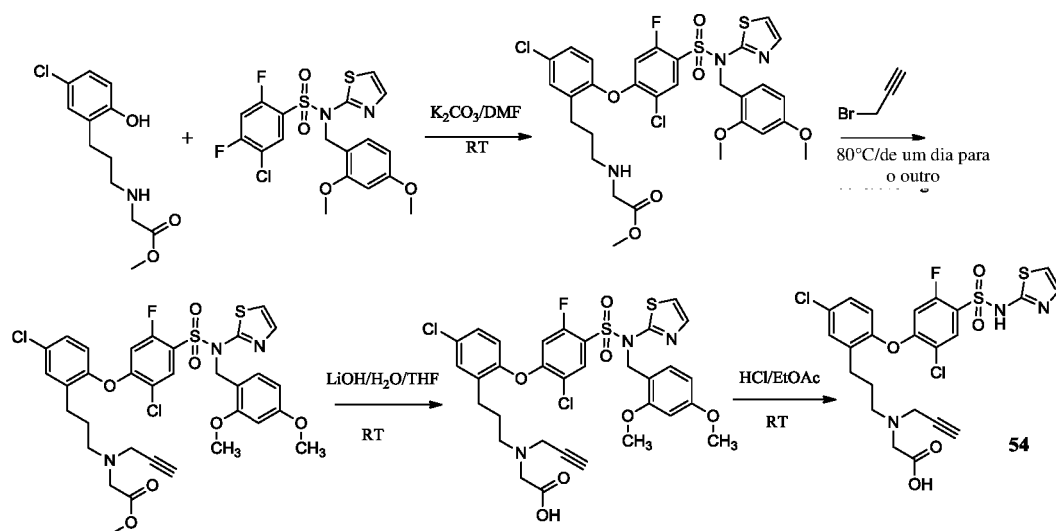
[576] Etapa-4: Preparação de N-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il) sulfamoil) fenóxi) fenil) propil)-N-((pentilóxi)carbonil)glicina

[577] Para uma solução de N-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetóxi-benzil)-N-(tiazol-2-il)sulfamoil)-5-fluorofenóxi)fenil)propil)-N-((pentilóxi)carbonil)glicina (0,5g, 0,626mmol) em diclorometano (15ml) foi adicionada gota a gota uma solução 4N de ácido clorídrico em acetato de etila (5ml) à temperatura ambiente. A mistura de reação resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. Após conclusão da reação, pentano (10ml) foi adicionada à mistura de reação que resultou na precipitação de sólido. A camada de solvente foi decantada; o sólido assim obtido foi lavado duas vezes com pentano (10ml) e seco sob vácuo. O material bruto resultante foi ainda purificado por HPLC Prep com o uso de HCl 0,1% em água: fase móvel de acetonitrila (HPLC PREP Método A). A evaporação das frações do produto puro obtido a partir de HPLC Prep forneceu o produto desejado (0,05g, 12,3% rendimento). LC-MS: m/z= 648,14(M+H). ¹H-NMR (DMSO), δ 13,02 (br. s, 1H), 12,63 (br. s, 1H), 7,89 - 7,96 (m, 1H), 7,44 - 7,51 (m, 1H), 7,30 - 7,36 (m, 2H), 7,05

- 7,13 (m, 1H), 6,80 - 6,94 (m, 2H), 3,83 - 3,93 (m, 4H), 3,16 - 3,28 (m, 2H), 1,66 - 1,81 (m, 2H), 1,39 - 1,51 (m, 2H), 1,12 - 1,28 (m, 4H), 0,74 - 0,88 (m, 3H).

Exemplo 54: ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)acético

Esquema 17



[578] Etapa-1: Preparação de metil (3-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetóxi-benzil)-N-(tiazol-2-il) sulfamoil)-5-fluorofenóxi)fenil)propil)glicinato

[579] Para uma solução metil 2-(3-(5-cloro-2-hidróxi-fenil)propilamino) acetato (1,1g, 4,28mmol) em DMF (12ml) foi adicionado K_2CO_3 (1,77g, 12,8mmol) em uma porção sob atmosfera de nitrogênio à temperatura ambiente. A mistura de reação resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos. Para a mistura acima foi adicionado 5-cloro-N-(2,4-dimetóxi-benzil)-2,4-difluoro-N-(tiazol-2-il)benzeno sulfonamida (1,96g, 4,28mmol) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. Após conclusão da reação, água D.M. (100ml) foi adicionada e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (3 x 50ml). O extrato orgânico combinado foi lavado com água D.M. (50ml), salmoura (50ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre sulfato de sódio e concentradas sob vácuo para produzir 1,5 g (rendimento, 50,2%) do Composto

desejado como um sólido. O material foi usado diretamente na próxima etapa.
LC-MS: $m/z = 698,5(M+H)$.

[580] Etapa-2: Preparação de metil N-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetóxi-benzil)-N-(tiazol-2-il)sulfamoil)-5-fluorofenóxi)fenil)propil)-N-(prop-2-in-1-il)glicinato

[581] Para uma solução de metil (3-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetóxi-benzil)-N-(tiazol-2-il)sulfamoil)-5-fluorofenóxi)fenil)propil)glicinato (0,9g, 1,28mmol) em diclorometano (30mL) foi adicionado trietil amina (0,54ml, 3,86mmol) à temperatura ambiente. A mistura de reação resultante foi agitada na mesma temperatura por 10 minutos. 3-Bromoprop-1-ino (0,346ml, 3,86mmol) foi adicionado à mistura de reação à temperatura ambiente. A mistura de reação resultante foi, então, refluxada a 80°C por 12 horas. Após conclusão da reação, A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e descarregada em água D.M. (50ml). A mistura resultante foi extraída com diclorometano (3 x 50ml). O extrato orgânico combinado foi lavado com água D.M. (50ml), salmoura (50ml), seco sobre sulfato de sódio e concentrado sob vácuo para obter o produto bruto desejado. O produto bruto foi purificado por trituração com éter dietílico que produziu 0,780g (rendimento, 77,8%) do Composto desejado como um sólido castanho. LC-MS: $m/z = 736,15(M+H)$.

[582] Etapa-3: Preparação de N-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetóxi-benzil)-N-(tiazol-2-il)sulfamoil)-5-fluorofenóxi)fenil)propil)-N-(prop-2-in-1-il)glicina

[583] Para a solução de metil N-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetóxi-benzil)-N-(tiazol-2-il)sulfamoil)-5-fluorofenóxi)fenil)propil)-N-(prop-2-in-1-il)glicinato (0,7g, 0,95mmol) em THF (30ml) foi adicionada uma solução de mono-hidrato de hidróxido de lítio (0,2g, 4,75mmol) em água D.M. (10ml) à temperatura ambiente. A mistura de reação resultante foi agitada à temperatura

ambiente durante 3 horas. Após conclusão da reação água resfriada com gelo (20ml) foi adicionada à mistura de reação, a mistura resultante foi, em seguida, acidificada entre 4-6 pH com ácido clorídrico 1N aquoso. A fase aquosa ácida resultante foi extraída com acetato de etila (3 x 30ml). O extrato orgânico combinado foi lavado com água D.M. (20ml), salmoura (20ml), seco sobre sulfato de sódio e concentrado sob vácuo para produzir 0,43g (rendimento, 62,68%) do Composto como um sólido branco. Este material foi usado diretamente na próxima etapa.

