



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

(21) PI 0718167-1 A2



(22) Data de Depósito: 18/10/2007
(43) Data da Publicação: 26/11/2013
(RPI 2238)

(51) Int.Cl.:
C07D 307/80
C07D 307/81
A61K 31/343

(54) Título: INIBIDORES DE QUIMASE

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 18/10/2006 US 60/852,604

(73) Titular(es): Janssen Pharmaceutica N.V.

(72) Inventor(es): Bruce E. Maryanoff, Eugene Powell, Lawrence de Garavilla, Michael J. Hawkins, Michael N. Greco

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

(86) Pedido Internacional: PCT US2007022244 de 18/10/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/048668 de 24/04/2008

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"INIBIDORES DE QUIMASE"**.

REFERÊNCIA CRUZADA COM PEDIDOS RELACIONADOS

5 Este presente pedido reivindica o benefício do Pedido de Patente Provisório dos Estados Unidos nº 60/852604, depositado em 18 de outubro de 2006, que é incorporado aqui por Referência em sua totalidade e para todos os propósitos.

CAMPO DA INVENÇÃO

10 A presente invenção refere-se a certos novos compostos, métodos para preparar compostos, composições, intermediaries e derivados destes e métodos para tratar distúrbios inflamatórios ou mediados por serina protease. Mais particularmente, os compostos da presente invenção são inibidores de serina protease úteis para tratar distúrbios inflamatórios ou mediados por serina protease.

15 **ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

As serina proteases representam uma ampla faixa de enzimas proteolíticas que estão envolvidas em processos fisiológicos tais como coagulação sangüínea, ativação complementar, fagocitose e regeneração de tecido celular danificado. Quimase humana (EC.3.4.21.39) é uma serina protease semelhante à quimiotripsina monomérica glicosilada (MW = 30 kDa) localizada principalmente em grânulos secretórios de mastócitos. A quimase é suposta ter uma variedade de funções, incluindo a degradação de proteínas de matriz extracelular, clivagem de angiotensina I em angiotensina II (exceto no rato), a ativação de proteases matrizes e citocinas. Endo-
20 mente, a quimase é regulada pelas serpinas α 1-antiquimiotripsina e α 1-protease.
25

Embora os papéis pato-fisiológicos precisos de quimase tenham ainda de ser determinados, a quimase foi implicada em vazamento microvascular, acúmulo de neutrófilo, a estimulação de secreção de muco, e a
30 modulação de citocinas. Um potente inibidor seletivo de quimase pode ser indicado em doenças inflamatórias ou mediadas por serina protease (tal como mastócito) tais como asma, inflamação pulmonar, e doenças pulmonares

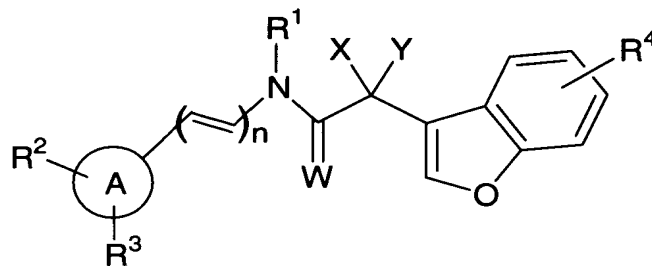
obstrutivas crônicas (COPD). Por que a quimase pode desempenhar um papel na geração de angiotensina II de parede cardíaca e vascular, um inibidor pode ter uso potencial como um tratamento antihipertensivo para dano de parede vascular e inflamação (aterosclerose/restenose), bem como hipertrofia cardíaca. Desse modo, inibidores de molécula pequena de quimase são prováveis de representar agentes terapêuticos úteis. A Patente dos Estados Unidos 5.508.273 de Beers, e outro, e *Bioorganic & Med. Chem. Lett.*, **1995**, 5 (16), 1801-1806 descrevem compostos de ácido fosfônico úteis no tratamento de doenças de debilitação óssea.

O Pedido de Patente dos Estados Unidos 2005/0176769 descreve compostos de ácido fosfônico e fosfônico substituídos por arila e heteroarila úteis no tratamento de doenças inflamatórias e mediadas por serina protease.

Portanto, é um objetivo da presente invenção fornecer compostos de ácido fosfônico e ácido fosfônico que são inibidores de serina protease, em particular, inibidores de quimase, úteis para tratar distúrbios inflamatórios ou mediados por serina protease. É outro objetivo da invenção fornecer um processo para preparar compostos de ácido fosfônico ou fosfínico, composições, intermediários, e derivados destes. É um outro objetivo da invenção fornecer métodos para tratar distúrbios inflamatórios ou mediados por serina protease.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção é direcionada a um composto de Fórmula (I):



e enantiômeros, diastereômeros, polimorfos ou sais farmacologicamente aceitáveis destes, em que o Anel A, R¹, R², R³, R⁴, n, W, X e Y são como aqui definidos.

A presente invenção fornece compostos de ácido fosfônico e ácido fosfínico que são inibidores de serina protease.

Um exemplo de uma serina protease inibido por um composto da presente invenção é a quimase.

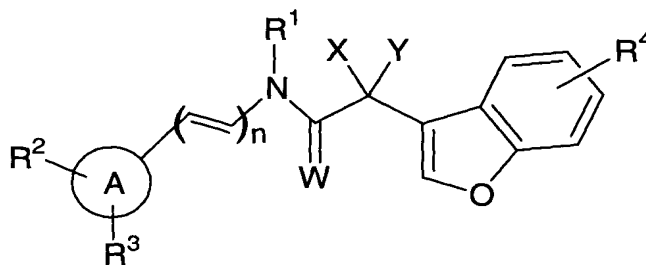
5 Outro exemplo da presente invenção inclui compostos de inibidor de quimase úteis para tratar distúrbios inflamatórios ou mediados por serina protease.

A presente invenção também fornece um processo para preparar compostos, composições, intermediários de ácido fosfônico ou ácido fosfínico e derivados destes.

A presente invenção é também direcionada a um método para tratar distúrbios inflamatórios ou mediados por serina protease em um paciente em necessidade deste compreendendo administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I).

15 DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção é direcionada a um composto de Fórmula (I):



em que

R¹ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e C₁₋₄alquila;

20 Anel A é selecionado do grupo que consiste em arila, heteroarila, heterociclica benzo fundida, cicloalquila e cicloalquila benzo fundida;

R² é um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, C₁₋₆alquila, C₂₋₆alquenila, C₂₋₆alquinila, C₁₋₆alcóxi, -OCH₂-C₂₋₆alquenila, C₁₋₆alquiltio, -OCF₃, -NH₂, -NH(C₁₋₆)alquila, 25 -N(C₁₋₆)dialquila, arila, heteroarila, arilóxi, heteroarilóxi, halogênio, hidróxi e nitro,

em que, R² é opcionalmente oxo quando o Anel A é heteroarila ou heteroci-

clila benzo fundida,

em que qualquer substituinte contendo arila de R^2 é opcionalmente substituído com um substituinte independentemente selecionado do grupo que consiste em C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{1-6} alquiltio, $-NH_2$,
5 $-NH(C_{1-6})$ alquila, $-N(C_{1-6})$ dialquila, arila, heteroarila, arilóxi, heteroarilóxi, halogênio, hidróxi e nitro, e

em que quaisquer dos anteriores C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{1-6} alcóxi contendo substituintes de R^2 são opcionalmente substituídos com um substituinte independentemente selecionado do grupo que consiste em $-NR^{11}R^{12}$, ari-
10 la, heteroarila, um, dois ou três átomos de halogênio e hidróxi;

R^{11} e R^{12} são independentemente hidrogênio; C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com hidróxi, arila, $-C(=O)C_{1-4}$ alcóxi, ou $-NR^{15}R^{16}$; ou arila;

R^{15} e R^{16} são substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, C_{1-6} alquila e arila; opcionalmente, R^{15} e R^{16} são ca-
15 da qual empregados juntamente com os átomos aos quais eles são ligados para formar um anel de cinco a sete membros;

R^3 é um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} alquiltio, $-OCF_3$, $-OCH_2(C_{2-6})$ alquenila, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6})$ alquila,
20 $-N(C_{1-6})$ dialquila, $-NHC(=O)Cy$, $-N(C_{1-6}alquil)C(=O)Cy$, $-(NC(=O))_2NH_2$,
 $-C(=O)C_{1-4}$ alcóxi, $-C(=O)NR^{17}R^{18}$, $-C(=O)NH$ cicloalquila,
 $-C(=O)N(C_{1-6}alquil)$ cicloalquila, $-C(=O)NHCy$, $-C(=O)N(C_{1-6}alquil)Cy$,
 $-C(=O)Cy$, $-OC(=O)C_{1-6}$ alquila, $-OC(=O)NR^{19}R^{20}$, $-C(=O)O$ arila,
 $-C(=O)O$ heteroarila, $-CO_2H$, ureído, halogênio, hidróxi, nitro, ciano, arila, he-
25 teroarila, heteroarilóxi e arilóxi,

em que quaisquer dos anteriores C_{1-6} alquila ou C_{1-6} alcóxi contendo substituintes de R^3 são opcionalmente substituídos com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em $-NR^{21}R^{22}$,
 $-NH$ (cicloalquil), $-N(C_{1-6}alquil)$ (cicloalquil), $-NHCy$, $-N(C_{1-6}alquil)Cy$,
30 $-NHC(O)-C_{1-6}alquil-C_{1-6}alcóxi$, arila, heteroarila, hidróxi, halogênio,
 $-C(=O)NR^{23}R^{24}$, $-OC(=O)NR^{25}R^{26}$, $-C(=O)C_{1-4}$ alcóxi e $-C(=O)Cy$,

em que quaisquer dos anteriores C_{2-6} alquenila e C_{2-6} alquinila contendo subs-

tituintes de R^3 são opcionalmente substituídos com arila ou $-C(=O)NR^{27}R^{28}$, e

em que a arila, heteroarila e cicloalquila substituintes de R^3 são opcionalmente substituídos com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados de R^{14} ;

R^{14} é independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{1-6} alquiltio, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6})$ alquila, $-N(C_{1-6})$ dialquila, arila, heteroarila, arilóxi, heteroarilóxi, halogênio, hidróxi, ou nitro;

em que cada dos substituintes de R^{14} contendo C_{1-6} alquil- ou C_{1-6} alcóxi é opcionalmente substituído em um átomo de carbono terminal com um substituinte selecionado de $-NR^{29}R^{30}$, arila, heteroarila, um, dois ou três átomos de halogênio, ou hidróxi;

R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} e R^{26} são substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, C_{1-6} alquila e arila,

em que C_{1-6} alquila e arila são cada qual opcionalmente substituída com hidróxi, arila, arilóxi, $-C(=O)$ -arila, $-C(=O)C_{1-4}$ alcóxi, NH_2 , $-NH(C_{1-6})$ alquil, ou $-N(C_{1-6})$ dialquila; opcionalmente, R^{17} e R^{18} , R^{19} e R^{20} , R^{21} e R^{22} , R^{23} e R^{24} , ou R^{25} e R^{26} são cada qual empregados juntamente com os átomos aos quais eles são ligados para formar um anel de cinco a sete membros;

R^{27} e R^{28} são independentemente hidrogênio; C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com hidróxi, arila, $-C(=O)C_{1-4}$ alcóxi, NH_2 , $-NH(C_{1-6})$ alquil, ou $-N(C_{1-6})$ dialquila; ou arila; opcionalmente, R^{27} e R^{28} são cada qual empregados juntamente com os átomos aos quais eles são ligados para formar um anel de cinco a sete membros;

R^{29} e R^{30} são independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila ou arila, em que C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com hidróxi, arila, $-C(=O)C_{1-4}$ alcóxi, NH_2 , $-NH(C_{1-6})$ alquil, ou $-N(C_{1-6})$ dialquila, e, opcionalmente, R^{29} e R^{30} são cada qual empregados juntamente com os átomos aos quais eles são ligados para formar um anel de cinco a sete membros;

Cy é uma heterociclila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado do grupo que consiste em oxo, C_{1-6} alquila,

-C₁₋₆alquilC(=O)C₁₋₆alquila, -C₁₋₆alquilC(=O)C₁₋₆alcóxi, -C₁₋₆alquil-arila,
 -C₁₋₆alquilC(=O)arila, -C(=O)(C₁₋₆)alquila, -C(=O)(C₁₋₆)alcóxi, -C(=O)arila,
 -SO₂arila, arila, heteroarila e heterociclila,

em que a porção arila de qualquer substituinte contend arila de Cy é opcio-
 5 nalmente substituído com um, dois ou três substituintes independentemente
 selecionados do grupo que consiste em C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcóxi, C₁₋₆alquiltio,
 halogênio, hidróxi, NH₂, -NH(C₁₋₆alquil) e -N(C₁₋₆)dialquila, e
 em que a heterociclila é opcionalmente substituída com arila, um, dois ou
 três átomos de halogênio, ou um, dois ou três substituintes oxo; e heterocicli-
 10 la é opcionalmente espiro fundida ao referido Cy;

n é 0 ou 1;

W é O ou S;

X é hidrogênio ou C₁₋₃alquila;

Y é independentemente selecionado do grupo que consiste em C₁₋₆alquila
 15 substituída com -OSO₂NH₂ ou hidróxi; SO₃H, CO₂H, heteroarila,
 -OC(=O)NH₂ e P(=O)OR⁵R⁶; contanto que quando Y for CO₂H, Anel A deve
 ser um sistema de anel bicíclico;

R⁵ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, C₁₋₆alquila e arila,
 em que C₁₋₆alquila é opcionalmente substituída com NH₂, -NH(C₁₋₆)alquila,
 20 -N(C₁₋₆)dialquila, 1,3-dioxolan-2-ila, C₁₋₆alquilcarbonilóxi-,
 C₁₋₆alcoxicarbonilóxi-, C₁₋₆alquilcarboniltio-, (C₁₋₆)alquilaminocarbonil-,
 di(C₁₋₆)alquilaminocarbonil-, um, dois ou três átomos de halogênio, ou hidró-
 xi, e

em que arila é opcionalmente substituída com C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcóxi,
 25 C₁₋₆alquiltio, C₂₋₆alquenila, -NH₂, -NH(C₁₋₆)alquila, -N(C₁₋₆)dialquila, arila, he-
 teroarila, arilóxi, heteroarilóxi, halogênio, hidróxi, ou nitro, e, opcionalmente,
 quando R⁶ for C₁₋₈alcóxi, R⁵ e R⁶ são cada qual empregados juntamente com
 os átomos aos quais eles são ligados para formar um anel monocíclico de 5
 a 8 membros;

30 R⁶ é selecionado do grupo que consiste em C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi,
 C₂₋₈alquenila, heteroarila, arila e hidróxi,
 em que C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi e C₂₋₈alquenila são opcionalmente substituídos

com um substituinte selecionado do grupo que consiste em C_{1-6} alcóxi, arila, heterociclila, heteroarila, NH_2 , $-NH(C_{1-6})$ alquila, $-N(C_{1-6})$ dialquila, C_{1-6} alquilcarbonilóxi-, C_{1-6} alquilcarboniltio-, C_{1-6} alcoxycarbonilóxi-, (C_{1-6}) alquilaminocarbonil-, $di(C_{1-6})$ alquilaminocarbonil-, um, dois ou três átomos de halogênio e hidróxi,

5 em que quando R^6 é C_{1-8} alquila, a referida C_{1-8} alquila é opcionalmente substituída com halogênio selecionado de até três átomos de cloro ou até sete átomos de flúor, and

em que os substituintes heteroarila e arila de R^6 são opcionalmente substituídos com um substituinte independentemente selecionado do grupo que

10 consiste em C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{1-6} alquiltio, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6})$ alquila, $-N(C_{1-6})$ dialquila, arila, heteroarila, arilóxi, heteroarilóxi, halogênio, hidróxi e nitro;

R^4 é um, dois ou três substituintes selecionados do grupo que consiste em

15 hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} alquiltio, aril(C_{1-6})alquila, aril(C_{2-6})alquenila, halogênio, hidróxi, $-C(=O)Cy$, $-C(=O)NR^{31}R^{32}$, arila, $-CO_2H$, oxo e ciano,

em que C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila e C_{1-6} alcóxi são cada qual opcionalmente substituído com $-NR^{33}R^{34}$, arila, heteroarila, cicloalquila, um, dois ou três átomos de halogênio, ou hidróxi, e

20 em que arila e heteroarila são cada qual opcionalmente substituídas com um substituinte independentemente selecionado do grupo que consiste em C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{1-6} alquiltio, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6})$ alquila, $-N(C_{1-6})$ dialquila, arila, heteroarila, arilóxi, heteroarilóxi, um, dois ou três átomos de halogênio, hidróxi e nitro;

25 R^{31} , R^{32} , R^{33} e R^{34} são substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, C_{1-6} alquila e arila,

em que C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com hidróxi, arila, $-C(=O)C_{1-4}$ alcóxi, NH_2 , $-NH(C_{1-6})$ alquil), ou $-N(C_{1-6})$ dialquila, e, opcionalmente,

30 R^{31} e R^{32} ou R^{33} e R^{34} são cada qual empregados juntamente com os átomos aos quais eles são ligados para formar um anel de cinco a sete membros;

e enantiômeros, diastereômeros, polimorfos ou sais farmacêuticamente aceitáveis destes.

Ilustrativa da invenção é uma composição farmacêutica compreendendo um veículo farmacêuticamente aceitável e qualquer dos compostos descritos acima.

Uma ilustração da invenção é uma composição farmacêutica feita misturando-se quaisquer dos compostos descritos acima e um veículo farmacêuticamente aceitável.

Ilustrativo da invenção é um processo para preparar uma composição farmacêutica que compreende misturar qualquer dos compostos descritos acima e um veículo farmacêuticamente aceitável.

A presente invenção é também direcionada a métodos para produzir os presentes compostos e composições farmacêuticas e medicamentos destes.

A presente invenção é também direcionada a métodos para tratar ou melhorar um distúrbio inflamatório ou mediado por serina protease. Em particular, o método da presente invenção é direcionado para tratar ou melhorar um distúrbio inflamatório ou mediado por serina protease (tal como quimase) tal como, porém não limitado a, rinite alérgica, rinite viral, asma, doenças pulmonares obstrutivas crônicas, bronquite, enfizema pulmonar, lesão de pulmão aguda, psoríase, artrite, dano de reperfusão, isquemia, hipertensão, infarto do miocárdio por hipercardia, dano de insuficiência cardíaca associado com infarto do miocárdio e hipertrofia cardíaca, arteriosclerose, sarcoidose, estenose ou restenose vascular (por exemplo, associada com dano vascular, angioplastia, *stents* vasculares ou enxertos vasculares), fibrose pulmonar, fibrose do rim (por exemplo, associada com glomerulonefrite), fibrose hepática, formação de adesão pós cirurgia, esclerose sistêmica, cicatrizes de quelóide, artrite reumatóide, penfigóide bolhoso e aterosclerose. Adicionalmente, estes compostos podem ser utilizados para modular a cicatrização de ferimento e remodelagem (por exemplo, hipertrofia cardíaca) bem como modulação imune.

Uma modalidade da presente invenção inclui um método para

tratar ou melhorar um distúrbio inflamatório ou mediado por serina protease selecionado do grupo que consiste em rinite alérgica, asma e dano de insuficiência cardíaca associado com infarto do miocárdio e hipertrofia cardíaca.

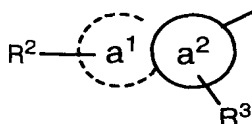
- 5 Uma modalidade da presente invenção inclui compostos de Fórmula (I) em que R^1 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e C_{1-4} alquila.