[584] Etapa-4: Preparação de N-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il) sulfamoil) fenóxi) fenil) propil)-N-(prop-2-in-1-il)glicina

[585] Para uma solução de N-(3-(5-cloro-2-(2-cloro-4-(N-(2,4-dimetóxi-benzil)-N-(tiazol-2-il)sulfamoil)-5-fluorofenóxi)fenil)propil)-N-(prop-2-in-1-il)glicina (0,4g, 0,554mmol) in acetato de etila (10ml) foi adicionada gota a gota uma solução 4N de ácido clorídrico em acetato de etila (5ml) à temperatura ambiente. A mistura de reação resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. Após conclusão da reação, pentano (10ml) foi adicionada à mistura de reação que resultou na precipitação de sólido. A camada de solvente foi decantada; o sólido assim obtido foi lavado duas vezes com pentano (10ml) e seco sob vácuo. O material bruto resultante foi ainda purificado por HPLC Prep com o uso de HCl 0,1% em água: Fase móvel de acetonitrila (HPLC PREP Método A). A evaporação das frações do produto puro obtido a partir de HPLC Prep forneceu o produto desejado (0,045g (rendimento, 14,12%). LC-MS: $m/z = 572,09(M+H)$. 1H -NMR (MeOD), δ 8,05 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,30 - 7,39 (m, 1H), 7,17 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 4,07 (d, $J = 2,3$ Hz, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,17 - 3,25 (m, 3H), 2,64 - 2,73 (m, 2H), 1,99 - 2,10 (m, 2H).

Exemplo 55: 5-cloro-4-(4-cloro-2-(3-(5,6-di-hidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il) propil)fenóxi)-2-fluoro-N-(tiazol-4-il)benzeno sulfonamida

[586] Composto **55** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a Síntese do Composto **11** por substituição de metil éster de glicina com 5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina na etapa 2, e omitindo a etapa 5. LC-MS: $m/z = 583(M+H)$. 1H -NMR (MeOD), δ 8,72 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,93 - 8,03 (m, 1H), 7,45 - 7,52 (m, 1H), 7,29 - 7,42 (m, 1H), 7,00 - 7,10 (m, 2H), 6,95 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,61 - 6,69 (m, 1H), 3,94 - 4,05 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,82 - 2,87 (m, 2H), 2,72 - 2,77 (m, 2H), 2,53 - 2,65 (m, 4H), 1,79 - 1,92 (m, 2H).

Exemplo 56: 5-cloro-2-fluoro-4-(2-(4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi)-N-(tiazol-2-il)benzeno sulfonamida

[587] Composto **56** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a Síntese do Composto **33** por substituição de 2-(5-cloro-2-metóxi fenil)acetonitrila com 2-(2-metóxi fenil)acetonitrila na etapa 5, e omitindo as etapas 1 a 4. LC-MS: $m/z = 506,33(M+H)$. 1H -NMR (DMSO), δ 7,86 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,22 - 7,36 (m, 4H), 7,14 - 7,19 (m, 1H), 6,85 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 6,03 (br. s., 1H), 3,91 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,16 (br. s., 2H), 1,93 (br. s., 2H).

Exemplo 57: 5-cloro-4-(4-cloro-2-(4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi)-2-fluoro-N-(tiazol-2-il)benzeno sulfonamida

[588] Composto **57** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a Síntese do Composto **33** por substituição de terc-butil 5-cloro-2,4-difluorofenil sulfonil(tiazol-4-il)carbamato com 5-cloro-N-(2,4-dimetóxi-benzil)-2,4-difluoro-N-(tiazol-2-il)benzeno sulfonamida na etapa 9. LC-MS: $m/z = 539,82(M+H)$. 1H -NMR (DMSO), δ 7,89 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,32 (br. s., 1H), 7,22 (s, 1H), 6,88 - 6,94 (m, 1H), 6,65 - 6,70 (m, 1H), 3,95 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,18 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 1,90 - 2,00 (m, 2H).

Exemplo 58: 5-cloro-2-fluoro-4-(2-(4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenóxi)-N-(tiazol-4-il)benzeno sulfonamida

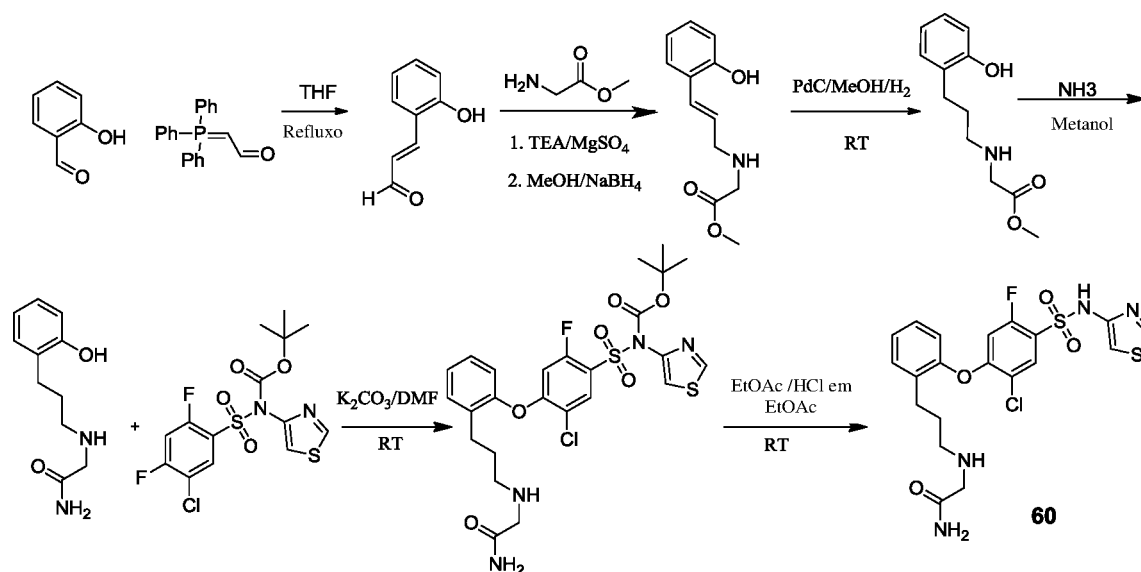
[589] Composto **58** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a Síntese do Composto **33** omitindo as etapas 1 a 4, substituindo 2-(5-cloro-2-metóxi fenil)acetonitrila com 2-(2-metóxi fenil)acetonitrila na etapa 5, e substituindo terc-butil 5-cloro-2,4-difluorofenil sulfonil(tiazol-4-il)carbamato com terc-butil ((5-cloro-2,4-difluorofenil)sulfonil)(tiazol-4-il)carbamato na etapa 9. LC-MS: m/z= 505,87(M+H). ¹H-NMR (MeOD), δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,91 - 7,97 (m, 2H), 7,51 - 7,62 (m, 2H), 7,43 - 7,50 (m, 1H), 7,25 - 7,32 (m, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,35 - 3,43 (m, 2H), 2,08 - 2,20 (m, 2H), 1,32 (s, 2H).