Exemplos da presente invenção incluem compostos de Fórmula (I) em que R^1 é hidrogênio.

- 10 Uma modalidade da presente invenção inclui compostos de Fórmula (I) em que o Anel A é selecionado do grupo que consiste em arila, heteroarila, heterociclila benzo fundida e cicloalquila benzo fundida.

Uma modalidade da presente invenção inclui compostos de Fórmula (I) em que o Anel A é selecionado do grupo que consiste em heteroarila, heterociclila benzo fundida, ou arila.

- 15 Uma modalidade da presente invenção inclui compostos de Fórmula (I) em que o Anel A é um Anel bicíclico a^1a^2 da fórmula:



em que a porção a^1 do referido Anel a^1a^2 é opcionalmente substituída com R^2 ; e a porção a^2 é opcionalmente substituída com R^3 .

- 20 Uma modalidade da presente invenção inclui compostos de Fórmula (I) em que a porção a^2 de Anel a^1a^2 é um anel aromático.

- 25 Uma modalidade da presente invenção inclui compostos de Fórmula (I) em que o Anel A é selecionado do grupo que consiste em naftila, benzotiazolila, benzotiofenila, quinolinila, isoquinolinila, diidronaftila, indanila, tetrazolinila e benzodioxolila quando n é igual a zero; e Anel A é fenila, piridin-2-ila, ou piridin-3-ila quando n é igual a um.

Em modalidades da presente invenção em que, para compostos de Fórmula (I), um sistema de anel bicíclico é utilizado para Anel A, o anel a^2 será aromático. Por exemplo, Anel A é selecionado do grupo que consiste em naftila, benzotiazolila e benzotiofenila, quando n é igual a zero, e Anel A

é selecionado de fenila, piridin-2-ila e piridin-3-ila quando n é igual a um.

Modalidades da presente invenção incluem compostos de Fórmula (I) em que n é 0.

Exemplos da presente invenção incluem compostos de Fórmula (I) em que o Anel A é naftila e n é 0.

Modalidades da presente invenção incluem compostos de Fórmula (I)

em que R^2 é um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}alquil)$, $-N(C_{1-6})dialquila$, arila, heteroarila, halogênio, hidróxi e nitro, e

em que C_{1-6} alquila e C_{1-6} alcóxi são opcionalmente substituídos com um substituinte selecionado de $-NR^{11}R^{12}$, arila, heteroarila, um, dois ou três átomos de halogênio e hidróxi.

Modalidades da presente invenção incluem compostos de Fórmula (I) em que R^2 é um substituinte independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, hidróxi, halogênio e $-NH_2$.

Modalidades da presente invenção incluem compostos de Fórmula (I) em que R^2 é hidrogênio, C_{1-4} alquila, halogênio, ou $-NH_2$.

Exemplos da presente invenção incluem compostos de Fórmula (I) em que R^2 é hidrogênio.

Modalidades da presente invenção incluem compostos de Fórmula (I)

em que R^3 é um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{1-6} alcóxi, $-OCH_2(C_{2-6})alquenila$, NH_2 , $-NH(C_{1-6}alquil)$, $-N(C_{1-6})dialquila$, $-NHC(=O)Cy$, $-N(C_{1-6}alquil)C(=O)Cy$, $-C(=O)C_{1-4}alcóxi$, $-C(=O)NR^{17}R^{18}$, $-C(=O)NHcicloalquila$, $-C(=O)N(C_{1-6}alquil)cicloalquila$, $-C(=O)NHCy$, $-C(=O)N(C_{1-6}alquil)Cy$, $-C(=O)Cy$, $-OC(=O)NR^{19}R^{20}$, halogênio, hidróxi, nitro, ciano, arila e arilóxi,

em que C_{1-6} alquila e C_{1-6} alcóxi são opcionalmente substituídos com

um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em $-NR^{21}R^{22}$, $-NH$ cicloalquila, $-N(C_{1-6}alquil)cicloalquila$, $-NHCy$, $-N(C_{1-6}alquil)Cy$, arila, heteroarila, halogênio, $-C(=O)NR^{23}R^{24}$, $-OC(=O)NR^{25}R^{26}$, $-C(=O)(C_{1-4})alcóxi$ e $-C(=O)Cy$,

5 em que $C_{2-6}alquenila$ é opcionalmente substituído em um carbono terminal com arila ou $-C(=O)NR^{27}R^{28}$, e

em que arila e cicloalquila são opcionalmente substituídos com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados de R^{14} .

Modalidades da presente invenção incluem compostos de Fórmula

10 (I)

em que R^3 é um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, $C_{1-6}alquila$, $C_{1-6}alcóxi$, $-NR^{19}R^{20}$, $-NHC(=O)Cy$, $-C(=O)NR^{17}R^{18}$, $-C(=O)NH$ cicloalquila, $-C(=O)N(C_{1-6}alquil)cicloalquila$, halogênio e arila,

15 em que $C_{1-6}alquila$ e $C_{1-6}alcóxi$ são opcionalmente substituídos em um átomo de carbono terminal com um, dois ou três átomos de flúor, $-NH_2$, $-NHCy$, ou $-N(C_{1-4}alquil)Cy$, e

em que arila e cicloalquila são opcionalmente substituídos com um grupo independentemente selecionado de R^{14} .

20 Modalidades da presente invenção incluem compostos de Fórmula (I) em que R^3 é um, dois ou três substituintes independentemente selecionados de hidrogênio, trifluorometila, $C_{1-4}alcóxi$ opcionalmente substituído com um, dois ou três átomos de flúor, $-NH_2$, $-NHC(=O)Cy$, ou halogênio.

Modalidades da presente invenção incluem compostos de Fórmula (I)

25 em que quando R^3 é $NHC(=O)Cy$, então CY é preferivelmente piperidinila opcionalmente substituído com um substituinte selecionado do grupo que consiste em $C_{1-4}alquila$, $C_{1-4}alquilC(=O)C_{1-4}alquila$, $-C_{1-4}alquilC(=O)C_{1-4}alcóxi$, $C_{1-4}alquilC(=O)arila$, $-C(=O)(C_{1-4})alquila$, $-C(=O)(C_{1-4})alcóxi$, $-C(=O)arila$, $-SO_2arila$, arila, heteroarila e heterociclila,

30 em que arila e a porção arila do $C_{1-4}alquilC(=O)arila$, $-C(=O)arila$ e $-SO_2arila$ são cada qual opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em

C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcóxi, halogênio, hidróxi, NH₂, -NH(C₁₋₆alquil) e -N(C₁₋₄)dialquila, e

em que heterociclila é opcionalmente substituída com arila, um, dois ou três átomos de halogênio, ou um substituinte oxo.

5 Modalidades da presente invenção incluem compostos de Fórmula (I) em que R³ é hidrogênio, trifluorometila, um ou dois átomos de flúor, cloro, metóxi, trifluorometóxi, ou NH₂.

Exemplos da presente invenção incluem compostos de Fórmula (I) em que R³ é hidrogênio.

10 Exemplos da presente invenção incluem compostos de Fórmula (I) em que W é O.

Modalidades da presente invenção incluem compostos de Fórmula (I) em que X é C₁₋₃alquila.

15 Exemplos da presente invenção incluem compostos de Fórmula (I) em que X é hidrogênio.

Exemplos da presente invenção incluem compostos de Fórmula (I) em que R¹, R², R³ e X são cada qual hidrogênio e W é O.

Modalidades da presente invenção incluem compostos de Fórmula (I)

20 em que Y é independentemente selecionado de um grupo que consiste em C₁₋₃alquila, SO₃H, CO₂H, heteroarila, -OC(=O)NH₂ e P(=O)OR⁵R⁶, e em que C₁₋₃alquila é substituída com um substituinte selecionado do grupo que consiste em -OSO₂NH₂ e hidróxi.

25 Exemplos da presente invenção incluem compostos de Fórmula (I) em que Y é independentemente SO₃H ou P(=O)OR⁵R⁶.

Exemplos da presente invenção incluem compostos de Fórmula (I) em que Y é P(=O)OR⁵R⁶.

Modalidades da presente invenção incluem compostos de Fórmula (I)

30 em que R⁵ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio; C₁₋₆alquila e arila,

em que C₁₋₆alquila é opcionalmente substituída com NH₂,

-NH(C₁₋₆)alquila, -N(C₁₋₆)dialquila, C₁₋₆alquilcarbonilóxi-, C₁₋₆alcoxicarbonilóxi-,
 , C₁₋₆alquilcarboniltio-, (C₁₋₆)alquilaminocarbonil-,
 di(C₁₋₆)alquilamino-carbonil-, um, dois ou três átomos de halogênio, ou hidróxi, e

5 em que arila é opcionalmente substituída com C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcóxi, C₁₋₆alquiltio, C₂₋₆alquenila, -NH₂, -NH(C₁₋₆)alquila, -N(C₁₋₆)dialquila, arila, heteroarila, arilóxi, heteroarilóxi, halogênio, hidróxi, ou nitro; opcionalmente, quando R⁶ é C₁₋₈alcóxi, R⁵ e R⁶ são cada qual empregados juntamente com os átomos aos quais eles são ligados para formar um anel monocíclico de 5
 10 a 8 membros.

Modalidades da presente invenção incluem compostos de Fórmula (I)

em que R⁵ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, C₁₋₆alquila e arila,

15 em que C₁₋₆alquila é opcionalmente substituída com C₁₋₆alquilcarbonilóxi-, C₁₋₆alcoxicarbonilóxi-, C₁₋₆alquil-carboniltio-, (C₁₋₆)alquilaminocarbonil-, di(C₁₋₆)alquilaminocarbonil-, um, dois ou três átomos de halogênio, ou hidróxi e, opcionalmente, quando R⁶ é C₁₋₈alcóxi, R⁵ e R⁶ são cada qual empregados juntamente com os átomos aos quais eles
 20 são ligados para formar um anel monocíclico de 6 a 7 membros.

Modalidades da presente invenção incluem compostos de Fórmula (I) em que R⁵ é hidrogênio ou C₁₋₆alquila opcionalmente substituído com C₁₋₆alquilcarbonilóxi-, C₁₋₆alcoxicarbonilóxi-, C₁₋₆alquilcarboniltio-, (C₁₋₆)alquilaminocarbonil-, ou di(C₁₋₆)alquilaminocarbonil-, e, opcionalmente,
 25 quando R⁶ é C₁₋₈alcóxi, R⁵ e R⁶ são cada qual empregados juntamente com os átomos aos quais eles são ligados para formar um anel monocíclico de 6 membros.

Exemplos da presente invenção incluem compostos de Fórmula (I) em que R⁵ é hidrogênio ou C₁₋₆alquila.

30 Exemplos da presente invenção incluem compostos de Fórmula (I) em que R⁵ é hidrogênio ou metila.

Modalidades da presente invenção incluem compostos de Fórmula

mula (I)

em que R^6 é selecionado do grupo que consiste em C_{1-8} alquila, C_{1-8} alcóxi, C_{2-8} alquenila, heteroarila, arila e hidróxi,

em que C_{1-8} alquila, C_{1-8} alcóxi e C_{2-8} alquenila são cada qual opcionalmente substituído em um átomo de carbono terminal com um substituinte independentemente selecionado do grupo que consiste em C_{1-4} alcóxi, arila, heteroarila, heterociclila, C_{1-6} alquilcarbonilóxi-, C_{1-6} alquilcarboniltio-, C_{1-6} alcoxicarbonilóxi-, (C_{1-6}) alquilaminocarbonil-, $di(C_{1-6})$ alquil-aminocarbonil- e hidróxi, e

em que heteroarila e arila são opcionalmente substituídas com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em arila, hidróxi, C_{1-6} alcóxi e halogênio.

Modalidades da presente invenção incluem compostos de Fórmula (I)

em que R^6 é selecionado do grupo que consiste em C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, heteroarila, arila e hidróxi,

em que C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída em um átomo de carbono terminal com um substituinte selecionado de C_{1-3} alcóxi, arila, ou hidróxi; e

em que C_{1-6} alcóxi é opcionalmente substituído em um carbono terminal com um substituinte independentemente selecionado do grupo que consiste em C_{1-6} alquilcarbonilóxi- e $di(C_{1-6})$ alquilaminocarbonil-, e

em que heteroarila e arila são opcionalmente substituídas com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em arila, hidróxi, C_{1-6} alcóxi e halogênio.

Exemplos da presente invenção incluem compostos de Fórmula (I) em que R^6 é selecionado do grupo que consiste em C_{1-6} alquila e hidróxi.

Modalidades da presente invenção incluem compostos de Fórmula (I) em que R^6 é selecionado do grupo que consiste em metila, etila, metoxipropila, fenetila, benzo[1,3]dioxol-5-il-propila, hidróxi e C_{1-3} alcóxi opcionalmente substituído em C_{1-3} alcóxi com C_{1-6} alquilcarbonilóxi- e $di(C_{1-6})$ alquilaminocarbonil-.

Exemplos da presente invenção incluem compostos de Fórmula (I) em que R^6 é selecionado do grupo que consiste em metila e hidróxi.

Modalidades da presente invenção incluem compostos de Fórmula (I)

5 em que R^4 é um, dois ou três substituintes selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{1-6} alcóxi, aril(C_{2-6})alquenila, halogênio, hidróxi, $-C(=O)Cy$, $-C(=O)NR^{31}R^{32}$, arila, $-CO_2H$, oxo e ciano,

10 em que C_{1-6} alquila e C_{1-6} alcóxi são opcionalmente substituídos em um átomo de carbono terminal com um substituinte selecionado de arila, $-NR^{33}R^{34}$, um, dois ou três átomos de halogênio, ou hidróxi, e

em que arila é opcionalmente substituída com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6})alquila$, 15 $-N(C_{1-6})dialquila$, arila, heteroarila, arilóxi, heteroarilóxi, halogênio, hidróxi e nitro.

Modalidades da presente invenção incluem compostos de Fórmula (I)

20 em que R^4 é um, dois ou três substituintes selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{1-6} alcóxi, aril(C_{2-6})alquenila, halogênio, hidróxi, $-C(=O)Cy$, $-C(=O)NR^{31}R^{32}$, arila, $-CO_2H$, oxo e ciano,

25 em que C_{1-6} alquila e C_{1-6} alcóxi são opcionalmente substituídos com a substituent independentemente selecionados de $-NR^{33}R^{34}$, arila, um, dois ou três átomos de halogênio, ou hidróxi, e

em que arila é opcionalmente substituída com um substituinte independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, arila, halogênio, hidróxi e nitro.

30 Modalidades da presente invenção incluem compostos de Fórmula (I)

em que R^4 é um, dois ou três substituintes selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{1-6} alcóxi, a-

ril(C₂₋₆)alquenila, halogênio, hidróxi e -C(=O)Cy,

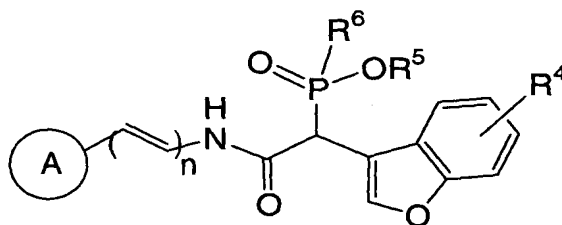
em que arila é opcionalmente substituída com um substituinte selecionado de halogênio e C₁₋₄alcóxi.

Exemplos da presente invenção incluem compostos de Fórmula (I) em que R⁴ é um, dois ou três substituintes selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcóxi, halogênio e hidróxi.

Modalidades da presente invenção incluem compostos em que R⁴ é um ou dois ou três substituintes selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, flúor, cloro, bromo, hidróxi, metila e metóxi.

Exemplos da presente invenção incluem compostos de Fórmula (I) em que R⁴ é um ou dois ou três substituintes selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, cloro, bromo, hidróxi, metila e metóxi.

A presente invenção é também direcionada a um composto de Fórmula (Ia):



em que

Anel A é arila;

n é 0 ou 1;

R⁵ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e C₁₋₆alquila;

R⁶ é selecionado do grupo que consiste em C₁₋₈alquila e hidróxi;

R⁴ é um, dois ou três substituintes selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcóxi, halogênio e hidróxi; e enantiômeros, diastereômeros, polimorfos ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes.

Exemplos da presente invenção incluem compostos de Fórmula (Ia) em que o Anel A é naftila e n é 0.

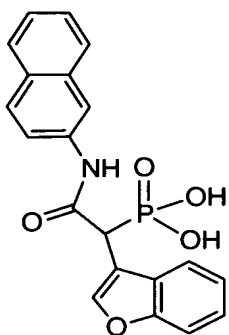
Exemplos da presente invenção incluem compostos de Fórmula (Ia) em que R⁵ é hidrogênio ou metila.

Exemplos da presente invenção incluem compostos de Fórmula (Ia) em que R^6 é selecionado do grupo que consiste em metila e hidróxi.

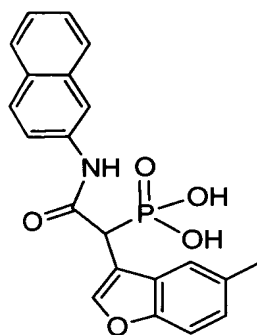
Exemplos da presente invenção incluem compostos de Fórmula (Ia) em que R^4 é um ou dois ou três substituintes selecionados do grupo que
5 consiste em hidrogênio, cloro, bromo, hidróxi, metila e metóxi.

Modalidades dos ácidos fosfônico e fosfínico da presente invenção incluem aqueles compostos de Fórmula (Ia) em que os substituintes de R^5 e R^6 são como previamente definidos para a Fórmula (I) (que também inclui substituições em qualquer combinação).

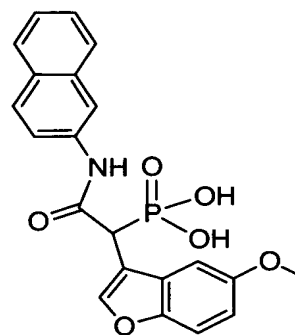
10 Modalidades da presente invenção incluem o composto ou um enantiômero, diastereômero, polimorfo ou sal farmaceuticamente aceitável deste selecionado de:



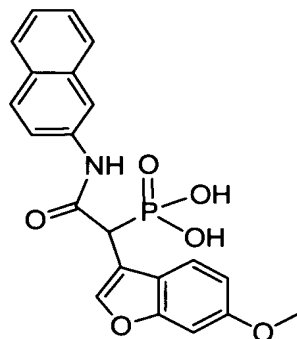
Comp. 1



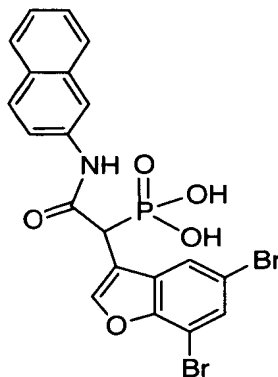
Comp. 2



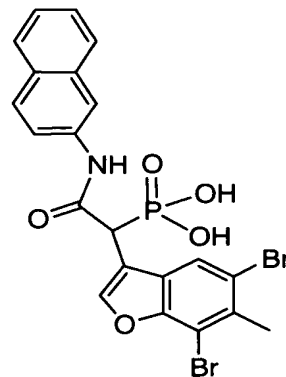
Comp. 3



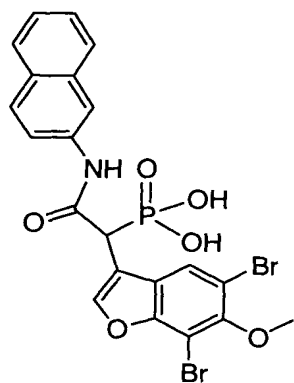
Comp. 4



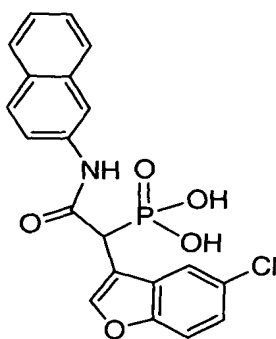
Comp. 5



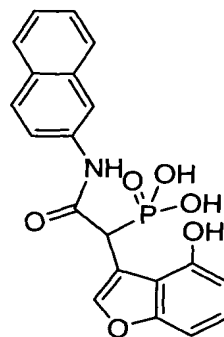
Comp. 6



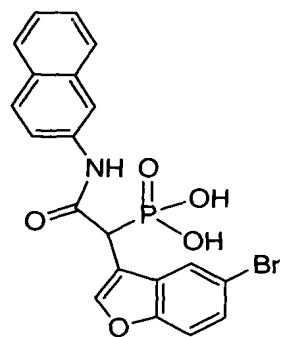
Comp. 7



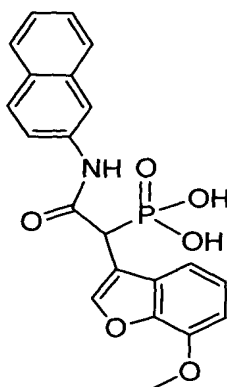
Comp. 8



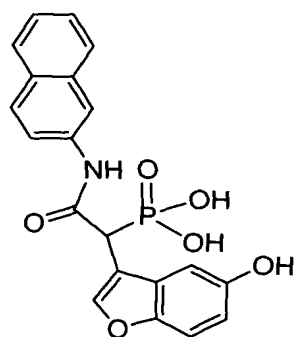
Comp. 9



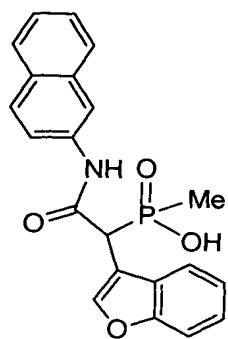
Comp. 10



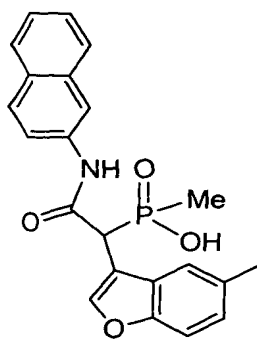
Comp. 11



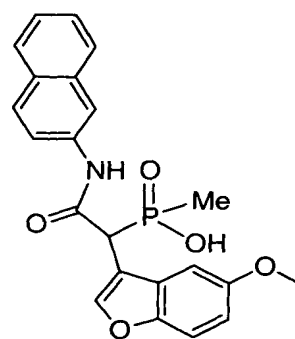
Comp. 12



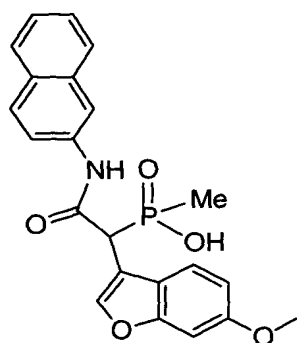
Comp. 13



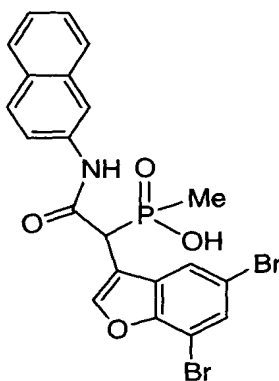
Comp. 14



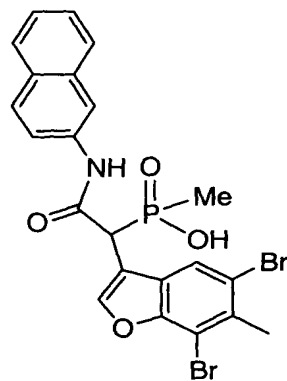
Comp. 15



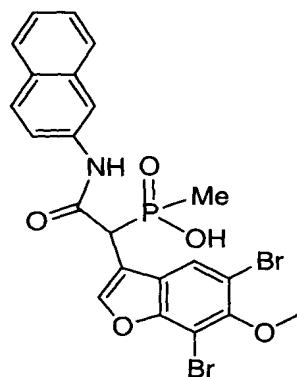
Comp. 16



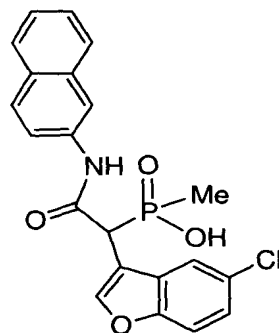
Comp. 17



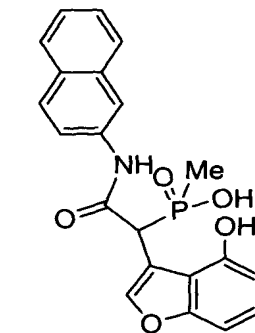
Comp. 18



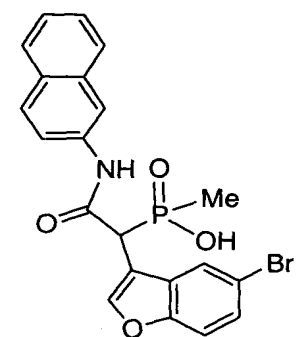
Comp. 19



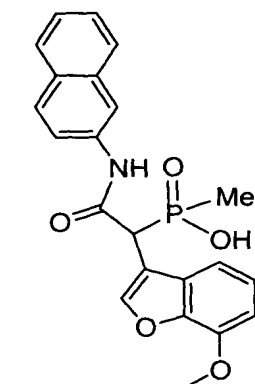
Comp. 20



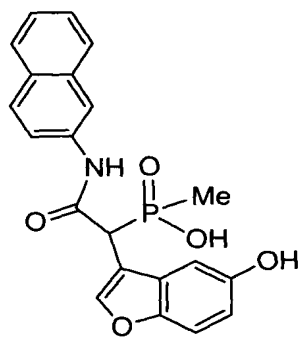
Comp. 21



Comp. 22



Comp. 23



Comp. 24

Um composto representativo de Fórmula (I) ou um enantiômero, diastereômero, polimorfo ou sals farmacologicamente aceitáveis deste inclui um composto selecionado do grupo consistindo em:

Comp.	Nome
1	ácido [benzofuran-3-il-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-fosfônico,
2	ácido [(5-metil-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-fosfônico,
3	ácido [(5-metóxi-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-fosfônico,
4	ácido [(6-metóxi-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-fosfônico,
5	ácido [(5,7-dibromo-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-fosfônico,
6	ácido [(5,7-dibromo-6-metil-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-fosfônico,
7	ácido [(5,7-dibromo-6-metóxi-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-fosfônico,
8	ácido [(5-cloro-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-fosfônico,
9	ácido [(4-hidróxi-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-fosfônico,
10	ácido [(5-bromo-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-fosfônico,
11	ácido [(7-metóxi-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-fosfônico,
12	ácido [(5-hidróxi-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-fosfônico,
13	ácido [benzofuran-3-il-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-metil-fosfínico,
14	ácido metil-[(5-metil-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-fosfínico,
15	ácido [(5-metóxi-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-metil-fosfínico,
16	ácido [(6-metóxi-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-metil-fosfínico,

Comp.	Nome
17	ácido [(5,7-dibromo-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-metil-fosfínico,
18	ácido [(5,7-dibromo-6-metil-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-metil-fosfínico,
19	ácido [(5,7-dibromo-6-metóxi-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-metil-fosfínico,
20	ácido [(5-cloro-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-metil-fosfínico,
21	ácido [(4-hidróxi-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-metil-fosfínico,
22	ácido [(5-bromo-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-metil-fosfínico,
23	ácido [(7-metóxi-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-metil-fosfínico, e
24	ácido [(5-hidróxi-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-metil-fosfínico.

Formas de Composto

Os compostos da invenção podem estar presente na forma de sais farmaceuticamente aceitáveis. Para uso em medicamentos, os "sais farmaceuticamente aceitáveis" dos compostos desta invenção referem-se às formas de sal acídicas/aniônicas ou básicas/catiônicas não tóxicas.

Formas de sal adequadas incluem sais de adição de ácido que podem, por exemplo, ser formadas misturando-se uma solução do composto de acordo com a invenção com uma solução de um ácido tal como ácido acético, adípico, benzóico, carbônico, cítrico, fumárico, glicólico, hidrocloreto, maléico, malônico, fosfórico, sacarínico, succínico, sulfúrico, tartárico, trifluoroacético e similares.

Além disso, quando os compostos da presente invenção transportam uma porção acídica, sais adequados destes podem incluir sais de metal de álcali, por exemplo, sais de sódio ou potássio; sais de metal alcalino terroso, por exemplo, sais de cálcio ou magnésio; e sais formados com

ligantes orgânicos adequados, por exemplo, sais de amônio quaternário.

Desse modo, sais representativas incluem os seguintes: acetato, adipato, benzenossulfonato, benzoato, bicarbonato, bissulfato, bitartarato, borato, brometo, cálcio, cansilato (ou canfossulfonato), carbonato, cloreto, 5 clavulanato, citrato, diidrocloreto, edetato, fumarato, gluconato, glutamato, gliconato, hidrabamina, hidrobromo, hidrocloreto, iodeto, isotionato, lactato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilateo, nitrato, oleato, pamoato, palmitato, fosfato/difosfato, sacarinato, salicilato, estearato, sulfato, succinato, tartarato, tosilato, tricloroacetato, trifluoroacetato e similares.

10 A presente invenção inclui dentro de seu escopo profármacos dos compostos desta invenção. Em geral, tais profármacos serão derivados funcionais dos compostos, que são facilmente convertíveis *in vivo* em um composto ativo.

Desse modo, nos métodos de tratamento da presente invenção, o termo 15 "administração" deve abranger o tratamento dos vários distúrbios descritos com o composto especificamente descrito ou um composto de profármaco que seria obviamente incluído no escopo da invenção embora não especificamente descrito. Procedimentos convencionais para a seleção e preparação de derivados de pró-fármaco adequados são descritos, por exemplo, em 20 "Design de Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985. Profármacos de ácido fosfônico (como descrito em De Lombaert S., e outro, Non-Peptidic inibidores de Neutral Endopeptidase 24.11; Design e Pharmacology de Orally Active Fosfonato Prodrugs, *Bioorganic e Medicinal Chemistry Letters*, 1995, 5(2), 151-154; e, De Lombaert S., e outro, N-Fosphonometila Dipepti- 25 des and Their Fosfonato Prodrugs, a New Generation Neutral Endopeptidase (NEP, EC 3.424.11) Inhibitors, *J. Med. Chem.*, 1994, 37, 498-511) e profármacos de ácido fosfônico destinam-se a ser incluídos no escopo da presente invenção.

Os compostos de acordo com esta invenção podem ter pelo menos 30 um centro quiral e desse modo podem existir como enantiômeros. Além disso, os compostos da presente invenção podem também possuir dois ou mais centros quirais e desse modo podem também existir como diastereô-

meros. Onde os processos para a preparação dos presentes compostos dão origem a uma mistura de estereoisômeros, estes isômeros podem ser separados por técnicas convencionais tais como cromatografia preparativa. Consequentemente, os compostos podem ser preparados como uma mistura racêmica ou, por síntese enantioespecífica ou resolução, como enantiômeros individuais. Os compostos podem, por exemplo, ser resolvidos de uma mistura racêmica em seus componentes de racematos por técnicas padrões, tais como a formação de pares diastereoméricos por formação de sal com uma base opticamente ativa, seguido por cristalização fracional e regeneração dos compostos desta invenção. A mistura racêmica pode também ser resolvida por formação de ésteres diastereoméricos ou amidas, seguido por separação cromatográfica e remoção do auxiliar quiral. Alternativamente, os compostos podem ser resolvidos utilizando uma coluna de HPLC quiral. Deve ser entendido que todos os tais isômeros e misturas destes são abrangidos dentro do escopo da presente invenção.

Durante qualquer dos processos para a preparação dos compostos da presente invenção, pode ser necessário e/ou desejável proteger grupos sensíveis ou reativos em qualquer das moléculas concernidas. Isto pode ser obtido por métodos de grupos de proteção convencionais, tais como aqueles descritos em Protective Groups em Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; e T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups em Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Os grupos de proteção podem ser removidos em um estágio subsequente conveniente utilizando métodos conhecidos na técnica.

Além disso, algumas das formas cristalinas para os compostos podem existir como polimorfos e como tal destinam-se a ser incluídos na presente invenção. Além disso, Alguns dos compostos podem formar solvatos com água (isto é, hidratos) ou solventes orgânicos comuns e como tal são também destinados a ser abrangidos dentro do escopo desta invenção.

Definições Químicas

Como aqui utilizado, a menos que de outro modo observado, "alquilia" se utilizado sozinha ou comp parte de um grupo substituinte refere-

se a cadeias de carbono lineares e ramificadas tendo 1 a 8 átomos de carbono ou qualquer número dentro desta faixa. Exemplos incluem metila, etila, 1-propila, 2-propila, 1-butila, 2-butila, butila terciária, 1-pentila, 2-pentila, 3-pentila, 1-hexila, 2-hexila, 3-hexila e similares.

5 O termo "alcóxi" refere-se a um grupo substituinte -O-alquila, em que a alquila é como definida *supra*. Exemplos incluem metóxi, etóxi, propóxi e similares.

O termo "alquiltio" refere-se a um grupo substituinte -S-alquila, em que a porção alquila pode ser também substituída onde permitido por valências disponíveis.

10 Os termos "alquenila" e "alquinila" referem-se à cadeias de carbono lineares e ramificadas que têm 2 a 8 átomos de carbono ou qualquer número dentro desta faixa, em que uma cadeia alquenila tem pelo menos uma ligação dupla na cadeia e uma alquinila tem pelo menos uma ligação tripla na cadeia. Exemplos para alquenila incluem etenila (também referido como vinila), *iso*-propenila, alila (também referido como propenila), propilideno e similares. Exemplos para alquinila incluem etinila, propinila e similares. Radicais alquenila e alquinila podem ser ligados a uma molécula núcleo e também substituído em qualquer átomo quando permitido por valências disponíveis.

20 Uma cadeia alquila e alcóxi pode ser substituída em um átomo de carbono terminal ou, quando agindo como um grupo de ligação, dentro da cadeia de carbono onde permitido por valências disponíveis.

O termo "alquiltio" refere-se a um grupo substituinte -S-alquila, em que a porção alquila pode ser também substituída onde permitido por valências disponíveis.

25 O termo "C₁₋₆alquilcarbonilóxi" refere-se a um grupo substituinte de -O-C(O)-C₁₋₆alquila, em que a porção alquila pode ser também substituída onde permitido por valências disponíveis.

O termo "alcoxycarbonila" refere-se a um grupo substituinte de -C(O)-O-C₁₋₆alquila, em que a porção alquila pode ser também substituída onde permitido por valências disponíveis.

O termo "C₁₋₆alcoxycarboniloxi" refere-se a um grupo substituinte

de -O-C(O)-O-C₁₋₆alquila, em que a porção alquila pode ser também substituída onde permitido por valências disponíveis.

O termo "C₁₋₆alquilcarboníltio" refere-se a um grupo substituinte de -S-C(O)-C₁₋₆alquila, em que a porção alquila pode ser também substituída onde permitido por valências disponíveis.

O termo "(C₁₋₆)alquilaminocarbonila" refere-se a um grupo substituinte de -C(O)-NH-C₁₋₆alquila ou -C(O)-NH(C₁₋₆)alquila, em que a porção amino ou alquila pode ser também substituída onde permitido por valências disponíveis.

O termo "di(C₁₋₆)alquilaminocarbonila" refere-se a um grupo substituinte de -C(O)-N(C₁₋₆alquil)₂ ou -C(O)-N(C₁₋₆)dialquila, em que a porção alquila pode ser também substituída onde permitido por valências disponíveis.

O termo "cicloalquila" refere-se a anéis hidrocarboneto monocíclicos ou policíclicos, saturados ou parcialmente insaturados de 3 a 20 membros de átomo de carbono (preferivelmente de 3 a 14 membros de átomo de carbono). Além disso, um anel cicloalquila pode opcionalmente ser fundido a um ou mais anéis cicloalquila. Exemplos de tais anéis incluem, e não estão limitados a, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila, e adamantanila.

O termo "heterociclila" refere-se a um anel cíclico não aromático de 5 a 10 membros em que 1 a 4 membros são nitrogênio ou um anel cíclico não aromático de 5 a 10 membros em que zero, um ou dois membros são nitrogênio e até dois membros é oxigênio ou enxofre; em que, opcionalmente, o anel contém zero, uma ou duas ligações duplas. Alternativamente, o anel heterociclila pode ser fundido a um anel benzeno (heterociclila benzo fundido), um anel heteroarila de 5 ou 6 membros (contendo um de O, S ou N e, opcionalmente, um nitrogênio adicional), um anel cicloalquila ou cicloalquenila de 5 a 7 membros, um anel heterociclila de 5 a 7 membros (da mesma definição como acima, porém ausente a opção de um outro anel fundido) ou fundido com o carbono de ligação de um anel cicloalquila, cicloalquenila ou heterociclila para formar uma porção espiro (espiro-fundida).

Para os presentes compostos da invenção, os membros de anel de átomo de carbono que formam o anel heterociclila são totalmente saturados. Outros compostos da invenção podem ter um anel heterociclila parcialmente saturado. Adicionalmente, a heterociclila pode ser em ponte para formar anéis bicíclicos. Anéis heterociclila parcialmente saturados preferidos podem ter de uma a duas ligações duplas. Tais compostos não são considerados serem totalmente aromáticos e não são referidos como compostos heteroarila. Exemplos de grupos heterociclila incluem, e não são limitados a, pirrolinila (incluindo 2H-pirrol, 2-pirrolinila ou 3-pirrolinil), pirrolidinila, 2-imidazolinila, imidazolidinila, 2-pirazolinila, pirazolidinila, piperidinila, morfolinila, tiomorfolinila, e piperazinila.

O termo "heterociclicarbonila" refere-se a um grupo substituinte de -C(O)-heterociclila, em que a porção heterociclila pode ser também substituída onde permitido por valências disponíveis.

O termo "arila" refere-se a um anel monocíclico insaturado, aromático de 6 membros de carbono ou a um anel policíclico insaturado, aromático de 10 a 20 membros de carbono. Exemplos de tais anéis arila incluem, e não estão limitados a, fenila, naftalenila e antracenila.

O termo "cicloalquila benzo fundida" refere-se a uma estrutura de anel bicíclico ou tricíclico em que pelo menos um dos substituintes de anel é fenila ou naftalenila e pelo menos um dos outros substituintes é um anel cicloalquila (como cicloalquila foi previamente definido). Para o propósito destas definições, os anéis cicloalquila podem ser fundidos a um anel benzeno adicional (para fornecer sistemas de anel múltiplos fundidos tais como fluoreno). Exemplo de tal cicloalquila benzo fundida inclui, porém não está limitado a, indanila, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenila e fluorenila.