Exemplo 59: 5-cloro-4-(4-cloro-2-(3-((2-(metil sulfonil)etil)amino)propil)fenóxi)-2-fluoro-N-(tiazol-2-il)benzeno sulfonamida

[590] Composto **59** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a Síntese do Composto **11** omitindo a etapa 5, substituindo metil éster de glicina com 2-(metil sulfonil)etanamina na etapa 2 e substituindo terc-butil 5-cloro-2,4-difluorofenil sulfonil(tiazol-4-il)carbamato com 5-cloro-N-(2,4-dimetóxi-benzil)-2,4-difluoro-N-(tiazol-2-il)benzeno sulfonamida na etapa 4. LC-MS: m/z= 584,44(M+H). ¹H-NMR (MeOD), δ 8,05 (d, J = 7,1Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,71 - 6,86 (m, 2H), 3,49 - 3,61 (m, 4H), 3,09 - 3,18 (m, 5 H), 2,72 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,05 (d, J = 1,8 Hz, 2H).

Exemplo 60: 2-((3-(2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il) sulfamoil) fenóxi) fenil) propil)amino)acetamida

Esquema 18



[591] Etapla 1: Preparação de 3-(2-hidróxi-fenil)acrilaldeído

[592] Para uma solução de 2-hidróxi-benzaldeído (10g, 81,8mmol) em THF (150ml) foi adicionado (formilmetileno)trifenil fosforano (24,89g, 81,8mmol) à temperatura ambiente. A mistura de reação resultante foi refluxada a 100 °C durante 20 horas. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente, e extraída com água (200ml) e acetato de etila (3 x 150ml). A fase orgânica combinada foi lavada com água (150ml), salmoura (150ml), seco sobre sulfato de sódio e concentrado sob vácuo para produzir o produto bruto desejado. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna com o uso de sílica gel em fase normal. O produto desejado eluiu a cerca de 20- 30% de acetato de etila em hexano. A evaporação das frações do produto produziu 8,7g (rendimento, 71,86%) do Composto desejado como um sólido amarelo. LC-MS: m/z= 149,42 (M+H).

[593] Etapla 2: Preparação de metil (3-(2-hidróxi-fenil)alil)glicinato

[594] Para uma solução de 3-(2-hidróxi-fenil)acrilaldeído (8g, 56,7mmol) e metil éster cloridrato de glicina (7,8g, 62,4mmol) em diclorometano (100ml) foi adicionado sulfato de magnésio (10,21g, 85,1mmol) e trietilamina (16ml, 113,4mmol) à temperatura ambiente. A mistura de reação acima foi

agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura de reação resultante foi, então, concentrada sob vácuo. A massa concentrada assim obtida foi dissolvida em metanol (50ml) e resfriada à temperatura entre 5-10 °C. Para a mistura acima, boro-hidreto de sódio (6,4g, 170,2mmol) foi adicionado em pequenas porções durante um período de 20 minutos; durante a adição, a temperatura da mistura de reação foi mantida entre 10 - 20 °C. A mistura de reação foi deixada sob agitação à temperatura ambiente durante 2 horas e concentrado sob vácuo. Água (100ml) foi adicionado para a massa bruta acima e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (3 x 100ml). O extrato orgânico combinado foi lavado com água (50ml), salmoura (50ml), seco sobre sulfato de sódio e concentrado sob vácuo para obter o produto bruto desejado. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna com o uso de sílica gel em fase normal. O produto desejado eluiu a cerca de 1-5% de Metanol em diclorometano. A evaporação das frações do produto produziu 8g (rendimento, 64,64%) do Composto desejado como um sólido amarelo. LC-MS: $m/z = 222,33$ (M+H).

[595] Etapa-3: Preparação de metil (3-(2-hidróxi-fenil)propil)glicinato

[596] Para uma solução de metil (3-(2-hidróxi-fenil)alil)glicinato (7,0g, 31,6mmol) em metanol (70ml) foi adicionado cuidadosamente 10% de paládio sobre carbono com 50% de umidade (0,335g, 3,1mmol). Hidrogênio foi borbulhado na mistura de reação à temperatura ambiente durante um período de 30 minutos. Após conclusão da reação, a mistura de reação foi filtrada através de celite. O leito de celite foi cuidadosamente lavado com alguma quantidade de metanol. O filtrado assim obtido foi concentrado sob vácuo para produzir 6g (rendimento, 85,14%) do Composto como líquido incolor e usado como está na próxima etapa. LC-MS: $m/z = 224,33$ (M+H).

[597] Etapa-4: Preparação de 2-((3-(2-hidróxi-fenil)propil)amino)acetamida

[598] Uma solução de metil (3-(2-hidróxi-fenil)propil)glicinato (2g, 8,96mmol) em metanol (60ml) foi resfriada para -78°C usando banho de acetona/ gelo seco. Gás amônia foi, então, purgado nesta mistura de reação fria por 1-2 horas. O conjunto reagente foi, então, fechado firmemente e a mistura de reação foi deixada aquecer naturalmente à temperatura ambiente em seguida foi agitada ainda mais pelas próximas 18 horas. A mistura de reação foi monitorada em TLC com o uso de pure acetato de etila como fase móvel. Após conclusão da reação, a mistura de reação é evaporada sob vácuo e o material bruto obtido é ainda coevaporado duas vezes com éter dietílico. Este material bruto final foi diretamente usado na próxima etapa sem purificação. O processo acima produziu 1,8g (rendimento, 96,58%) do Composto desejado. LC-MS: m/z= 208,83 (M+H).

[599] Etapa-5: Preparação de terc-butil ((4-(2-(3-((2-amino-2-oxoetil)amino)propil)fenóxi)-5-cloro-2-fluorofenil)sulfonyl)(tiazol-4-il)carbamatos

[600] Para uma solução 2-((3-(2-hidróxi-fenil)propil)amino)acetamida (0,1g, 0,48 mmol) em DMF (3ml) foi adicionado K₂CO₃ (0,13 g, 0,96 mmol) em uma porção sob atmosfera de nitrogênio à temperatura ambiente. A mistura de reação resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos. Para a mistura de reação foi adicionado terc-butil ((5-cloro-2,4-difluorofenil)sulfonyl)(tiazol-4-il)carbamato (0,23 g, 0,576mmol) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 4-8 horas. Após conclusão da reação, água D.M. (20 ml) foi adicionada e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (2 x 30 ml). O extrato orgânico combinado foi lavado com água D.M. (20ml), salmoura (20ml), seco sobre sulfato de sódio e

concentrado sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna com o uso de sílica gel em fase normal. O produto desejado eluiu a cerca de 20 a 25% de acetato de etila em hexano. A evaporação das frações do produto produziu 0,15g (rendimento, 52,16%) do Composto desejado como um sólido LC-MS: m/z= 599,69 (M+H).

[601] Etapa-6: Preparação de 2-((3-(2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il) sulfamoil) fenóxi) fenil) propil) amino)acetamida

[602] Para uma solução de terc-butil ((4-(2-(3-((2-amino-2-oxoetil)amino)propil)fenóxi)-5-cloro-2-fluorofenil)sulfonil)(tiazol-4-il)carbamato (0,15g, 0,25mmol) em diclorometano (10ml) foi adicionada gota a gota uma solução 4N de ácido clorídrico em acetato de etila (5ml) à temperatura ambiente. A mistura de reação resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. Após conclusão da reação, pentano (15ml) foi adicionada à mistura de reação que resultou na precipitação de sólido. A camada de solvente foi decantada; o sólido assim obtido foi lavado duas vezes com pentano (15ml) e seco sob vácuo. O material bruto resultante foi ainda purificado por HPLC Prep usando 0,1% de ácido fórmico em água: Fase móvel de acetonitrila (HPLC PREP Método B). A evaporação das frações do produto puro obtido a partir de HPLC Prep forneceu o produto desejado (0,025g, 20,04 % rendimento). LC-MS: m/z= 499,23(M+H). ¹H-NMR (MeOD), δ 8,71 - 8,88 (m, 1H), 7,96 - 8,08 (m, 1H), 7,42 - 7,53 (m, 1H), 7,25 - 7,40 (m, 2H), 7,09 - 7,13 (m, 1H), 7,00 - 7,07 (m, 1H), 6,48 - 6,68 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 2,95 - 3,05 (m, 2H), 2,62 - 2,72 (m, 2H), 1,93 - 2,06 (m, 2H).

Exemplo 61: ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)acético

[603] Composto **61** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a Síntese do Composto **54** por substituição de 5-cloro-N-(2,4-

dimetóxi-benzil)-2,4-difluoro-N-(tiazol-2-il)benzeno sulfonamida com terc-butil 5-cloro-2,4-difluorofenil sulfonil(tiazol-4-il)carbamato na etapa 1. LC-MS: $m/z = 572,20(M+H)$. 1H -NMR (MeOD), δ 8,77 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 8,7, 2,5$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,91 (br. s., 2H), 3,59 (br. s., 2H), 2,98 - 3,07 (m, 3H), 2,60 - 2,67 (m, 2H), 1,92 - 2,02 (m, 2H).

Exemplo 62: ácido 2-(alil(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acético

[604] Composto **62** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a Síntese do Composto **54** por substituição de 3-bromoprop-1-ino com alil bromide na etapa 2. LC-MS: $m/z = 573,86(M+H)$. 1H -NMR (DMSO), δ 12,66 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,50 (br. s., 1H), 7,32 (br. s., 2H), 7,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,82 - 6,93 (m, 2H), 5,66 - 5,78 (m, 1H), 5,04 - 5,19 (m, 2H), 3,22 (br. s., 4H), 2,60 (br. s., 2H), 2,52 - 2,57 (m, 2H), 1,63 - 1,75 (m, 2H).

Exemplo 63: 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil) fenóxi) fenil) propil) amino) acetamida

[605] Composto **63** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a Síntese do Composto **60** por substituição de 2-hidróxi-benzaldeído com 5-cloro-2-hidróxi-benzaldeído na etapa 1, e substituindo terc-butil 5-cloro-2,4-difluorofenil sulfonil(tiazol-4-il)carbamato com 5-cloro-N-(2,4-dimetóxi-benzil)-2,4-difluoro-N-(tiazol-2-il)benzeno sulfonamida na etapa 5. LC-MS: $m/z = 532,92(M+H)$. 1H -NMR (MeOD), δ 7,97 - 8,10 (m, 1H), 7,44 - 7,51 (m, 1H), 7,29 - 7,41 (m, 1H), 7,13 - 7,22 (m, 1H), 6,98 - 7,08 (m, 1H), 6,78 - 6,84 (m, 1H), 6,71 - 6,77 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 2,95 - 3,08 (m, 2H), 2,64 - 2,78 (m, 2H), 1,92 - 2,10 (m, 2H).

Exemplo 64: ácido 2-(but-2-in-1-il(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acético

[606] Composto **64** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a Síntese do Composto **54** por substituição de 3-bromoprop-1-ino com 1-bromo-2-butino na etapa 2. LC-MS: $m/z = 585,95(M+H)$. 1H -NMR (MeOD), δ 7,98 - 8,11 (m, 1H), 7,46 - 7,54 (m, 1H), 7,32 - 7,43 (m, 1H), 7,13 - 7,25 (m, 1H), 6,98 - 7,05 (m, 1H), 6,72 - 6,85 (m, 2H), 3,86 - 4,09 (m, 2H), 3,68 - 3,80 (m, 2H), 3,17 - 3,28 (m, 2H), 2,60 - 2,75 (m, 2H), 1,99 - 2,12 (m, 2H), 1,87 (s, 3H).

Exemplo 65: ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoi)fenóxi)fenil)propil)(propil)amino)acético

[607] Composto **65** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a Síntese do Composto **54** por substituição de 3-bromoprop-1-ino com 1-bromopropano na etapa 2. LC-MS: $m/z = 575,90(M+H)$. 1H -NMR (MeOD), δ 8,03 - 8,08 (m, 1H), 7,48 - 7,52 (m, 1H), 7,30 - 7,37 (m, 1H), 7,17 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 4,6$ Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,16 - 3,23 (m, 2H), 3,05 - 3,13 (m, 2H), 2,63 - 2,71 (m, 2H), 2,01 - 2,11 (m, 2H), 1,66 - 1,78 (m, 2H), 0,98 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

Exemplo 66: ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoi) fenóxi) fenil) propil) (prop-2-in-1-il)amino)propanoico

[608] Composto **66** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a Síntese do Composto **54** por substituição de metil 2-(3-(5-cloro-2-hidróxi-fenil) propilamino) acetato com metil 3-[3-(5-cloro-2-hidróxi-fenil)propilamino] propanoato na etapa 1. LC-MS: $m/z = 585,88(M+H)$. 1H -NMR (DMSO), δ 12,26 - 12,67 (m, 1H), 7,93 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,09 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,85 - 6,93 (m, 2H), 3,05 (s, 1H), 2,61 - 2,68 (m, 2H), 2,38 - 2,44 (m, 2H), 2,27 - 2,36 (m, 2H), 1,58 - 1,71 (m, 2H).