O termo "heteroarila" refere-se a um anel aromático de 5 ou 6 membros em que o anel consiste em átomos de carbono e tem pelo menos um membro de heteroátomo. Heteroátomos adequados incluem nitrogênio, oxigênio ou enxofre. No caso de anéis de 5 membros, o anel heteroarila contém um membro de nitrogênio, oxigênio ou enxofre e, além disso, pode conter até três nitrogênios adicionais. No caso de anéis de 6 membros, o anel

heteroarila pode conter de um, dois ou três átomos de nitrogênio. Para o caso em que o anel de 6 membros tem três nitrogênios, no máximo dois átomos de nitrogênio são adjacentes. Opcionalmente, o anel heteroarila é fundido a um anel benzeno (heteroarila benzo fundida), um anel heteroarila de 5 ou 6 membros (contendo um de O, S ou N e, opcionalmente, um nitrogênio adicional), um anel cicloalquila de 5 a 7 membros ou um anel heterociclo de 5 a 7 membros (como definido supra porém ausente a opção de um outro anel fundido). Exemplos de grupos heteroarila incluem, e não estão limitados a, furila, tienila, pirrolila, oxazolila, tiazolila, imidazolila, pirazolila, isoxazolila, isotiazolila, oxadiazolila, triazolila, tiadiazolila, piridinila, piridazinila, pirimidinila ou pirazinila; grupos heteroarila fundidos incluem indolila, isoindolila, indolinila, benzofurila, benzotienila, indazolila, benzimidazolila, benzotiazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiadiazolila, benzotriazolila, quinolizinila, quinolinila, isoquinolinila, e quinazolinila.

O termo "aril(C₁₋₆)alquila" significa um grupo C₁₋₆alquila substituído com um grupo arila (por exemplo, benzila e fenetila), como na fórmula -C₁₋₆alquil-arila, em que arila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de cadeia alquila onde permitido por valências disponíveis.

O termo "aril(C₂₋₆)alquenila" significa um grupo C₂₋₆alquenila substituído com um grupo arila, como na fórmula -C₂₋₆alquenil-arila, em que arila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de cadeia alquenila onde permitido por valências disponíveis.

O termo "arilalcóxi" indica um grupo alcóxi substituído com um grupo arila (por exemplo, benzilóxi), como na fórmula -O-alquil-arila, em que arila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de cadeia alquila onde permitido por valências disponíveis.

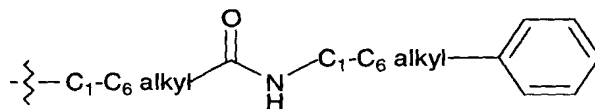
O termo "arilóxi" indica um grupo oxí substituído com um grupo arila (por exemplo, benzóxi), como na fórmula -O-arila.

O termo "heteroarilóxi" indica um grupo alcóxi substituído com um grupo heteroarila, como na fórmula -O-alquil-heteroarila, em que heteroarila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de cadeia alquila onde permitido por valências disponíveis.

O termo "halogênio" refere-se a flúor, cloro, bromo, e iodo. Substituintes que são substituídos com múltiplos átomos de halogênio são substituídos de uma maneira que forneça compostos que são estáveis (por exemplo -CF₃ ou -OCF₃).

5 Quando o termo "alquila" ou "arila" ou qualquer de suas raízes de prefixo aparecem em um nome de um substituinte (por exemplo, arilalquila e alquilamino), ele deve ser interpretado como incluindo aquelas limitações mencionadas acima para "alquila" e "arila." Os numerosos designados de átomos de carbono (por exemplo, C₁-C₆) devem referir-se independentemente
10 mente ao número de átomos de carbono em uma porção alquila ou a uma porção alquila de um substituinte maior em que a alquila aparece como sua prefixo raiz. Para os substituintes de alquila e alcóxi o número designado de átomos de carbono inclui todo membro independente incluído na faixa especificada individualmente e toda a combinação de faixas dentro da faixa es-
15 pecificada.

Em geral, sob as normas de nomenclatura padrão empregadas em toda esta descrição, a porção termian da cadeia lateral designada é descrita primeiro seguido pela funcionalidade adjacente com respeito ao ponto de ligação. Desse modo, por exemplo, um substituinte "fenilC₁-C₆ alquilamidoC₁-C₆alquila" refere-se a um grupo da fórmula:



É entendido que a definição de qualquer substituinte ou variável em uma localização particular em uma molécula é independente de suas definições em outro lugar naquela molécula. É entendido que substituintes e padrões de substituição nos compostos desta invenção podem ser selecionados por alguém versado na técnica para fornecer compostos que são
25 quimicamente estáveis e que podem ser facilmente sintetizados por técnicas conhecidas na arte, bem como aqueles métodos mencionados aqui.

Composições Farmacêuticas e Métodos de Utilização

Ilustrativo da invenção é a composição compreendendo um veículo farmacêuticamente aceitável e quaisquer dos compostos descritos aci-
30

ma. É também ilustrativa da invenção uma composição preparada misturando-se quaisquer dos compostos descritos acima e um veículo farmacêuticamente aceitável. Uma outra ilustração da invenção é um processo para preparar composição compreendendo misturar quaisquer dos compostos descritos acima e um veículo farmacêuticamente aceitável. A presente invenção também fornece composições compreendendo um ou mais compostos desta invenção em associação com um veículo farmacêuticamente aceitável.

Os compostos da presente invenção são inibidores úteis de serina protease (em particular, inibidores de quimase) úteis para tratar distúrbios inflamatórios ou mediados por serina protease. Serine proteases tais como quimase produzida por mastócitos foram reconhecidas estarem envolvidas em uma variedade de eventos inflamatórios e cicatrização de ferimento (por exemplo, angiogênese, deposição de colágeno e proliferação celular). Quimase desempenha estes papéis ativando uma variedade de fatores pré-existent presentes no microambiente que circunda os mastócitos. Por exemplo, a quimase ativa SCF, angiotensina I em angiotensina II, endotelina 1, procolágeno tipo 1, metaloproteinases, IL-1B, TGF- β , bem como, degrada a matriz extracelular (de Paulis e outro. *Int Arch Allerg Immunol* 118 (1999) 422-425; Longley e outro. *Proc Natl Acad Sci USA* 94 (1997) 9017-9021). Consequentemente, a liberação de quimase desempenha um papel significativo em uma variedade de condições patológicas associadas com proliferação vascular, fibrose, remodelagem de tecido, inflamação, e similares.

Alguns destes distúrbios inflamatórios ou mediados por serina protease incluem, e não estão limitados a, rinite alérgica, rinite viral, asma, doenças pulmonares obstrutivas crônicas, bronquite, enfizema pulmonar, lesão de pulmão aguda (por exemplo síndrome da angústia respiratória adulta (aguda)), psoríase, artrite, dano de reperfusão, isquemia, hipertensão, infarto do miocárdio por hipercardia, dano de insuficiência cardíaca associado com infarto do miocárdio e hipertrofia cardíaca, arteriosclerose, sarcoidose, estenose ou restenose vascular (por exemplo, associada com dano vascular, angioplastia, *stents* vasculares ou enxertos vasculares), fibrose pulmonar, fibrose do rim (por exemplo, associada com glomerulonefrite), fibrose

hepática, formação de adesão pós cirurgia, esclerose sistêmica, cicatrizes de quelóide artrite reumatóide, penfigóide bolhoso e aterosclerose.

Adicionalmente, estes compostos podem ser utilizados para modular a cicatrização de ferimento e remodelagem (por exemplo, hipertrofia cardíaca) bem como modulação imune. A utilidade dos compostos para tratar distúrbios inflamatórios ou mediados por serina protease é ilustrada pelas seguintes descrições não limitantes dos mecanismos de ação propostos de quimase. Outros distúrbios que podem ser tratados com inibidores de quimase podem ser determinados de acordo com os procedimentos descritos aqui e o uso de modelos de nocaute animal e similares.

Como acima mencionado, quimase converte angiotensina I em angiotensina II, e esta atividade foi associada com proliferação vascular. Em extratos vasculares humanos apenas cerca de 8% de atividade de angiotensina II é inibida com um inibidor de enzima conversora de angiotensina (lisinopril) ao mesmo tempo que 95% são inibidos por um inibidor de quimase. Em enxertos de veia, dano vascular associado com catéter ou dano de bálão, a quimase induz hiperplasia vascular e restenose em cães (Takai e Miyazaki, 21 (2003) 185-189). Este mesmo mecanismo de ação também seria esperado aplicar-se à restenose associada com o uso de *stents* vasculares. Distúrbios mediados por serina protease patológica associados com angiotensina II, incluindo, porém não limitados à hipertensão, infarto do miocárdio por hipercardia, arteriosclerose, sarcoidose, estenose ou restenose vascular (por exemplo, associada com dano vascular, angioplastia, *stents* vasculares ou enxertos vasculares), e similares.

Fibrose patológica pode estar associada com a degeneração de órgãos (por exemplo, pele, coração, rins ou fígado) ou como um resultado indesejável de cirurgia. A prevenção da formação de fibrose patológica seria benéfica em uma variedade de doenças. Por exemplo, quimase de mastócito tem sido implicada em fibrose pulmonar, fibrose renal, fibrose hepática, formação de adesão pós cirurgia, esclerose sistêmica, cicatrizes de quelóide, e similares.

No coração, os mastócitos foram implicados em hipertrofia car-

díaca, que envolve tanto a fibrose quanto a remodelagem. Hipertrofia cardíaca desenvolve-se para preservar sua função por normalização do estresse da parede da câmara. Os mastócitos têm sido implicados como estando envolvidos no desenvolvimento de fibrose miocárdial e pressão sistólica em hipertrofia induzida por carga (Hara e outro, *J. Exp. Med.* 195 (2002) 375-381). A remodelagem do coração associada sob estas condições é acreditada envolver quimase de mastócitos, que ativa a endotelina 1, metaloproteinases matrizes e TGF- β . Inibidores de quimase têm sido mostrados exercer ação cardioprotetora favorável em um modelo de cão de hipertrofia (Matsumoto e outro., *Circulation* 107 (2003) 2555-2558).

Nos rins, a quimase de mastócito foi também implicada em fibrose patológica. Por exemplo, glomerulonefrite foi também reportada envolver mastócitos (Ehara e Shigematsu, *Kidney Inter.* 54 (1998) 1675-1683). Os resultados disto descobriu que os mastócitos foram um dos tipos celulares constitutivos no interstício de pacientes de nefrite de IgA e contribuiu para fibrose intersticial resultando em deterioração de função renal. Similarmente, a fibrose hepática foi associada com mastócitos (Yamashiro e outro, *Virchows Arch.* 433 (1998) 471-479). Embora os mecanismos para fibrose no rim e fígado tenham sido também definidos como para fibrose coronária, é muito provável que a quimase esteja operando por meio de séries de reação de sinalização similares para causar fibrose (especialmente em fibrose hepática onde a fibrose parece estar ocorrendo mais frequentemente onde os mastócitos mancharam positivo quanto à quimase).

A quimase está também envolvida na formação de adesões fibrosas associadas com cirurgia. Inibidores de quimase foram testados em dois diferentes modelos animais e descobertos reduzir o número de adesões (Okamoto e outro, *J. Surg. Res.* 107 (2002) 219-222 e Lucas e outro, *J. Surg. Res.* 65 (1999) 135). Foi sugerido que a prevenção de adesões está associada com o bloqueio da ativação de TGF- β latente por quimase (Yoa e outro., *J. Surg. Res.* 92 (2000) 40-44).

Camundongos artríticos induzidos por colágeno mostraram números aumentados de mastócitos e expressão de quimase em inflamação

fibroproliferativa (Kakizoe e outro., *Inflamm. Res.* 48 (1999) 318-324). Em artrite reumatóide humana a densidade de mastócitos aumentada no sinóvio superficial está associada com a severidade da doença (Grotis-Graham e McNeil, *Artrite & Rheumatism* 40 (1997) 479-489). Foi teorizado por estes
5 autores que a quimase e sua capacidade de ativar as metaloproteinases desempenham um significativo papel na rápida deterioração funcional observada em artrite reumatóide.

A quimase de mastócito foi implicada em aterosclerose por meio de sua capacidade de clivar a apolipoproteína B-100 de LDL que facilita a
10 agregação de lipoproteína e recaptação por macrófagos (Paananen e outro., *J. Biol. Chem.* 269 (1994) 2023-2031). A quimase também degrada a apolipoproteína A de HDL, que reduz o efluxo de colesterol e aumenta a deposição de lipídeo (Lindstedt e outro, *J. Clin. Invest.* 97 (1996) 2174-2182). Desse modo, a quimase está envolvida em duas séries de reação diferentes para a aterosclerose.
15

Uma modalidade da invenção é um método para tratar distúrbios inflamatórios ou mediados por serina protease em um paciente em necessidade deste que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de qualquer dos compostos ou composições descritos acima.

20 Um exemplo da invenção é um método para tratar um distúrbio inflamatório ou mediado por quimase selecionado do grupo que consiste em rinite alérgica, rinite viral, asma, doenças pulmonares obstrutivas crônicas, bronquite, enfizema pulmonar, psoríase, artrite, dano de reperfusão, isquemia, hipertensão, infarto do miocárdio por hipercardia, dano de insuficiência
25 cardíaca associado com infarto do miocárdio e hipertrofia cardíaca, arteriosclerose, sarcoidose, estenose ou restenose vascular, fibrose pulmonar, fibrose renal, fibrose hepática, formação de adesão pós cirurgia, esclerose sistêmica, cicatrizes de quelóide, artrite reumatóide, penfigóide bolhoso e aterosclerose em um indivíduo em necessidade destes compreendendo ad-
30 ministrar ao indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de qualquer dos compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (Ia) ou composições destes como descrito acima.

Um exemplo da invenção é uma utilização de um composto de Fórmula (I) ou Fórmula (Ia) para a preparação de um medicamento para tratar um distúrbio inflamatório ou mediado por serina protease em um indivíduo em necessidade deste.

- 5 Uma modalidade de uma serina protease inibida de acordo com a utilização de um composto em um medicamento é a quimase.

Um exemplo da utilização de um composto em um medicamento para o tratamento de distúrbios inflamatórios ou mediados por quimase é um distúrbio selecionado do grupo que consiste em rinite alérgica, rinite viral,
10 asma, doenças pulmonares obstrutivas crônicas, bronquite, enfizema pulmonar, psoríase, artrite, dano de reperfusão, isquemia, hipertensão, infarto do miocárdio por hipercardia, dano de insuficiência cardíaca associado com infarto do miocárdio e hipertrofia cardíaca, arteriosclerose, sarcoidose, estenose ou restenose vascular, fibrose pulmonar, fibrose renal, fibrose hepática,
15 formação de adesão pós cirurgia, esclerose sistêmica, cicatrizes de quelóide, artrite reumatóide, penfigóide bolhoso e aterosclerose.

Um exemplo da utilização de um composto em um medicamento para tratar um distúrbio inflamatório ou mediado por serina protease é um distúrbio selecionado do grupo que consiste em rinite alérgica, asma, doença
20 pulmonar obstrutiva crônica, bronquite, enfizema pulmonar, lesão de pulmão aguda, dano de insuficiência cardíaca associado com infarto do miocárdio e hipertrofia cardíaca.

Um exemplo da utilização de um composto em um medicamento para tratar um distúrbio inflamatório ou mediado por serina protease é um distúrbio selecionado do grupo que consiste em rinite alérgica, asma e dano
25 de insuficiência cardíaca associado com infarto do miocárdio e hipertrofia cardíaca.

O termo "tratar" como aqui utilizado refere-se a um método para melhorar, deter, retardar ou mitigar um distúrbio inflamatório ou mediado por
30 serina protease no indivíduo em necessidade deste. Todos os tais métodos de tratamento são destinados a incluírem-se no escopo da presente invenção.

De acordo com os métodos da presente invenção, os componentes individuais das composições aqui descritas podem também ser administrados separadamente em diferentes vezes durante o curso de terapia ou concomitantemente em formas de combinação dividida ou única. A presente invenção deve portanto ser entendida como abrangendo todos os tais regimes de tratamento simultâneo ou alternado e o termo "administração" deve ser interpretado consequentemente.

O termo "indivíduo" como aqui utilizado, refere-se a um animal (preferivelmente, um mamífero; mais preferivelmente, um humano), que foi o objeto de tratamento, observação, ou experimento.

O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" como aqui utilizado, significa que a quantidade de composto ativo ou agente farmacêutico que elicia a resposta biológica ou medicinal em um sistema de tecido, animal ou humano, que está sendo pesquisado por um pesquisador, veterinário, médico, ou outro clínico, que inclui o alívio dos sintomas da doença ou distúrbio que está sendo tratado.

Como aqui utilizado, o termo "composição" destina-se a abranger um produto compreendendo os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, bem como qualquer produto que resulte, diretamente ou indiretamente, de combinações dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas.

Para preparar as composições desta invenção, um ou mais compostos de Fórmula (I) ou sal destes como o ingrediente ativo, são intimamente misturados com um veículo farmacêutico de acordo com técnicas de composição farmacêutica convencional, cujo veículo pode tomar uma variedade ampla de formas dependendo da forma de preparação desejada para administração (por exemplo oral ou parenteral). Veículos farmacêuticamente aceitáveis adequados são bem conhecidos na técnica. Descrições de alguns destes veículos farmacêuticamente aceitáveis podem ser encontrados no The Handbook de Pharmaceutical Excipients, publicado pela American Pharmaceutical Association e a Pharmaceutical Society de Great Britain.

Métodos de formulação de composições foram descritos em numerosas publicações tais como Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Segunda Edição. Revisada e Expandida, Volumes 1-3, editada por Lieberman e outro; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volumes 1-2, editada por Avis e outro; e Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volumes 1-2, editada por Lieberman e outro; publicada por Marcel Dekker, Inc.

Na preparação de uma composição da presente invenção em forma de dosagem líquida para administração oral, tópica, inalação/insuflação e administração parenteral, quaisquer dos meios farmacêuticos usuais ou excipientes podem ser empregados. Desse modo, para formas de dosagem líquida, tais como suspensões (isto é, colóides, emulsões e dispersões) e soluções, veículos adequados e aditivos incluem, porém não estão limitados a agentes umectantes farmacêuticamente aceitáveis, dispersantes, agentes de floculação, espessantes, agentes de controle do pH (isto é, tampões), agentes osmóticos, agentes colorantes, aromatizantes, fragrâncias, preservativos (isto é, para controlar o crescimento microbiano, etc.) e um veículo líquido pode ser empregado. Nem todos os componentes listados acima serão requeridos para cada forma de dosagem líquida.

Em preparações orais sólidas, tal como, por exemplo, pós, grânulos, cápsulas, capselas, cápsulas de gel, pílulas e comprimidos (cada qual incluindo formulações de liberação imediata, liberação cronometrada e liberação sustentada), veículos e aditivos adequados incluem, porém não estão limitados a diluentes, agentes de granulação, lubrificantes, aglutinantes, deslizantes, agentes de desintegração, e similares. Por causa de sua facilidade de administração, comprimidos e cápsulas representam a forma de unidade de dosagem oral mais vantajosa, em cujo caso os veículos farmacêuticos sólidos são obviamente empregados. Se desejado, comprimidos podem ser revestidos por açúcar, revestidos por gelatina, revestidos por película ou revestidos por entérico por técnicas padrão.

Preferivelmente estas composições são em formas de dosagem unitária de tais como comprimidos, pílulas, cápsulas, pós, grânulos, lozan-

gos, soluções ou suspensões parenterais estéreis, aerosol medido ou *sprays* líquidos, gotas, ampolas, dispositivos autoinjetores ou supositórios para administração oral, intranasal, sublingual, intraocular, transdérmica, parenteral, retal, vaginal, inalação ou recursos de insuflação. Alternativamente, a composição pode ser apresentada em uma forma adequada para administração uma vez por semana ou uma vez por mês; por exemplo, um sal insolúvel do composto ativo, tal como o sal de decanoato, pode ser adaptado para fornecer uma preparação de depósito para injeção intramuscular.

Para preparar composições sólidas tais como comprimidos, o ingrediente ativo principal é misturado com um veículo farmacêutico, por exemplo, ingredientes de tabletagem convencionais tais como diluentes, aglutinantes, adesivos, disintegrantes, lubrificantes, antiaderentes, e deslizantes.