Exemplo 67: ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoi)fenóxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)acético

[609] Composto **67** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a Síntese do Composto **54** por substituição de 5-cloro-N-(2,4-dimetóxi-benzil)-2,4-difluoro-N-(tiazol-2-il)benzeno sulfonamida com N-(2,4-dimetóxi-benzil)-2,4,5-trifluoro-N-(tiazol-2-il)benzeno sulfonamida etapa 1. LC-MS: m/z= 555,93(M+H). ¹H-NMR (MeOD), δ 7,77 - 7,86 (m, 1H), 7,46 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,27 - 7,34 (m, 1H), 7,17 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,78 - 6,89 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,99 - 3,10 (m, 3H), 2,66 - 2,76 (m, 2H), 1,92 - 2,03 (m, 2H).

Exemplo 68: etil 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(metil)amino)acetato

[610] Composto **68** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a Síntese do Composto **11** por substituição de metil éster de glicina com sarcosine etil ester na etapa 2, e substituindo terc-butil 5-cloro-2,4-difluorofenil sulfonil(tiazol-4-il)carbamato com N-(2,4-dimetóxi-benzil)-2,4,5-trifluoro-N-(tiazol-2-il)benzeno sulfonamida na etapa 4, e omitindo a etapa 5. LC-MS: m/z= 575,85(M+H). ¹H-NMR (MeOD), δ 8,05 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,33 - 7,39 (m, 1H), 7,18 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,07 - 4,22 (m, 2H), 3,14 - 3,24 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,70 (s, 2H), 2,05 - 2,15 (m, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Exemplo 69: 2-((3-(5-cloro-2-(2,5-difluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acetamida

[611] Composto **69** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a Síntese do Composto **49** por substituição de terc-butil 5-cloro-2,4-difluorofenil sulfonil(tiazol-4-il)carbamato com terc-butil tiazol-4-il((2,4,5-trifluorofenil)sulfonil)carbamato na etapa 4. LC-MS: m/z= 516,8 (M+H). ¹H-NMR (DMSO-d₆), δ 8,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,90 (br, 2H), 7,84 - 7,88 (m, 2H), 7,58 (s,

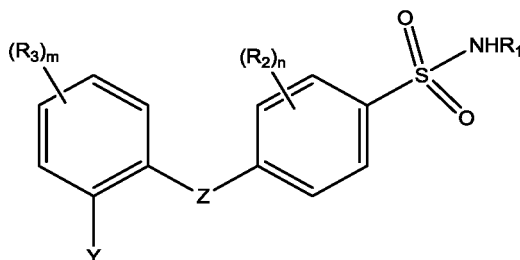
1H), 7,50 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,33 – 7,37 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 7,09 – 7,13 (m, 3H), 3,66 (s, 2H), 2,90 (br, 2H), 2,62 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,88 – 1,92 (m, 2H).

[612] As modalidades aqui descritas destinam-se a ser meramente exemplificativas, e os versados na técnica reconhecerão, ou serão capazes de determinar usando não mais do que experimentação de rotina, numerosos equivalentes para os procedimentos específicos aqui descritos. Todos esses equivalentes são considerados como fazendo parte do escopo da presente invenção e estão cobertos pelas seguintes modalidades.

[613] Todas as referências (incluindo os pedidos de patente, patentes e publicações) aqui citadas são aqui incorporadas a título de referência na sua totalidade e para todos os fins na mesma medida como se cada publicação ou pedido de patente ou patente individual fosse especificamente e individualmente indicada para ser incorporada a título de referência na sua totalidade para todos os fins.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, **caracterizado** por apresentar a Fórmula (I'),



Fórmula (I')

ou um sal, solvato, ou uma forma estereoisomérica ou tautomérica farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

Z é -O- ou -S-;

Y é $-X-C(=O)NR_4R_5$, $-(CH_2)_3-NR_9R_{10}$, ou 4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5- α]pirimidina-(2-il ou 3-il);

X é (C_6-C_{10}) aril ou heteroaril de 5 ou 6 membros;

R₁ é um heterociclo de 5 ou 6 membros parcialmente insaturado ou aromático;

R₂ é independentemente em cada ocorrência -F, -Cl, -Br, -CH₃ ou -CN;

R₃ é independentemente em cada ocorrência -H, -F, -Cl, -Br, -CF₃, -OCF₃, -CN, (C_1-C_{12}) alquil, ou (C_1-C_{12}) alcóxi;

R₄ e R₅ são, cada um, independentemente H, (C_1-C_9) alquil, (C_4-C_{12}) cicloalquil, ou R₄ e R₅ em conjunto formam um anel heterocicloalquil de 5 a 7 membros; com a condição de que:

R₄ e R₅ não são ambos H; e

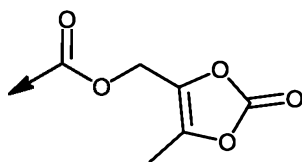
pelo menos um de R₄ e R₅ independentemente ou referido anel heterocicloalquil formado por R₄ e R₅ em conjunto é substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em -CO₂H, -CO₂R₆, -CN, -OH, -CONR₇R₈, e -NR₇R₈; em que:

R₆ é (C_1-C_{12}) alquil;

R₇ e R₈ são, cada um, independentemente H, (C₁-C₁₂)alquil, ou R₇ e R₈ em conjunto formam um anel heterocicloalquil de 4 a 7 membros;

R₉ é (C₁-C₆)alquil, (C₃-C₈)cicloalquil, pirazolil ou piridinil; em que R₉ é opcionalmente substituído, ainda, com 1 ou 2 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em -COOH, -COOR₁₁, -CONR₁₁R₁₂, -SO₂R₁₁, -SO₂NR₁₁R₁₂, -OH, -CN, -OR₁₁, e -NR₁₁R₁₂; em que R₁₁ e R₁₂ podem formar um anel heterocicloalquil de 6 membros;

R₁₀ é R₁₁, (C₃-C₆)alquinil, (C₃-C₆)alquenil, -COR₁₁, -COOR₁₁, -SO₂R₁₁,



5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il,

, -COO-CH(CH₃)OCOCH(CH₃)₂;

ou R₉ e R₁₀ em conjunto formam uma piperazinona ou um anel heterocicloalquil de 4 a 8 membros, em que referido anel heterocicloalquil é substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em -COOH, -COOR₁₁, -CH₂-COOR₁₁, -OH, -NH₂, -CN, e (C₁-C₈)alcóxi; ou R₉ e R₁₀ em conjunto formam um anel heterocicloalquil de 4 a 8 membros não substituído, em que referido anel heterocicloalquil é fundido com um heteroaril de 5 membros; e

R₁₁ e R₁₂ são independentemente H ou (C₁-C₆)alquil, opcionalmente substituídos com anel heterocicloalquil de 4 a 8 membros; e

m e n são, cada um, independentemente 1, 2, 3, ou 4.

2. Uso de um composto de Fórmula (I'), ou um sal, solvato ou forma tautomérica farmacêuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de ser para a preparação de uma composição farmacêutica para tratar dor neuropática.

3. Uso de um composto de Fórmula (I'), ou um sal, solvato ou forma tautomérica farmacêuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato

de ser para a preparação de uma composição farmacêutica para tratar dor, em que o composto é um inibidor dos canais de sódio dependentes de voltagem.

4. Composição farmacêutica, **caracterizada** por compreender um composto de Fórmula (I'), ou um sal, solvato ou forma tautomérica farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um carreador farmaceuticamente aceitável.

5. Uso de um composto de Fórmula (I'), ou um sal, solvato ou forma tautomérica farmaceuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de ser para a preparação de uma composição farmacêutica para prevenção ou tratamento de dor em um sujeito.

6. Método para modular a atividade de um canal de sódio dependente de voltagem, **caracterizado** por compreender contactar uma célula que expressa o canal de sódio dependente de voltagem com um composto de Fórmula (I'), ou um sal, solvato ou forma tautomérica farmaceuticamente aceitável do mesmo.

7. Uso de um composto de Fórmula (I'), ou um sal, solvato ou forma tautomérica farmaceuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de ser para a preparação de uma composição farmacêutica para modular a atividade de um canal de sódio dependente de voltagem contactando uma célula que expressa o canal de sódio dependente de voltagem com um composto de Fórmula (I'), ou um sal, solvato ou forma tautomérica farmaceuticamente aceitável do mesmo.

8. Uso de um composto de Fórmula (I'), ou um sal, solvato ou forma tautomérica farmaceuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de ser para a preparação de uma composição farmacêutica para tratar ou prevenir pré-diabetes.

9. Uso de um composto de Fórmula (I'), ou um sal, solvato ou forma

tautomérica farmaceuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de ser para a preparação de uma composição farmacêutica para tratar ou prevenir diabetes.

10. Uso de um composto de Fórmula (I'), ou um sal, solvato ou forma tautomérica farmaceuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de ser para a preparação de uma composição farmacêutica para a manutenção ou redução de glicose no plasma ou no sangue em um sujeito.

11. Uso de um composto de Fórmula (I'), ou um sal, solvato ou forma tautomérica farmaceuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de ser para a preparação de uma composição farmacêutica para a manutenção ou redução de hemoglobina glicada no plasma ou no sangue em um sujeito.

12. Composto, **caracterizado** pelo fato de ser selecionado a partir do grupo consistindo de:

ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(propil)amino)acético;

ácido 2-(alil(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acético;

ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)propanoico; e

2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acetamida;

ou um sal ou uma forma tautomérica farmaceuticamente aceitável do mesmo.

13. Composto de acordo com a reivindicação 12, **caracterizado** pelo fato de que o composto é ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(propil)amino)acético; ou um sal ou uma forma tautomérica farmaceuticamente aceitável do mesmo.

14. Composto de acordo com a reivindicação 12, **caracterizado** pelo fato de que o composto é ácido 2-(alil(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acético; ou um sal ou uma forma tautomérica farmaceuticamente aceitável do mesmo.

15. Composto de acordo com a reivindicação 12, **caracterizado** pelo fato de que o composto é ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)propanoico; ou um sal ou uma forma tautomérica farmaceuticamente aceitável do mesmo.

16. Composto de acordo com a reivindicação 12, **caracterizado** pelo fato de que o composto é 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acetamida; ou um sal ou uma forma tautomérica farmaceuticamente aceitável do mesmo.

17. Composição farmacêutica, **caracterizada** por compreender um composto selecionado a partir do grupo consistindo de:

ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(propil)amino)acético;

ácido 2-(alil(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acético;

ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)propanoico; e

2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acetamida;
ou um sal ou uma forma tautomérica farmaceuticamente aceitável do mesmo,
e um carreador farmaceuticamente aceitável.

18. Composição de acordo com a reivindicação 17, **caracterizada** pelo fato de ser adequada para administração tópica, oral, subcutânea ou intravenosa.

19. Uso de um composto selecionado a partir do grupo consistindo de:

ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(propil)amino)acético;

ácido 2-(alil(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acético;

ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)propanoico; e

2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acetamida;

ou um sal ou uma forma tautomérica farmaceuticamente aceitável do mesmo, o uso sendo **caracterizado** pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para a prevenção ou tratamento de dor em um sujeito.

20. Uso de acordo com a reivindicação 19, **caracterizado** pelo fato de que o composto é ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(propil)amino)acético; ou um sal ou uma forma tautomérica farmaceuticamente aceitável do mesmo.

21. Uso de acordo com a reivindicação 19, **caracterizado** pelo fato de que o composto é ácido 2-(alil(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acético; ou um sal ou uma forma tautomérica farmaceuticamente aceitável do mesmo.

22. Uso de acordo com a reivindicação 19, **caracterizado** pelo fato de que o composto é ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)propanoico; ou um sal ou uma forma tautomérica farmaceuticamente aceitável do mesmo.

23. Uso de acordo com a reivindicação 19, **caracterizado** pelo fato de que o composto é 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acetamida; ou um sal ou uma forma tautomérica farmaceuticamente aceitável do mesmo.

24. Uso de acordo com a reivindicação 19, **caracterizado** pelo fato de que o composto selecionado a partir do grupo consistindo de:

ácido 2-(((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(propil)amino)acético;

ácido 2-(alil(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acético;

ácido 3-(((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)propanoico; e

2-(((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acetamida;

ou um sal ou uma forma tautomérica farmacologicamente aceitável do mesmo, é efetivo na inibição do canal de sódio dependente de voltagem NaV1.7.

25. Uso de acordo com a reivindicação 19, **caracterizado** pelo fato de que a dor é neuropática, nociceptiva ou dor inflamatória.