Diluentes adequados incluem, porém não estão limitados a, amido (isto é, amido de milho, trigo, ou batata, que pode ser hidrolizado), lactose (granulado, secado por *spray* ou anidroso), sacarose, diluentes com base em sacarose (açúcar de confeitiro; sacarose mais cerca de 7 a 10 por cento em peso de açúcar invertido; sacarose mais cerca de 3 por cento em peso de dextrinas modificadas; sacarose mais açúcar invertido, cerca de 4 por cento em peso de açúcar invertido, cerca de 0,1 a 0,2 por cento em peso de amido de milho e estearato de magnésio), dextrose, inositol, manitol, sorbitol, celulose microcristalina, fosfato de dicálcio, diidrato de sulfato de cálcio, triidrato de lactato de cálcio, e similares.

Aglutinantes e adesivos adequados incluem, porém não estão limitados a goma acácia, goma guár, goma tragacanto, sacarose, gelatina, glicose, amido, e celulósicos (isto é, metilcelulose, carboximetil-celulose sódica, etilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, e similares), aglutinantes solúveis ou dispersíveis em água (isto é, ácido algínico e sais destes, silicato de alumínio de magnésio, hidroxietilcelulose, polietileno glicol, ácidos polissacarídeos, bentonitas, polivinilpirrolidona, polimetacrilatos e amido pregelatinizado), e similares.

Desintegrantes adequados incluem, but não estão limitados a, amidos (milho, batata, etc.), glicolatos de amido de sódio, amido pregelatinizado, argilas

(silicato de alumínio de magnésio), celuloses (tal como carboximetilcelulose de sódio reticulada e celulose microcristalina), alginatos, amido pregelatinizado (isto é, amido de milho, etc.), gomas (isto é, ágar, guár, feijão alfarro-beira, caraia, pectina, e goma tragacanto), polivinilpirrolidona reticulada, e
5 similares.

Lubrificantes e antiaderentes adequados incluem, but não estão limitados a, estearatos (magnésio, cálcio e sódio), esteárico, ceras de talco, *stearowet*, bórico, cloreto de sódio, DL-leucina, carbowax 4000, carbowax 6000, oleato de sódio, benzoato de sódio, acetato de sódio, sulfato de laurila
10 de sódio, sulfato de laurila de magnésio, e similares. Os deslizantes adequa-dos incluem, but não estão limitados a, talco, amido de milho, sílica, e simila-res. Adoçantes e aromatizantes podem ser adicionados às formas de dosa-gem sólida mastigáveis para melhorar a saborosidade da forma de dosagem oral. Adicionalmente, colorantes e revestimentos podem ser adicionados ou
15 aplicados à forma de dosagem sólida para facilidade de identificação do fár-maco ou para propósitos estéticos. Estes veículos são formulados com o ativo farmacêutico para fornecer uma dose apropriada, precisa do ativo far-macêutico com um perfil de liberação terapêutico.

Geralmente estes veículos são misturados com o ativo farma-
20 cêutico para formar uma composição de preformulação sólida contendo uma mistura homogênea do ativo farmacêutico da presente invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste. Geralmente a preformulação será for-mada por um dos três métodos comuns: (a) granulação úmida, (b) granula-ção seca, e (c) combinação seca. Quando se referindo a estas composições
25 de preformulação como homogêneas, entende-se que o ingrediente ativo é disperso uniformemente em toda a composição de modo que a composição possa ser facilmente subdividida em formas de dosagem igualmente efica-zes tais como comprimidos, pílulas e cápsulas. Esta composição de prefor-mulação sólida é então subdividida em gformas de dosagem unitária do tipo
30 acima descrito contendo de cerca de 0,01 mg a cerca de 500 mg do ingredi-ente ativo da presente invenção.

Os comprimidos ou pílulas contendo as novas composições po-

dem também ser formulados em comprimidos ou pílulas de múltiplas camadas para fornecer um produto de liberação sustentada ou liberação dual. Por exemplo, um comprimido ou pílula de liberação dual pode compreender um componente de dosagem interna e um de dosagem externa, o último sendo

5 na forma de um envelope sobre o primeiro. Os dois componentes podem ser separados por uma camada entérica, que serve para resistir à desintegração no estômago e permite o componente interno passar intacto no duodeno ou ser de liberação retardada. Uma variedade de materiais pode ser utilizada para tais camadas ou revestimentos entéricos, tais materiais incluindo

10 diversos materiais poliméricos tais como goma-laca, acetato de celulose, ftalato de acetato de celulose, ftalato de acetato de polivinila, ftalato de hidroxipropil metilcelulose, succinato de acetato de hidroxipropil metilcelulose, copolímeros de metacrilato e etilacrilato, e similares. Comprimidos de liberação sustentada podem também ser preparados por revestimento de pelí-

15 cula ou granulação úmida utilizando substâncias ligeiramente solúveis ou insolúveis em solução (que para uma granulação úmida age como os agentes de ligação) ou sólidos de baixa fusão, uma forma fundida (que em uma granulação úmida pode incorporar o ingrediente ativo). Estes materiais incluem ceras de polímeros naturais e sintéticos, óleos hidrogenados, ácidos

20 graxos e álcoois (isto é, cera de abelha, cera de carnaúba, álcool cetílico, álcool de cetilestearila, e similares), ésteres de sabões metálicos de ácidos graxos, e outros materiais aceitáveis que podem ser utilizados para granular, revestir, capturar ou de outro modo limitar a solubilidade de um ingrediente ativo para obter um produto de liberação prolongada ou sustentada.

25 As formas líquidas em que as novas composições da presente invenção podem ser incorporadas para administração oral ou por injeção incluem, porém não estão limitadas a soluções aquosas, xaropes adequadamente saborizados, suspensões aquosas ou oleosas, e emulsões saborizadas com óleos comestíveis tais como óleo de semente de algodão, óleo

30 de sésamo, óleo de coco ou óleo de amendoim, bem como elixires e veículos farmacêuticos similares.

Agentes de suspensão adequados para suspensões aquosas,

incluem gomas sintéticas e naturais tais como, acácia, ágar, alginato (isto é, alginato de propileno, alginato de sódio, e similares), guar, caraia, feijão alfarrobeira, pectina, tragacanto, e goma xantana, celulósicos tais como carboximetilcelulose sódica, metilcelulose, hidroximetilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropil celulose e hidroxipropil metilcelulose, e combinações destes, polímeros sintéticos tais como polivinil pirrolidona, carbômero (isto é, carboxipolimetileno), e polietileno glicol; argilas tais como bentonita, hectorita, atapulgita ou sepiolita; e outros agentes de suspensão farmacêuticamente aceitáveis tais como lecitina, gelatina, ou similares. Tensoativos adequados incluem, porém não estão limitados a docusato de sódio, sulfato de laurila de sódio, polissorbato, octoxinol-9, nonoxinol-10, polissorbato 20, polissorbato 40, polissorbato 60, polissorbato 80, polioxâmero 188, polioxâmero 235, e combinações destes. Agente desfloculação ou dispersão adequado inclui lecitinas de grau farmacêutico. Agente de floculação adequado inclui, porém não está limitado a eletrólitos neutros simples (isto é, cloreto de sódio, potássio, cloreto, e similares), polímeros insolúveis altamente carregados e espécies de polieletrólito, íons divalentes ou trivalentes solúveis em água (isto é, sais de cálcio, alumes ou sulfatos, citratos e fosfatos (que podem ser utilizados juntos em formulações como tampões de pH e agentes de floculação)).

Preservativos adequados incluem, porém não estão limitados a parabenos (isto é, metila, etila, *n*-propila e *n*-butila), sórbicos, timerosal, sais de amônio quaternário, álcool benzílico, benzóico, fluconato de clorhexidina, feniletanol, e similares. Existem muitos veículos líquidos que podem ser utilizados em formas de dosagem farmacêutica líquidas, entretanto, o veículo líquido que é utilizado em uma forma de dosagem particular deve ser compatível com o(s) agente(s) de suspensão.

Por exemplo, veículos líquidos não polares tais como ésteres graxos e veículos líquidos oleosos são melhor utilizados com agentes de suspensão tais como tensoativos de baixo HLB (Equilíbrio Hidrófilo-Lipófilo), hectorita de estearalcônio, resinas insolúveis em água, polímeros formadores de película insolúvel em água, e similares. Ao contrário, líquidos polares tais como água, álcoois, polióis e glicols são melhor utilizados com agentes de suspen-

são tais como tensoativos de HLB mais elevados, silicatos de argilas, gomas, celulósicos solúveis em água, polímeros solúveis em água, e similares. Para administração parenteral, suspensões e soluções estéreis são desejadas. Formas líquidas úteis para administração parenteral incluem soluções, emulsões e suspensões estéreis. Preparações isotônicas que geralmente contêm preservativos adequados são empregadas quando a administração intravenosa é desejada.

Além disso, os compostos da presente invenção podem ser administrados em uma forma de dosagem intranasal por meio de uso tópico de veículos intranasais adequados ou por meio de emplastos de pele transdérmicos, a composição dos quais é bem conhecida por aqueles versados naquela técnica. A ser administrado na forma de um sistema de liberação transdérmico, a administração de uma dose terapêutica será, de fato, contínua em vez de intermitente em todo o regime de dosagem. Compostos da presente invenção podem também ser administrados em uma forma adequada para terapia intranasal ou de inalação. Para tal terapia, os compostos da presente invenção são convenientemente liberados na forma de uma solução ou suspensão de um recipiente de *spray* de bomba que é espremido ou bombeado ou como um *spray* aerossol de um recipiente pressurizado ou nebulizador (tal como, um inalador de dose medida, um inalador de pó seco ou outros modos convencionais ou não convencionais ou dispositivos para liberação por inalação) utilizando um propelente adequado (tal como, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono ou outro gás adequado). No caso de um aerossol pressurizado, a unidade de dosagem pode ser determinada fornecendo uma válvula para liberar uma quantidade medida. O recipiente o pressurizado ou nebulizador pode conter uma solução ou suspensão do composto ativo. Cápsulas e cartuchos (tal como, aqueles feitos de gelatina) para uso em um inalador ou insuflador para uso em um inalador ou insuflador pode ser formulado contendo uma mistura de pó de um composto da invenção e uma base de pó adequada tal como lactose ou amido.

Compostos da presente invenção podem também ser adminis-

trados na forma de sistemas de liberação de lipossoma, tais como pequenas vesículas unilamelares, grandes vesículas unilamelares, vesículas multilamelares e similares. Os Lipossomos podem ser formados de uma variedade de fosfolipídeos, tais como colesterol, estearilamina, fosfatidilcolinas, e similares.

Compostos da presente invenção podem também ser liberados pelo uso de anticorpos monoclonais como veículos individuais aos quais as moléculas de composto são acopladas. Os compostos da presente invenção pode também ser acoplados com polímeros solúveis como veículos de fármaco alvejáveis. Tais polímeros podem incluir, porém não estão limitados à polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafeol, polihidróxi-etilaspirtamidafeol, e polietilenoóxidepolilisina substituído com resíduo de palmitoíla. Além disso, os compostos da presente invenção podem ser acoplados a uma classe de polímeros biodegradáveis úteis na obtenção de liberação controlada de um fármaco, por exemplo, a homopolímeros e copolímeros (que significa polímeros contendo duas ou mais unidades de repetição quimicamente distinguíveis) de lactídeo (que inclui d-, l- e meso lactídeo de ácido láctico), glicolídeo (incluindo ácido glicólico), ϵ -caprolactona, p-dioxanona (1,4-dioxan-2-ona), carbonato de trimetileno (1,3-dioxan-2-ona), derivados de alquila de carbonato de trimetileno, δ -valerolactona, β -butirolactona, γ -butirolactona, ϵ -decalactona, hidroxibutirato, hidroxivalerato, 1,4-dioxepan-2-ona (incluindo seus dímeros 1,5,8,12-tetraoxaciclotetradecano-7,14-diona), 1,5-dioxepan-2-one, 6,6-dimetil-1,4-dioxan-2-ona, poliortoésteres, poliacetais, polididropiranos, policianoacrilatos, e copolímeros de bloco reticulados ou anfipáticos de hidrogéis e misturas destes.

A quantidade terapeuticamente eficaz de um composto ou composição destes pode ser de cerca de 0,001 mg/kg/dose a cerca de 300 mg/kg/dose. Preferivelmente, a quantidade terapeuticamente eficaz pode ser de cerca de 0,001 mg/kg/dose a cerca de 100 mg/kg/dose. Mais preferivelmente, a quantidade terapeuticamente eficaz pode ser de cerca de 0,001 mg/kg/dose a cerca de 50 mg/kg/dose. O mais preferivelmente, a quantidade

terapeuticamente eficaz pode ser de cerca de 0.001 mg/kg/dose a cerca de 30 mg/kg/dose. Portanto, a quantidade terapêuticamente eficaz do ingrediente ativo contido por unidade de dosagem (por exemplo, comprimido, cápsula, pó, injeção, supositório, colher de chá, e similares) como descrito aqui será

5 na faixa de cerca de 1 mg/dia a cerca de 21.000 mg/dia para um paciente, por exemplo, que têm um peso médio de 70 kg. Para administração oral, as composições são preferivelmente fornecidos na forma de comprimidos contendo, 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 e 500 miligramas do ingrediente ativo para o ajuste sintomático da dosagem ao indivíduo a ser tratado.

10

Dosagens ideais a serem administradas podem ser facilmente determinadas por aqueles versados na técnica, e variarão com o composto particular utilizado, o modo de administração, a intensidade da preparação, e o avanço da condição de doença. Além disso, fatores associados com o indivíduo particular que está sendo tratado, incluindo a idade do indivíduo, peso,

15 so, dieta e tempo de administração, resultará na necessidade de ajustar a dose a um nível terapêutico apropriado. Vantajosamente, os compostos da presente invenção podem ser administrados em uma dose diária única ou a dosagem diária total pode ser administrada em doses divididas de duas, três ou quatro vezes diariamente.

20

Abreviações utilizadas na presente especificação, particularmente os Esquemas e Exemplos, são como segue:

Abreviação	Significado
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonila
BOC-ON	2-(<i>tert</i> -butoxicarboniloxiimino)-2-fenilacetoneitrilo
BuLi	<i>n</i> -butil lítio
t-BuOH	<i>tert</i> -butanol
Comp.	composto
LiOH	hidróxido de lítio
min/h/d	minutos/hora/horas/dia/dias
rt/RT	Temperatura ambiente
TEA ou Et ₃ N	triethylamina

Abreviação	Significado
THF	tetraidrofurano
TFA	ácido trifluoroacético
TMSBr	bromotrimetilsilano

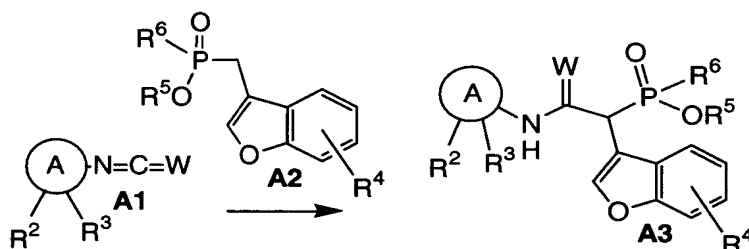
Métodos Sintéticos Gerais

Compostos representativos da presente invenção podem ser sintetizados de acordo com os métodos sintéticos gerais descritos abaixo e são ilustrados mais particularmente nos esquemas que seguem. Uma vez
5 que os esquemas são uma ilustração, a invenção não deve ser construída como sendo limitada pelas reações químicas e condições expressas. A preparação dos vários materiais de partida utilizados nos esquemas inclui-se bem na experiência de pessoas versadas na técnica.

Os seguintes esquemas descrevem métodos sintéticos gerais
10 pelos quais os compostos intermediários e alvo da presente invenção podem ser preparados. Compostos e estereoisômeros representativos adicionais, misturas racêmicas, diastereômeros e enantiômeros destes podem ser sintetizados utilizando os intermediários preparados de acordo com os esquemas gerais e outros materiais, compostos e reagentes conhecidos por
15 aqueles versados na técnica. Todos os tais compostos, estereoisômeros, mistura racêmicas, diastereômeros e enantiômeros destes são destinados a ser abrangidos dentro do escopo da presente invenção. Visto que o esquema é uma ilustração, a invenção não deve ser construída como sendo limitada pelas reações e condições químicas expressas. A preparação dos vários
20 materiais de partida utilizados no esquema inclui-se bem na experiência de pessoas versadas na técnica.

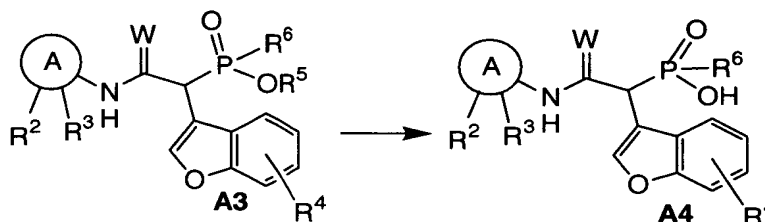
ESQUEMA A

O Esquema A ilustra o método geral para a preparação de compostos representativos da presente invenção.



Um ânion de fosfonato ou fosfinato (preparado de seu correspondente Composto **A2** de fosfonato ou fosfinato e uma base organometálica tal como *n*-butil lítio) é reagido com um Composto **A1** de isocianato em um solvente tal como THF para fornecer um composto **A3** de amidofosfonato ou amidofosfinato. Alguém versado na técnica reconheceria que transformações químicas convencionais podem ser utilizadas para preparar certos substituintes de R^2 e R^3 da presente invenção. Por exemplo, para a preparação de um composto em que R^3 é amino, um grupo nitro pode ser reduzido com hidrato de hidrazina na presença de um catalisador de paládio; ou, para a preparação de um composto em que R^3 é ureído, um composto em que R^3 é um grupo amino pode ser reagido com um sal de cianato ou similares. Composto **A2**, em que R^5 e R^6 são como previamente definido, pode ser preparado de acordo com métodos conhecidos (Katritsky e outro, *Org. Prep. Proced. Int.*, **1990**, 22(2), 209-213; *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 9386-9387; e *Chem. Ber.*, **1963**, 96, 3184-3194), pode ser preparado de um anel heteroarila substituído por haloalquila comercialmente disponível ou conhecido.

Os compostos de R^6 fluorados podem ser preparados seguindo métodos conhecidos na técnica, tais como os métodos similares àqueles mencionados em Garabadzhia e outro, *Journal General Chemistry USSR*, English translation, 1981, pages 1905-1910.

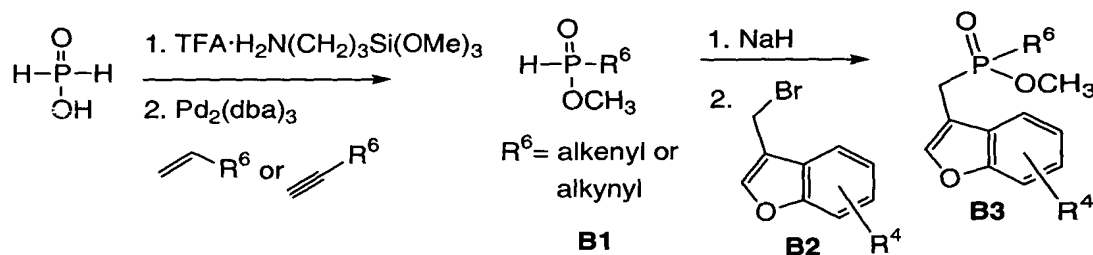


O Composto **A3** pode ser desalquilado com bromotrimetilsilano

em um solvente tal como piridina, seguido por tratamento com HCl diluído para fornecer o Composto **A4**.