26. Uso de acordo com a reivindicação 25, **caracterizado** pelo fato de que a dor é dor neuropática.

27. Uso de acordo com a reivindicação 19, **caracterizado** pelo fato de que o composto selecionado a partir do grupo consistindo de:

ácido 2-(((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(propil)amino)acético;

ácido 2-(alil(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acético;

ácido 3-(((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)propanoico; e

2-(((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acetamida;

ou um sal ou uma forma tautomérica farmacologicamente aceitável do mesmo,

é eficaz para aliviar dor em um sujeito e mostra uma redução na resposta à dor no Ensaio de Formalina na fase 1 ou fase 2, ou ambas, a uma dose entre 0,1 mg/kg e 1000 mg/kg, a uma dose entre 0,5 mg/kg e 100 mg/kg, ou a uma dose entre 1 mg/kg a 50 mg/kg.

28. Uso de acordo com a reivindicação 19, **caracterizado** pelo fato de que a dor é dor nociceptiva, tal como a que resulta de um trauma físico (por exemplo, um corte ou contusão da pele, ou uma queimadura química ou térmica), osteoartrite, artrite reumatóide ou tendinite; dor miofascial; dor neuropática, tal como a associada com acidente vascular cerebral, neuropatia diabética, neuropatia luética, neuralgia pós-herpética, neuralgia trigeminal, fibromialgia, ou neuropatia dolorosa iatrogenicamente induzida por fármacos; ou dor mista (ou seja, dor com ambos os componentes nociceptivo e neuropático); dor visceral; dor de cabeça (por exemplo, dor de enxaqueca); CRPS; CRPS tipo I; CRPS tipo II; RSD; distrofia neurovascular reflexa; distrofia reflexa; síndrome de dor simpaticamente mantida; causalgia; Atrofia de Sudeck de osso; algoneurodistrofia; síndrome ombro-mão; distrofia pós-traumática; disfunção autonômica; dor relacionada a autoimune; dor relacionada a inflamação; dor relacionada a câncer; dor do membro fantasma; síndrome da fadiga crônica; dor pós-operatória; dor por lesão da medula espinhal; dor central pós-acidente vascular cerebral; radiculopatia; sensibilidade à temperatura, toque leve ou mudança de cor da pele (alodinia); dor de condições hipertérmicas ou hipotérmicas; e outras condições dolorosas (por exemplo, neuropatia diabética, neuropatia luética, neuralgia pós-herpética, neuralgia trigeminal); dor crônica; dor aguda; dor de neuromas, dor ou coceira associada com canalopatias (por exemplo, neuralgia de pequenas fibras, IEM ou Raynodes); ou coceira a partir de várias origens (por exemplo, coceira alérgica).

29. Uso de um composto selecionado a partir do grupo consistindo de:

ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(propil)amino)acético;

ácido 2-(alil(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acético;

ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)propanoico; e

2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acetamida;

ou um sal ou uma forma tautomérica farmaceuticamente aceitável do mesmo, o uso sendo **caracterizado** pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de pré-diabetes ou diabetes em um sujeito.

30. Uso de acordo com a reivindicação 29, **caracterizado** pelo fato de que o composto é ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(propil)amino)acético; ou um sal ou uma forma tautomérica farmaceuticamente aceitável do mesmo.

31. Uso de acordo com a reivindicação 29, **caracterizado** pelo fato de que o composto é ácido 2-(alil(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acético; ou um sal ou uma forma tautomérica farmaceuticamente aceitável do mesmo.

32. Uso de acordo com a reivindicação 29, **caracterizado** pelo fato de que o composto é ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)propanoico; ou um sal ou uma forma tautomérica farmaceuticamente aceitável do mesmo.

33. Uso de acordo com a reivindicação 29, **caracterizado** pelo fato de que o composto é 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-

il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acetamida; ou um sal ou uma forma tautomérica farmaceuticamente aceitável do mesmo.

34. Composto selecionado a partir do grupo consistindo de:

ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(propil)amino)acético;

ácido 2-(alil(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acético;

ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)propanoico; e

2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acetamida;

ou um sal ou uma forma tautomérica farmaceuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de ser para uso no tratamento ou prevenção de dor em um sujeito.

35. Composto selecionado a partir do grupo consistindo de:

ácido 2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(propil)amino)acético;

ácido 2-(alil(3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acético;

ácido 3-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-2-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)(prop-2-in-1-il)amino)propanoico; e

2-((3-(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-4-(N-(tiazol-4-il)sulfamoil)fenóxi)fenil)propil)amino)acetamida;

ou um sal ou uma forma tautomérica farmaceuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de ser para uso no tratamento ou prevenção de pré-diabetes ou diabetes em um sujeito.

36. Invenção de produto, processo, sistema ou uso, **caracterizada** pelo

fato de compreender um ou mais elementos descritos no presente pedido de patente.