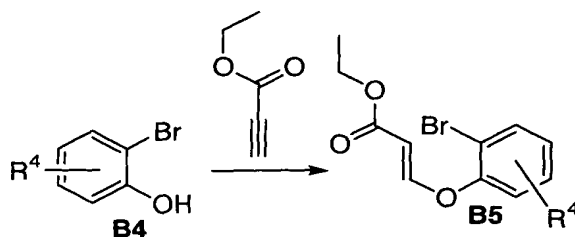
ESQUEMA B

- O Esquema B mostra um método para preparar Composto **B3** em que R^6 é um substituinte alquila ou alquenila utilizando métodos descritos na literatura (*J. Organomet. Chem.* **2002**, 643-644, 154-163; *J. Amer. Chem. Soc.* **2002**, 124, 9386-9387).

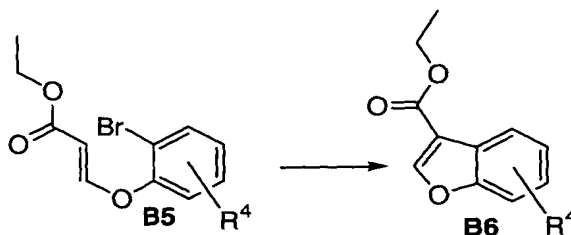


- O Composto **B2** (em que R^4 é exceto hidrogênio) é conhecido; certos análogos do qual podem ser comercialmente disponíveis e podem ser alternativamente preparados de acordo com *J. Med. Chem* **1997**, 40 (17) 2706-2725. Outro método para preparar tais compostos (em que R^4 é exceto hidrogênio) é descrito na literatura (*Med. Chem.* **1995**, 38(17), 3297-3312; *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 2697-2704).

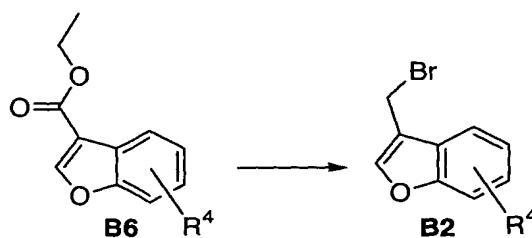
- O Composto **B2** (em que R^4 é hidrogênio) é preparado de acordo com um procedimento descrito em *J. Med. Chem.*, **1997**, 40 (17) 2706-2725.



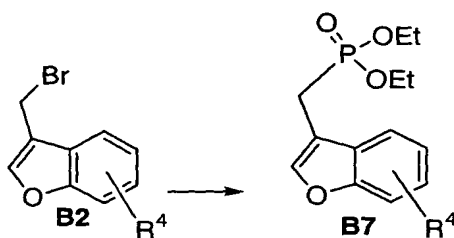
O Composto **B4** é reagido com uma solução de propiolato de etila (na presença de um solvente tal como TEA e THF) para fornecer um Composto **B5**.



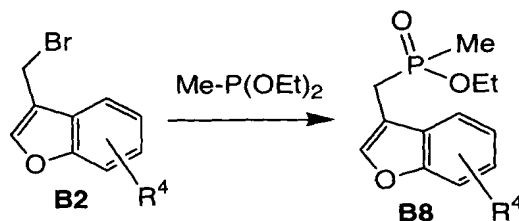
O Composto **B5** é reagido na presença de um catalisador (tal como $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ e PPH_3) e uma solução básica (tal como NaHCO_3 em DMF) para fornecer um Composto **B6**.



- O Composto **B6** é reagido com uma solução reagente (tal como DIBAL-H em um solvente tal como CH_2Cl_2) para fornecer um intermediário não isolado que é então reagido na presença de uma solução de catalisador (tal como PPh_3Br_2 em um solvente tal como CCl_4) para fornecer o Composto **B2**.



- O Composto **B2** é reagido com uma solução de trietilfosfito (em um solvente tal como tolueno seco) para fornecer um Composto **B7** que é tratado de acordo com o procedimento de Esquema A para fornecer compostos representativos da presente invenção.

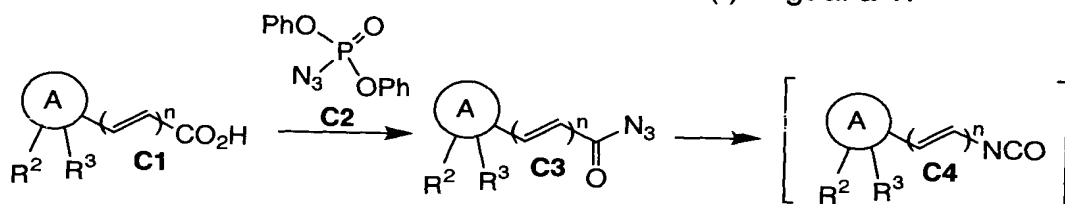


Composto **B2** é reagido com uma solução de metil-dietilfosfito (em um sol-

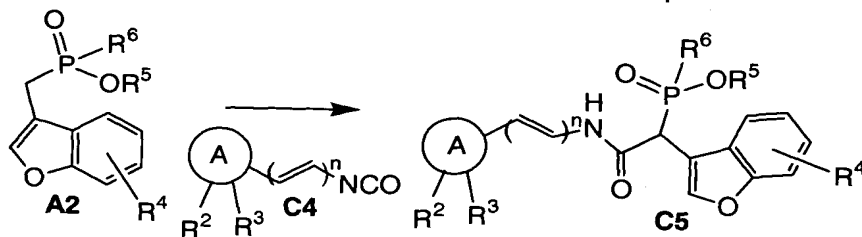
vente tal como tolueno seco) para fornecer um Composto **B8** que é tratado de acordo com o procedimento de Esquema A para fornecer compostos representativos da presente invenção.

ESQUEMA C

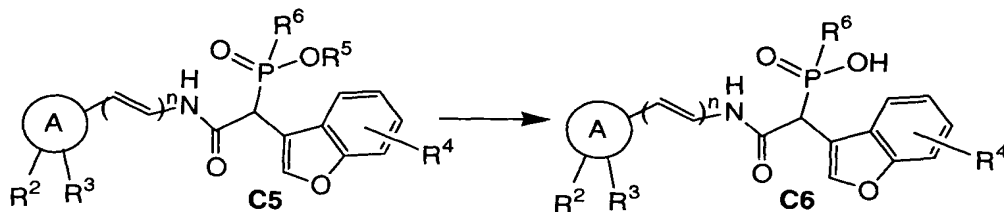
- 5 O Esquema C ilustra um método geral para a preparação de compostos representativos da presente invenção em que o Anel A de Fórmula (I) é um substituinte de arila e n de Fórmula (I) é igual a 1.



- 10 Reação de um carboxílico α,β -insaturado, Composto **C1**, com éster de dialquila de ácido fosforazídico Composto **C2** fornece o Composto **C3**. O Composto **C3** pode subsequentemente sofrer uma redistribuição Curtius para fornecer um intermediário de isocianato, Composto **C4**.



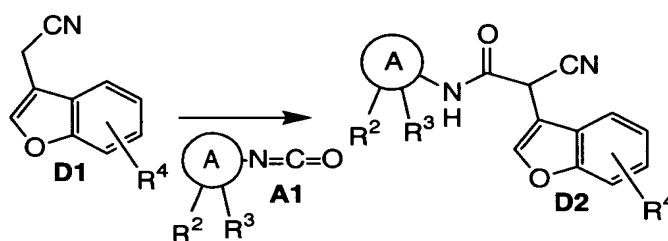
- 15 O Composto **C4** é reagido com um ânion de fosfonato ou fosfinato (utilizando o Composto **C2** de Esquema A ou Composto **B3** de Esquema B) em uma mistura de um solvente aprótico tal como THF e uma base organometálica (tal como *n*-butil-lítio) produz amidofosfonato ou amidofosfinato Composto **C5**.



O Composto **C5** pode ser desalquilado com bromotrimetilsilano, seguido por tratamento com HCl diluído para fornecer o Composto **C6**.

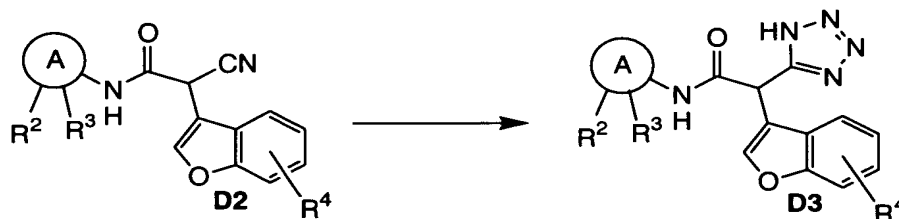
ESQUEMA D

O Esquema D também ilustra a preparação de compostos representativos da presente invenção em que Y de Fórmula (I) é um substituinte heteroarila.



- 5 O Composto D1 (onde R⁴ é hidrogênio) é conhecido e comercialmente disponível.

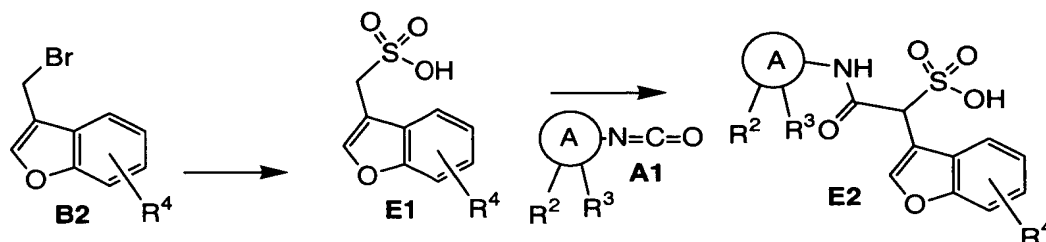
O Composto D1 pode ser dissolvido em um solvente aprótico, tratado com uma base organometálica tal como *n*-BuLi, e subsequentemente reagido com isocianato Composto A1 para fornecer o Composto D2.



- 10 O Composto D2 pode sofrer uma reação de cicloadição com a-zida de sódio para fornecer o Composto D3.

ESQUEMA E

Esquema E mostra a preparação de compostos representativos da presente invenção em que Y de Fórmula (I) é um ácido sulfônico.

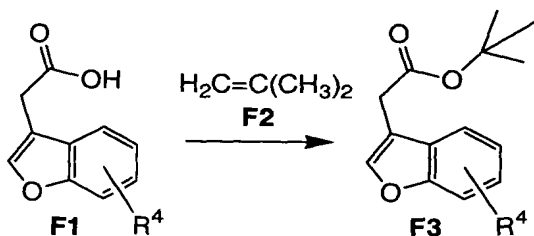


- 15 O Composto B2 pode ser tratado com sulfito de sódio para fornecer o Composto E1. O Composto E1 pode então ser tratado com uma base organometálica tal como brometo de isopropilmagnésio e reagido com

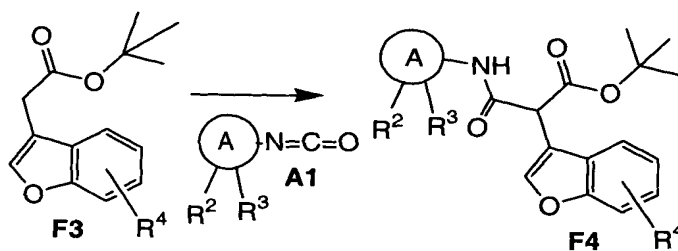
isocianato Composto **A1** para produzir o Composto **E2**.

ESQUEMA F

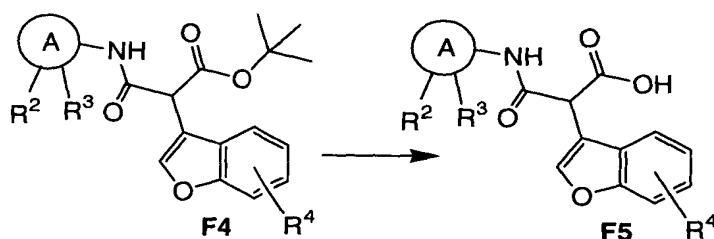
O Esquema F ilustra a preparação de compostos representativos da presente invenção em que Y de Fórmula (I) é um ácido carboxílico.



- 5 O Composto **F1** pode ser reagido com isobutileno sob condições acídicas para fornecer o éster Composto **F3**.



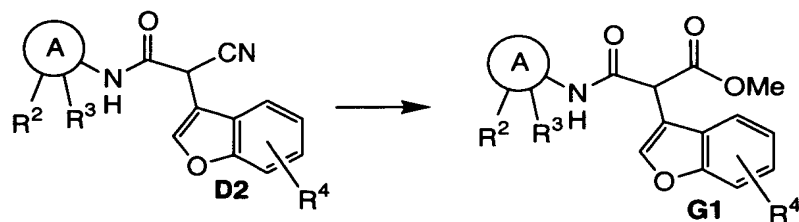
O Composto **F3** pode então ser tratado com uma base forte tal como dietilamida de lítio e também reagido com isocianato Composto **A1** para fornecer o Composto **F4**.



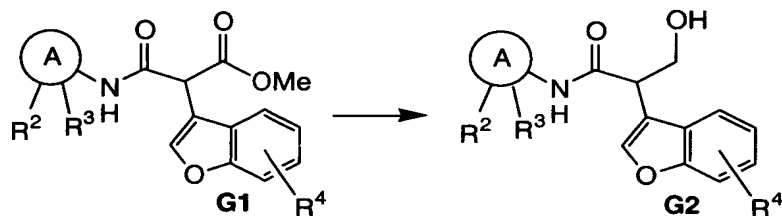
- 10 O Composto **F4** é Convertido em seu correspondente ácido carboxílico Composto **F5** por tratamento com TFA.

ESQUEMA G

Esquema G ilustra a preparação de compostos representativos da presente invenção em que Y de Fórmula (I) é hidroximetila.



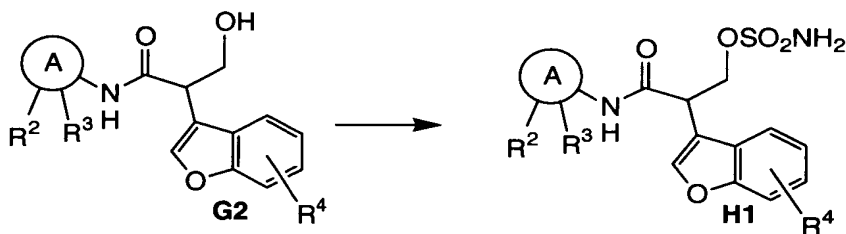
O nitrilo Composto **D2** pode ser convertido em um imidato na presença de gás de HCl, seguido por hidrólise para produzir o Composto **G1**.



O Composto **G1** pode ser reduzido para um álcool primário na presença de fonte de hidreto, tal como boroidreto de sódio, para fornecer álcool metílico Composto **G2**.

ESQUEMA H

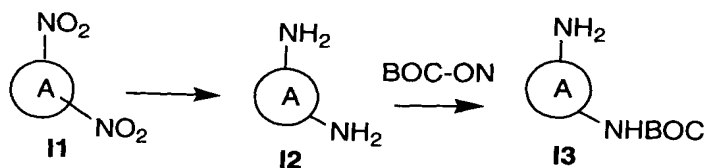
O Esquema H ilustra a preparação de compostos representativos da presente invenção em que Y de Fórmula (I) é um grupo metila de ácido sulfâmico.



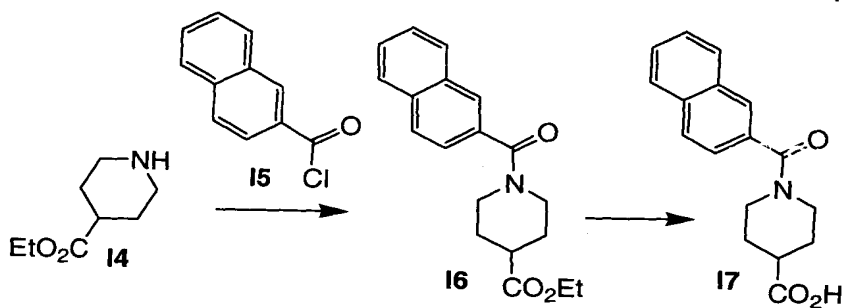
O Composto **G2** pode ser tratado com uma base tal como hidreto de sódio, seguido pela adição de cloreto de sulfamoila para produzir o Composto **H1**.

ESQUEMA I

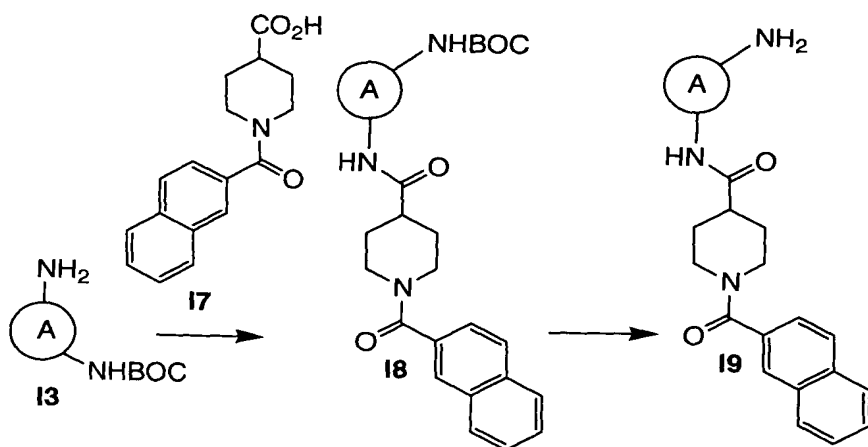
O Esquema I ilustra o método geral para a preparação de compostos representativos da presente invenção em que R^3 é um substituinte de amida no Anel A como definido pela invenção.



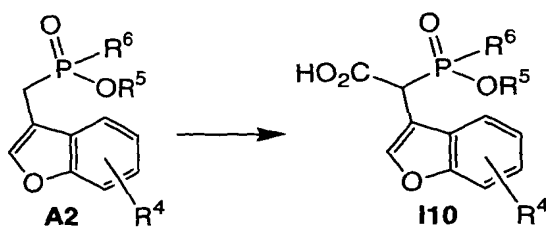
O composto dinitro-substituído **11** pode ser reduzido por hidrogenação na presença de um catalisador de paládio para fornecer o Composto **12** que então pode ser acilado com BOC-ON para fornecer o Composto **13**.



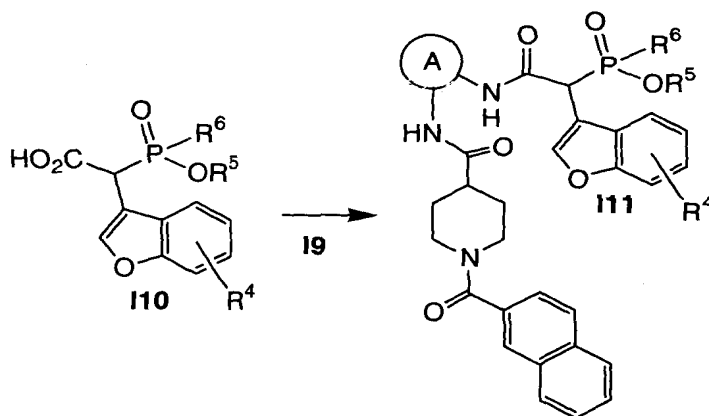
5 O Composto **14** pode ser acilado com cloreto de ácido Composto **15** para produzir o Composto **16**, seguido por saponificação do Composto **16** (utilizando um reagente tal como LiOH) para fornecer o ácido carboxílico Composto **17**.



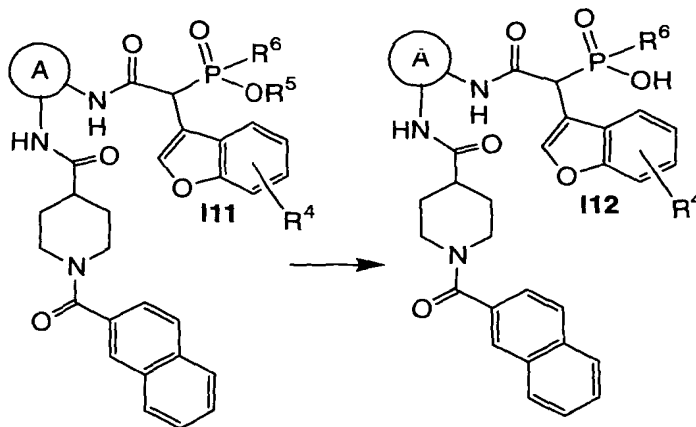
10 O composto **18** pode ser preparado acoplando o Composto **13** ao Composto **17** utilizando um agente de acoplamento apropriado, agente de ativação, e solvente. O grupo de proteção Boc de Composto **18** foi removido sob condições ácidas para fornecer a amina livre, Composto **19**.



Tratamento de Composto **A2** com uma base organometálica tal como *n*-butil lítio, seguido por reação com dióxido de carbono forneceu o éster fosfônico carboxilado, Composto **I10**.



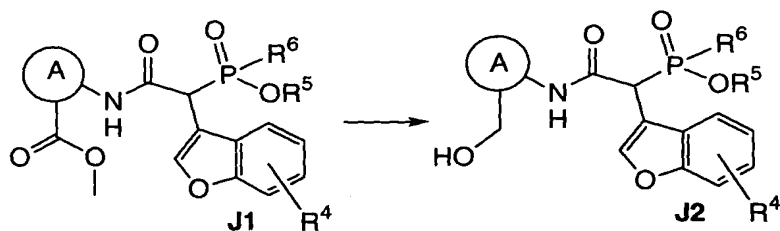
O Composto **I10** foi convertido em seu cloreto de ácido por tratamento com cloreto de tionila seguido por condensação com a amina Composto **I9** para fornecer a amida Composto **I11**.



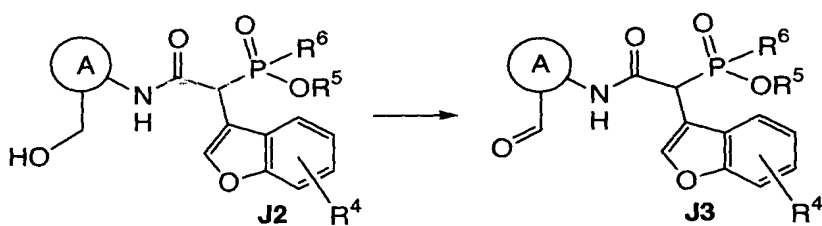
O Composto **I11** foi desalquilado utilizando bromotrimetilsilano e tratado com HCl para fornecer o Composto **I12**.

ESQUEMA J

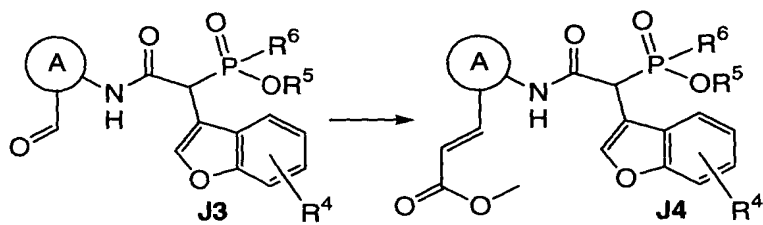
O Esquema J ilustra um método para a preparação de compostos representativos da presente invenção.



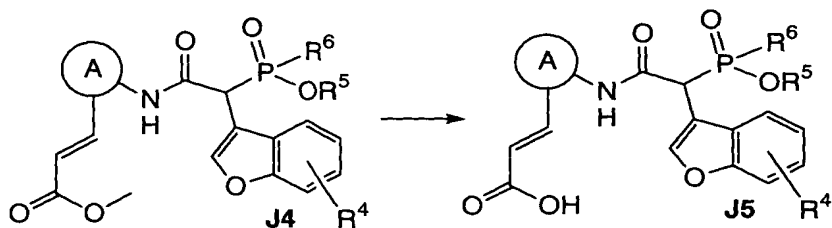
Um Composto **J1**, em que R³ é um substituinte de alcóxicarbonila, pode ser reduzido na presença de uma fonte de hidreto no correspondente álcool, Composto **J2**.



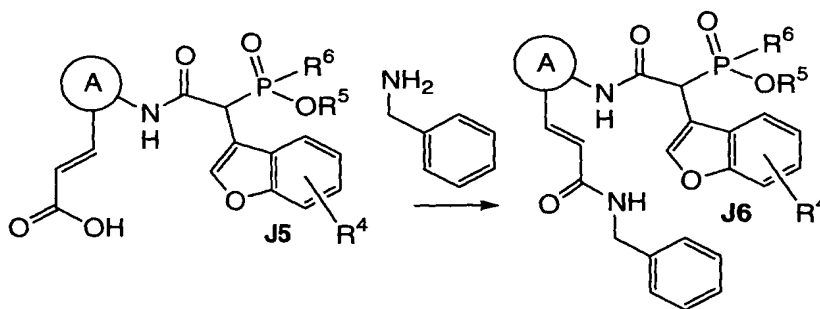
O Composto **J2** pode ser oxidado em aldeído, Composto **J3**.



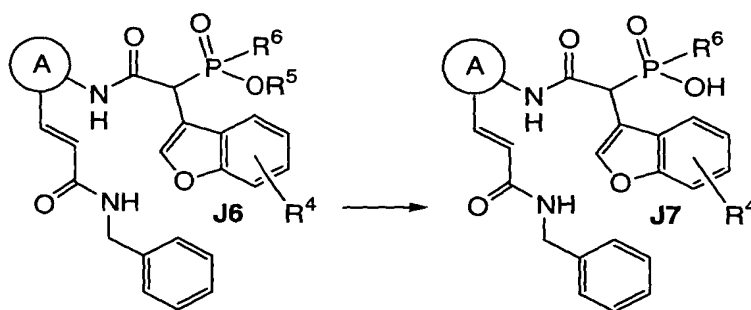
5 A reação de Composto **J3** com um reagente Wittig fornece alceno, Composto **J4**.



Saponificação de Composto **J4** fornece o ácido carboxílico, Composto **J5**.



O Composto **J5** pode ser acoplado com uma amina, tal como benzil amina, na presença de um agente de acoplamento apropriado como descrito supra, para fornecer amida Composto **J6**.



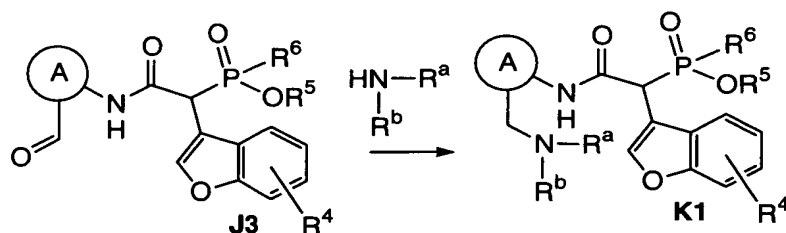
Composto **J6** pode ser desalquilado utilizando o procedimento previamente descrito no Esquema A para produzir o Composto **J7**.

Alternativamente, outros compostos da presente invenção em que R^3 é alcóxi ou $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ pode ser derivado de Composto **J2**. O grupo hidróxi de Composto **J2** pode ser alquilado utilizando reagentes e métodos conhecidos por alguém versado na técnica para fornecer compostos em que R^3 é alcóxi.

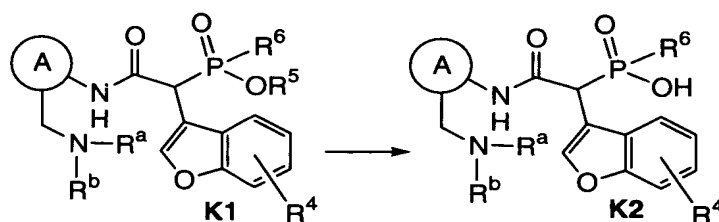
Alternativamente, o grupo hidróxi de Composto **J2** pode ser reagido com uma variedade de agentes de acilação conhecidos por alguém versado na técnica, tais como isocianatos, para chegar em compostos da presente invenção em que R^3 é um carbamato.

15 ESQUEMA K

Esquema K ilustra um método para a preparação de compostos representativos da presente invenção.



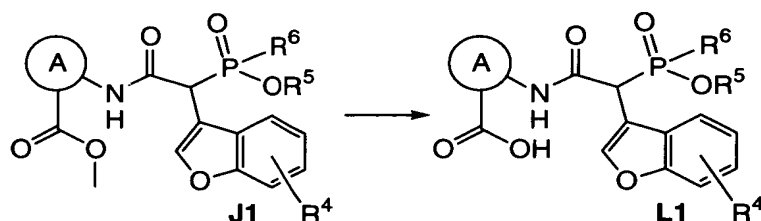
Como mostrado no Esquema K, o Composto **J3** pode ser reagido com uma variedade de aminas na presença de uma fonte de hidreto sob condições ácidas para produzir o Composto **K1**.



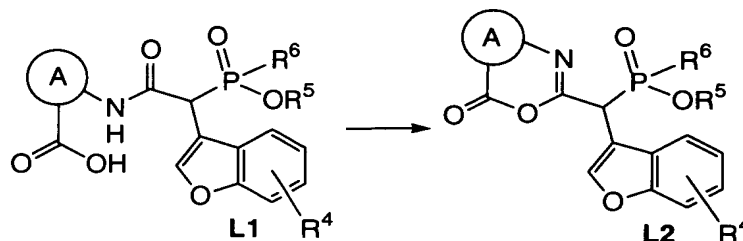
Desalquilação do Composto **K1** pelo método descrito no Esquema A fornece o Composto **K2**.

ESQUEMA L

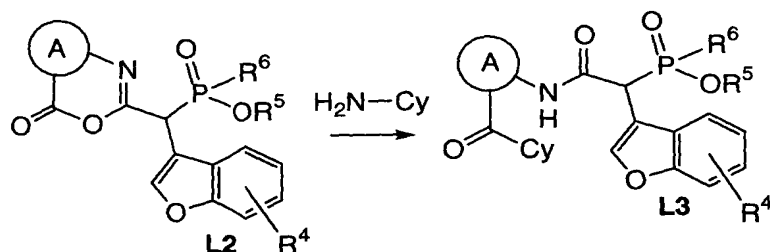
A preparação de compostos representativos da presente invenção em que R^3 é $-C(=O)Cy$, como previamente definido, e o referido CY está ligado por meio de um átomo de nitrogênio, é mostrada no Esquema L.



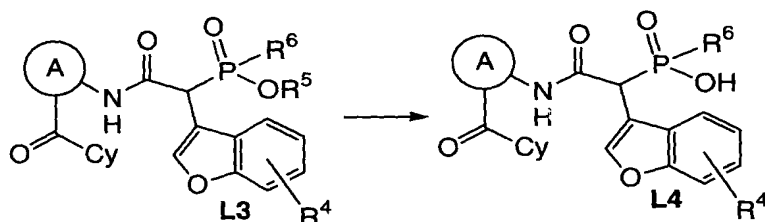
O Composto **J1** pode ser saponificado sob condições básicas para fornecer o Composto **L1** (em que o Anel A é fenila ou naftila).



O Composto **L1** pode ser tratado com cloreto de tionila para fornecer o Composto **L2**.



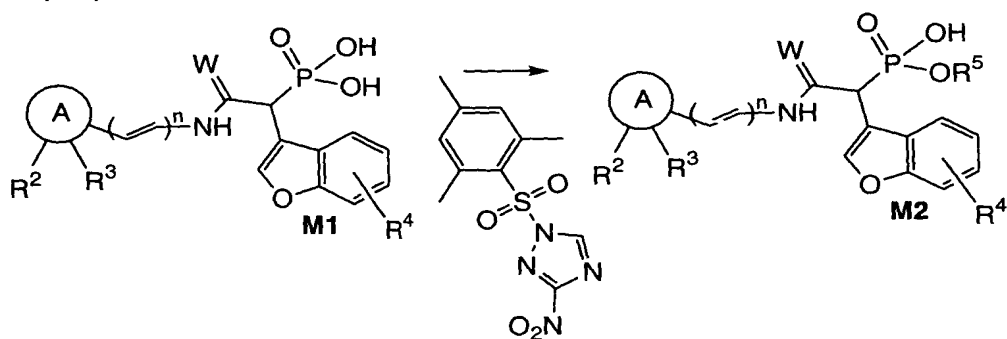
O Composto **L2** pode ser reagido com uma amina substituída (em que CY é como previamente definido) para fornecer o Composto **L3**.



Desalquilação do Composto **L3** utilizando métodos previamente descritos fornece o Composto **L4**.

5 ESQUEMA M

O Esquema M ilustra um método para a preparação de compostos representativos da presente invenção em que R^5 e R^6 são substituintes alcóxi apropriadamente substituídos como aqui definido.



A composto de Fórmula **M1** em que R^5 é hidrogênio e R^6 é hidróxi, pode ser acoplado com um álcool apropriadamente substituído na presença de MSNT (1-(mesitileno-2-sulfonil)-3-nitro-1,2,4-triazol) para fornecer um composto de Fórmula **M2** em que R^5 é uma alquila substituída e R^6 é um alcóxi substituído como aqui definido.

Alternativamente, compostos de Fórmula **M1** podem ser elaborados utilizando um agente de alquilação apropriadamente substituído para fornecer compostos da presente invenção onde qualquer um ou ambos os

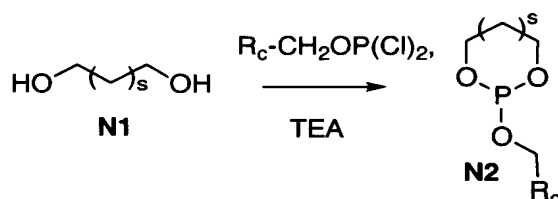
grupos hidróxi do ácido fosfônico são alquilados. Um agente de alquilação neste caso é um substituinte alquila que é opcionalmente substituído como definido para R^5 ou R^6 , e o referido substituinte alquila é substituído com um grupo de saída. Um grupo de saída é definido como um substituinte que é

5 ativado para deslocamento nucleofílico, incluindo hálitos, tosilatos, e similares.

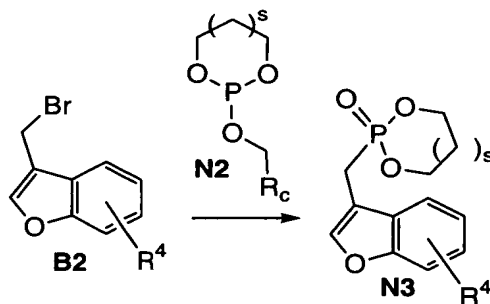
ESQUEMA N

O Esquema N ilustra a preparação de compostos representativos da presente invenção em que R^5 e R^6 (quando R^6 é alcóxi) são empregados

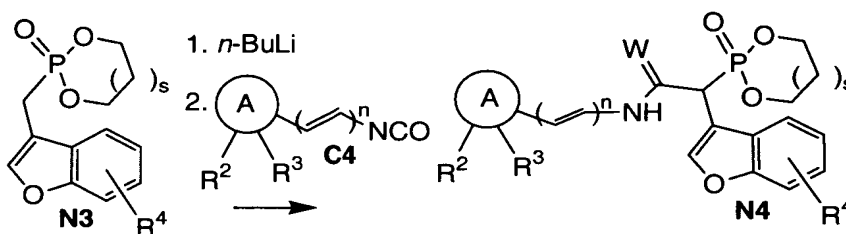
10 juntamente com os átomos aos quais eles são ambos ligados para formar um anel monocíclico.



A diol de Fórmula **N1** (em que s é 0, 1 ou 2) pode ser tratado com a diclorofosfito (em que R_c é benzil- ou alquila inferior-) para formar um fosfonato de Fórmula **N2**.



15 A composto de Fórmula **N2** pode ser condensado sob condições de refluxo com um composto de Fórmula **B2** para formar um composto de Fórmula **N3**.



A elaboração de um composto de Fórmula **N3** em um composto de Fórmula **N4** pode ser obtida utilizando os métodos descritos para o Esquema A.

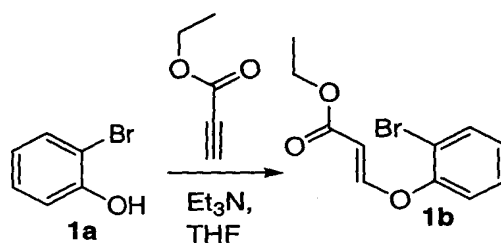
Exemplos Sintéticos Específicos

5 Os seguintes Exemplos são mencionados para ajudar no entendimento da invenção, e não se destinam e não devem ser construídos para limitar de qualquer modo a invenção mencionada nas reivindicações que seguem a seguir. Os intermediários representados podem também ser utilizados em exemplos subseqüentes para produzir compostos adicionais da presente invenção. Nenhuma tentativa foi feita de otimizar as produções ob-
10 tidas em qualquer das reações. Alguém versado na técnica saberia como aumentar tais produções por meio de variações de rotina em tempos de reação, temperaturas, solventes e/ou reagentes.

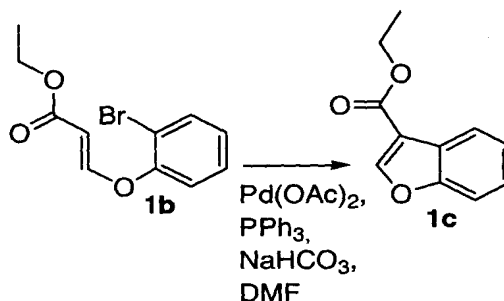
Todos os produtos químicos foram obtidos de fornecedores co-
15 merciais e utilizados sem outra purificação. Espectros de ^1H e ^{13}C NMR foram registrados em um espectrômetro Bruker AC[®] 300B (300 MHz próton) ou um Bruker[®] AM-400 (400 MHz próton) com Me_4Si como um padrão interno (s = singleto, d = dubleto, m= multiplete, t = tripleto, br = amplo). ES-MS foi registrada em um espectrômetro de massa Micromass[®] mass spectrome-
20 ter ou em um espectrômetro de massa de HPLC Agilent[®]. TLC foi realizada com placas de sílica gel Whatman[®] 250- μm . TLC Preparativa foi realizada com placas GF de sílica gel tampadas Analtech[®]. Separações por HPLC Preparativa foram realizadas em uma HPLC Gilson[®] HPLC utilizando uma coluna C18 Phenomenex[®] Kromasil 100A (25 cm x 50 mm, ou 10 cm x 21,2
25 mm) utilizando gradientes de CH_3CN / água / 0,2% TFA; separações de H-PLC Analítica foram realizadas em uma coluna Supelco[®] ABZ+Plus (5 cm x 2,1 mm) ou uma coluna YMC[®] J'Sphere H80 S4 (5 cm x 2 mm) com detecção a 220 nm e 254 nm em um detector de UV Hewlett Packard[®] 1100. O gradiente utilizado foi de 10% a 90% CH_3CN /água/0,1% TFA em 6 minutos.
30 Os dados de pureza percentual reportados são baseados nos dados de 220 nm. Microanálise foi realizada por Robertson Microlit Laboratories, Inc.