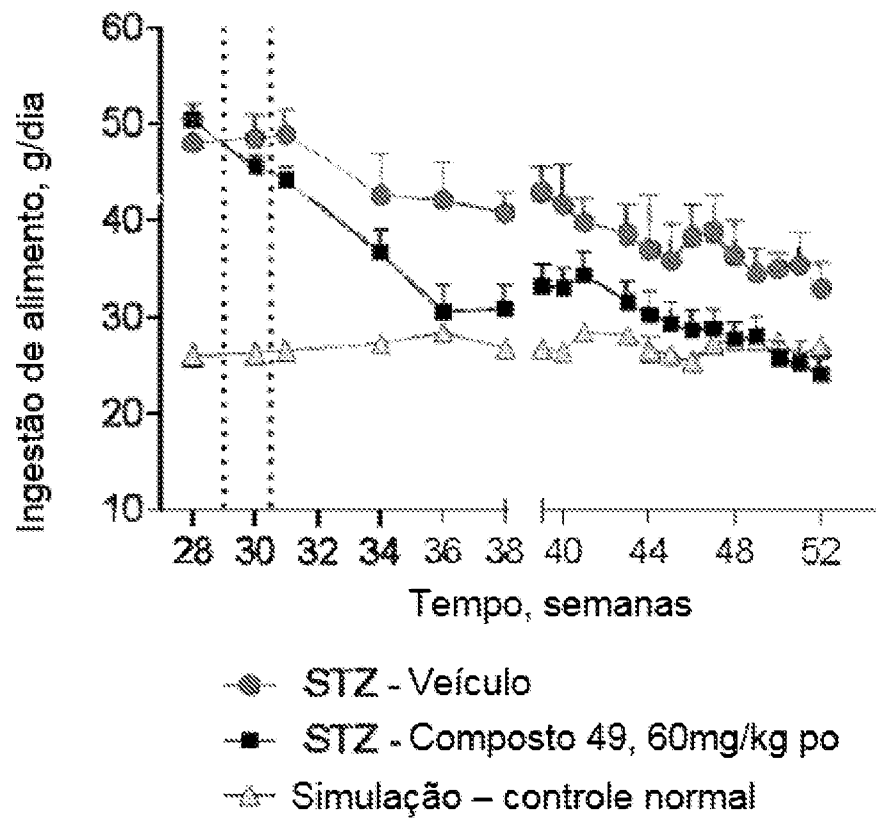
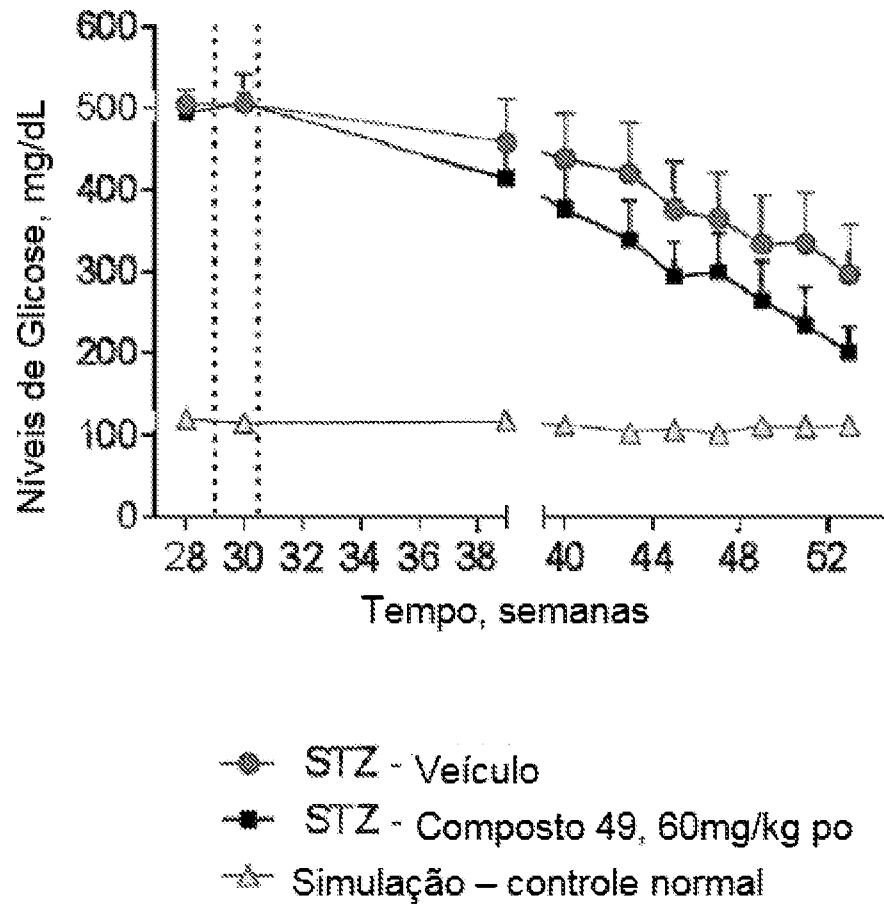


FIGURA 1

**FIGURA 2**

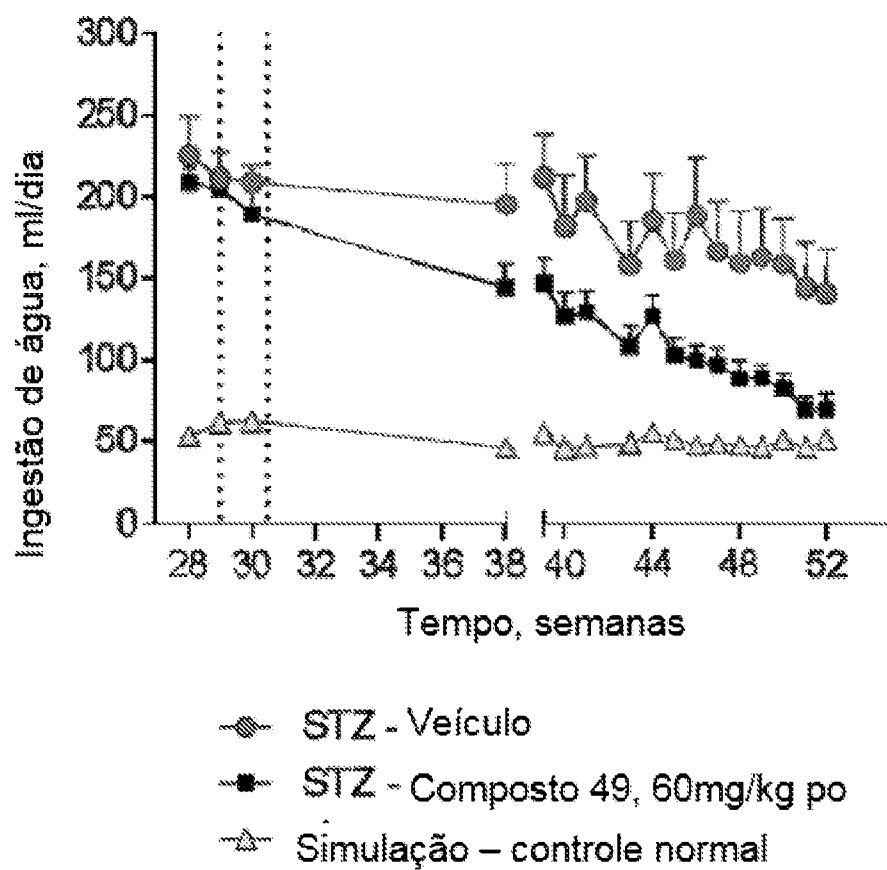
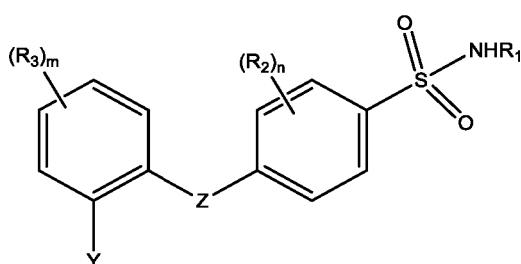


FIGURA 3

RESUMO

MODULADORES DE CANAIS DE SÓDIO, USO DOS MESMOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE E MÉTODO PARA MODULAR A ATIVIDADE DE UM CANAL DE SÓDIO DEPENDENTE DE VOLTAGEM

São fornecidos na presente invenção Compostos moduladores dos canais de sódio, em particular, Compostos moduladores de NaV1,7 de Fórmula I ou Compostos de Fórmula I':



Fórmula (I)/Fórmula (I').

Em particular, são fornecidos aqui processos para a preparação de intermediários usados na preparação de composições farmacêuticas, que compreendem, e métodos terapêuticos que compreendem a administração de, tais Compostos. Em particular, são fornecidos na presente invenção Compostos para o tratamento da dor e diabetes.