EXEMPLO 1

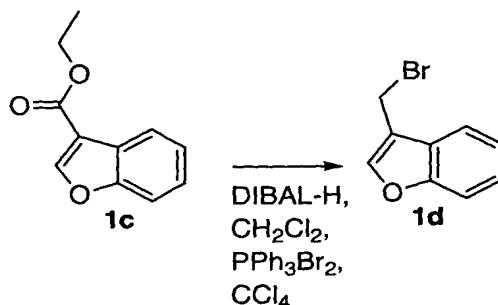
Ácido [benzofuran-3-il-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-fosfônico
(Comp. 1) Composto **1d** foi preparado de acordo com um procedimento descrito em *J. Med. Chem.*, **1997**, 40 (17) 2706-2725, como segue:



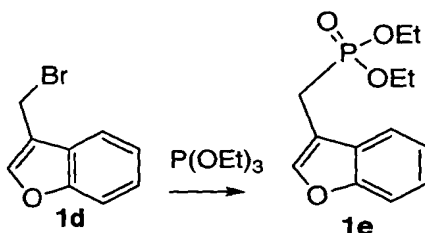
- 5 O Composto **1a** foi reagido com propiolato de etila na presença de TEA e THF em temperatura ambiente para fornecer o Composto **1b**.



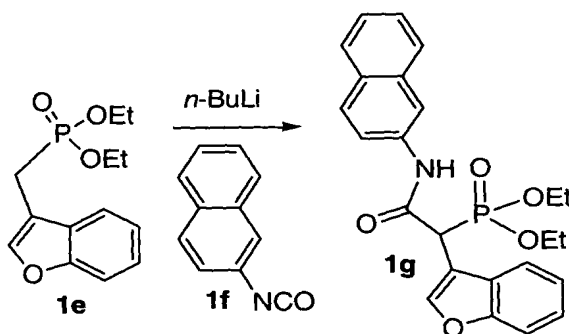
Composto **1b** foi reagido na presença de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ e PPh_3 e a base NaHCO_3 em DMF a 110°C durante 16 horas para fornecer o Composto **1c**.



- 10 O Composto **1c** foi reagido com uma solução de DIBAL-H em CH_2Cl_2 a -78°C e deixado aquecer para a RT para fornecer um intermediário que não foi isolado. O intermediário foi reagido na presença de PPh_3Br_2 e CCl_4 a -0°C para fornecer o Composto **1d**.

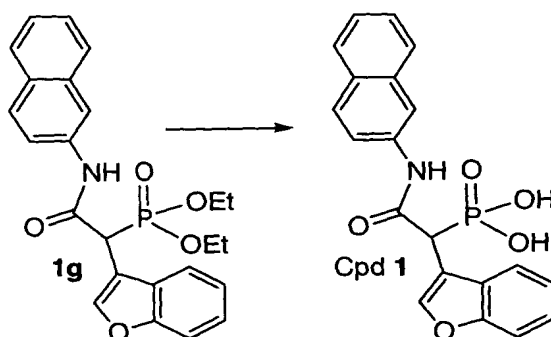


A uma solução de Composto **1d** (0,29 g; 1,36 mmol) em 10 mL de tolueno seco foi adicionado trietilfosfito (1,35 mL; 7,8 mmol) e a solução foi aquecida ao refluxo durante um total de 23 horas. A reação foi concentrada sob vácuo elevado (<0,5 mTorr) a 90°C. O produto cru foi purificado por
 5 coluna *flash* (Gradiente de EtOAc/heptano) para produzir 0,30 g de Composto **1e** como um óleo viscoso claro (HPLC: 100% 3,09 minutos; MS (ES): $MH^+ = 269$).



A uma solução de *n*-butil lítio (1,49 mmol) em 7 mL de THF seco sob Ar a -78°C foi adicionado uma solução de Composto **1e** (0,30 g; 1,10
 10 mmol) em 7 mL de THF seco em gotas. A solução amarela foi agitada a -78°C durante 45 minutos, e uma mistura de isocianato de 2-naptila, Composto **1f** (0,20 g; 1,21 mmol) em 7 mL de THF seco foi adicionado em gotas. A reação foi deixada aquecer lentamente em um banho de gelo seco/acetona durante 2 horas antes de ser saciada com NH_4Cl aquoso saturado (2 mL). A
 15 mistura foi aquecida para rt, e água foi adicionada até duas camadas claras aparecerem. As camadas foram separadas, e a porção aquosa foi extraída três vezes com 5 mL de EtOAc. Os orgânicos combinados foram lavados uma vez com 10 mL de salmoura e secados sobre Na_2SO_4 . A mistura foi filtrada, os orgânicos foram concentrados sob pressão reduzida, e o produto
 20 cru foi triturado com MeCN para produzir o Composto **1g** (0,29 g) como um sólido branco. HPLC: 100% 3,93 minutos de tempo de retenção; MS (ES):

$MH^+ = 438$.



- A uma solução de Composto **1g** (0,29 g; 0,65 mmol) em 5 mL de piridina seca foi adicionado TMS-Br (0,69 mL; 5,24 mmol) em três porções, 15 minutos de distância. Após 90 minutos de tempo de reação total, a mistura reacional foi concentrada, e MeOH e 1N HCl foram adicionados para fornecer uma solução clara. A solução foi concentrada, e o resíduo agitado durante 1 hora em 1N de HCl. O sólido foi coletado e secado em um funil filtrante sob N_2 , em seguida ressuspensão em MeCN, agitado durante 45 minutos, em seguida coletado. Uma segunda colheita foi isolada do filtrado da mesma maneira, e o produto combinado foi suspenso em um pequeno volume de MeOH e trometamina (1 equivalente; 63 mg) foi adicionado para produzir uma solução clara. A solução foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida, e o sal cru foi recristalizado de MeCN contendo uma pequena quantidade de EtOAc para produzir o Composto **1** como um pó branco. H-PLC: 3,75 minutos de tempo de retenção; MS (ES) $MH^+ = 382$; 1H NMR (DMSO- d_6) δ 4,30 (d, 1H, $J = 21,8$ Hz), 7,12 - 7,16 (m, 1H), 7,21 - 7,26 (m, 1H), 7,32 - 7,45 (m, 2H), 7,49 - 7,58 (m, 2H), 7,72 - 7,80 (m, 2H), 7,98 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 8,26 (d, 1H, $J = 1,1$ Hz), 11,44 (s, 1H).
- Utilizando o procedimento de Exemplo 1 e materiais de partida apropriados, reagentes e condições conhecidos por aqueles versados na técnica, outros compostos ou um enantiômero, diastereômero, polimorfo ou sal farmacêuticamente aceitável destes, que são representativos da presente invenção, podem ser preparados:

Comp.	Nome
2	ácido [(5-metil-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-fosfônico
3	ácido [(5-metóxi-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-fosfônico
4	ácido [(6-metóxi-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-fosfônico
5	ácido [(5,7-dibromo-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-fosfônico
6	ácido [(5,7-dibromo-6-metil-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-fosfônico
7	ácido [(5,7-dibromo-6-metóxi-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-fosfônico
8	ácido [(5-cloro-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-fosfônico
9	ácido [(4-hidróxi-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-fosfônico
10	ácido [(5-bromo-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-fosfônico
11	ácido [(7-metóxi-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-fosfônico
12	ácido [(5-hidróxi-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-fosfônico
13	ácido [benzofuran-3-il-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-metil-fosfínico
14	ácido metil-[(5-metil-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-fosfínico
15	ácido [(5-metóxi-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-metil-fosfínico
16	ácido [(6-metóxi-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-metil-fosfínico

Comp.	Nome
17	ácido [(5,7-dibromo-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-metil-fosfínico
18	ácido [(5,7-dibromo-6-metil-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-metil-fosfínico
19	ácido [(5,7-dibromo-6-metóxi-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-metil-fosfínico
20	ácido [(5-cloro-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-metil-fosfínico
21	ácido [(4-hidróxi-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-metil-fosfínico
22	ácido [(5-bromo-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-metil-fosfínico
23	ácido [(7-metóxi-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-metil-fosfínico
24	ácido [(5-hidróxi-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-metil-fosfínico

Exemplos Experimentais Biológicos

A utilidade dos compostos da presente invenção como um inibidor de serina protease e, particularmente, como um inibidor de quimase útil para o tratamento de distúrbios inflamatórios ou mediados por serina protease pode ser determinada de acordo com os procedimentos descritos aqui.

EXEMPLO 1

Ensaio de Hidrólise Catalisada por Enzima

Taxas de hidrólise catalisada por enzima foram medidas espectrofotometricamente utilizando quimase de pele humana (Cortex Biochem), um substrato cromogênico (Suc-Ala-Ala-Pro-Phe-pNa) (Bachem) em tampão aquoso (450 mM de Tris, 1800 mM de NaCl, pH 8,0), e uma leitora de microplaca (Molecular Devices). Experimentos de IC_{50} foram conduzidos fixando as concentrações de enzima e substrato (10 nM de enzima, 0,7 mM de substrato) e variando a concentração de inibidor. Mudanças em absor-

vência a 405 nM foram monitoradas utilizando o programa de *software* Softmax (Molecular Devices), em adição da enzima, com e sem o inibidor presente a 37°C durante 30 minutos. Inibição percentual foi calculada comparando-se as inclinações de reação inicial das amostras sem inibidor às aquelas com inibidor.

5

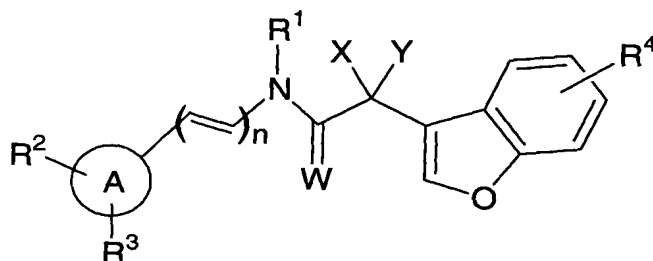
O valor de IC_{50} ($2,54 \pm 0,56 \mu M$; $N = 4$) para o Composto 1 como um inibidor de quimase foi determinado utilizando um modelo de logísticos de ajuste de parâmetro quatro.

10

Ao mesmo tempo que a especificação anterior ensina os princípios da presente invenção, com exemplos fornecidos para o propósito de ilustração, será entendido que a prática da invenção abrange todas as variações, adaptações e/ou modificações usuais que se incluem no escopo das seguintes reivindicações e seus equivalentes.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de Fórmula (I)



em que

R^1 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e C_{1-4} alquila;

- 5 Anel A é selecionado do grupo que consiste em arila, heteroarila, heterociclicla benzo fundida, cicloalquila e cicloalquila benzo fundida;

R^2 é um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} alcóxi, $-OCH_2-C_{2-6}$ alquenila, C_{1-6} alquiltio, $-OCF_3$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6})$ alquila,
10 $-N(C_{1-6})$ dialquila, arila, heteroarila, arilóxi, heteroarilóxi, halogênio, hidróxi e nitro,

em que, R^2 é opcionalmente oxo quando o Anel A é heteroarila ou heterociclicla benzo fundida,

- em que qualquer substituinte contendo arila de R^2 é opcionalmente substituído com um substituinte independentemente selecionado do grupo que consiste em C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{1-6} alquiltio, $-NH_2$,
15 $-NH(C_{1-6})$ alquila, $-N(C_{1-6})$ dialquila, arila, heteroarila, arilóxi, heteroarilóxi, halogênio, hidróxi e nitro, e

- em que quaisquer dos anteriores C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{1-6} alcóxi contendo substituintes de R^2 são opcionalmente substituídos com um substituinte independentemente selecionado do grupo que consiste em $-NR^{11}R^{12}$, arila, heteroarila, um, dois ou três átomos de halogênio e hidróxi;

R^{11} e R^{12} são independentemente hidrogênio; C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com hidróxi, arila, $-C(=O)C_{1-4}$ alcóxi, ou $-NR^{15}R^{16}$; ou arila;

- 25 R^{15} e R^{16} são substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, C_{1-6} alquila e arila; opcionalmente, R^{15} e R^{16} são cada qual empregados juntamente com os átomos aos quais eles são ligados

para formar um anel de cinco a sete membros;

R^3 é um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} alquiltio, $-OCF_3$, $-OCH_2(C_{2-6})$ alquenila, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6})$ alquila, $-N(C_{1-6})$ dialquila, $-NHC(=O)Cy$, $-N(C_{1-6}alquil)C(=O)Cy$, $-(NC(=O))_2NH_2$, $-C(=O)C_{1-4}alcóxi$, $-C(=O)NR^{17}R^{18}$, $-C(=O)NH$ cicloalquila, $-C(=O)N(C_{1-6}alquil)$ cicloalquila, $-C(=O)NHCy$, $-C(=O)N(C_{1-6}alquil)Cy$, $-C(=O)Cy$, $-OC(=O)C_{1-6}alquila$, $-OC(=O)NR^{19}R^{20}$, $-C(=O)O$ arila, $-C(=O)O$ heteroarila, $-CO_2H$, ureído, halogênio, hidróxi, nitro, ciano, arila, heteroarila, heteroarilóxi e arilóxi,

em que quaisquer dos anteriores C_{1-6} alquila ou C_{1-6} alcóxi contendo substituintes de R^3 são opcionalmente substituídos com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em $-NR^{21}R^{22}$, $-NH$ (cicloalquil), $-N(C_{1-6}alquil)$ (cicloalquil), $-NHCy$, $-N(C_{1-6}alquil)Cy$, $-NHC(O)-C_{1-6}alquil-C_{1-6}alcóxi$, arila, heteroarila, hidróxi, halogênio, $-C(=O)NR^{23}R^{24}$, $-OC(=O)NR^{25}R^{26}$, $-C(=O)C_{1-4}alcóxi$, e $-C(=O)Cy$;

em que quaisquer dos anteriores C_{2-6} alquenila e C_{2-6} alquinila contendo substituintes de R^3 são opcionalmente substituídos com arila ou $-C(=O)NR^{27}R^{28}$, e

em que a arila, heteroarila e cicloalquila substituintes de R^3 são opcionalmente substituídos com um, dois ou até três substituintes independentemente selecionados de R^{14} ;

R^{14} é independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{1-6} alquiltio, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6})$ alquila, $-N(C_{1-6})$ dialquila, arila, heteroarila, arilóxi, heteroarilóxi, halogênio, hidróxi, ou nitro;

em que cada dos $C_{1-6}alquil$ - ou $C_{1-6}alcóxi$ -contendo substituintes de R^{14} é opcionalmente substituído em um átomo de carbono terminal com um substituinte selecionado de $-NR^{29}R^{30}$, arila, heteroarila, um, dois ou três átomos de halogênio, ou hidróxi;

R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} e R^{26} são substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, C_{1-6} alquila, e arila,

em que C₁₋₆alquila e arila são cada qual opcionalmente substituída com hidróxi, arila, arilóxi, -C(=O)-arila, -C(=O)C₁₋₄alcóxi, NH₂, -NH(C₁₋₆alquil), ou -N(C₁₋₆)dialquila; opcionalmente, R¹⁷ e R¹⁸, R¹⁹ e R²⁰, R²¹ e R²², R²³ e R²⁴, ou R²⁵ e R²⁶ são cada qual empregados juntamente com os átomos aos quais

5 eles são ligados para formar um anel de cinco a sete membros;

R²⁷ e R²⁸ são independentemente hidrogênio; C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída com hidróxi, arila, -C(=O)C₁₋₄alcóxi, NH₂, -NH(C₁₋₆alquil), ou -N(C₁₋₆)dialquila; ou arila; opcionalmente, R²⁷ e R²⁸ são cada qual empregados juntamente com os átomos aos quais eles são ligados para formar um

10 anel de cinco a sete membros;

R²⁹ e R³⁰ são independentemente hidrogênio, C₁₋₆alquila ou arila, em que C₁₋₆alquila é opcionalmente substituída com hidróxi, arila, -C(=O)C₁₋₄alcóxi, NH₂, -NH(C₁₋₆alquil), ou -N(C₁₋₆)dialquila, e, opcionalmente, R²⁹ e R³⁰ são cada qual empregados juntamente com os átomos aos quais eles são liga-

15 dos para formar um anel de cinco a sete membros;

Cy é uma heterociclila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado do grupo que consiste em oxo, C₁₋₆alquila, -C₁₋₆alquilC(=O)C₁₋₆alquila, -C₁₋₆alquilC(=O)C₁₋₆alcóxi, -C₁₋₆alquil-arila, -C₁₋₆alquilC(=O)arila, -C(=O)(C₁₋₆)alquila, -C(=O)(C₁₋₆)alcóxi, -C(=O)arila,

20 -SO₂arila, arila, heteroarila, e heterociclila,

em que a porção arila de qualquer substituinte contendo arila de Cy é opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcóxi, C₁₋₆alquiltio, halogênio, hidróxi, NH₂, -NH(C₁₋₆alquil), e -N(C₁₋₆)dialquila, e

25 em que heterociclila é opcionalmente substituída com arila, um, dois ou três átomos de halogênio, ou um, dois ou três substituintes oxo; e heterociclila é opcionalmente espiro fundida ao referido Cy;

n é 0 ou 1;

W é O ou S;

30 X é hidrogênio ou C₁₋₃alquila;

Y é independentemente selecionado do grupo que consiste em C₁₋₆alquila substituída com -OSO₂NH₂ ou hidróxi; SO₃H, CO₂H, heteroarila,

-OC(=O)NH₂, e P(=O)OR⁵R⁶; contanto que quando Y for CO₂H, Anel A deve ser um sistema de anel bicíclico;

R⁵ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio; C₁₋₆alquila e arila, em que C₁₋₆alquila é opcionalmente substituída com NH₂, -NH(C₁₋₆)alquila, 5 -N(C₁₋₆)dialquila, 1,3-dioxolan-2-ila, C₁₋₆alquilcarbonilóxi-, C₁₋₆alcoxicarbonilóxi-, C₁₋₆alquilcarboniltio-, (C₁₋₆)alquilaminocarbonil-, di(C₁₋₆)alquilaminocarbonil-, um, dois ou três átomos de halogênio, ou hidróxi, e

em que arila é opcionalmente substituída com C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcóxi, 10 C₁₋₆alquiltio, C₂₋₆alquenila, -NH₂, -NH(C₁₋₆)alquila, -N(C₁₋₆)dialquila, arila, heteroarila, arilóxi, heteroarilóxi, halogênio, hidróxi, ou nitro, e, opcionalmente, quando R⁶ é C₁₋₈alcóxi, R⁵ e R⁶ podem cada qual ser empregados juntamente com os átomos aos quais eles estão ligados para formar um anel monocíclico de 5 a 8 membros;

15 R⁶ é selecionado do grupo que consiste em C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi, C₂₋₈alquenila, heteroarila, arila, e hidróxi,

em que C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi, e C₂₋₈alquenila são opcionalmente substituídos com um substituinte selecionado do grupo que consiste em C₁₋₆alcóxi, arila, heterociclila, heteroarila, NH₂, -NH(C₁₋₆)alquila, -N(C₁₋₆)dialquila, 20 C₁₋₆alquilcarbonilóxi-, C₁₋₆alquilcarboniltio-, C₁₋₆alcoxicarbonilóxi-, (C₁₋₆)alquilaminocarbonil-, di(C₁₋₆)alquilaminocarbonil-, um, dois ou três átomos de halogênio e hidróxi,

em que quando R⁶ é C₁₋₈alquila, a referida C₁₋₈alquila é opcionalmente substituída com halogênio selecionado de até três átomos de cloro ou até sete 25 átomos de flúor, e

em que os substituintes heteroarila e arila de R⁶ são opcionalmente substituídos com um substituinte independentemente selecionado do grupo que consiste em C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcóxi, C₂₋₆alquenila, C₁₋₆alquiltio, -NH₂, -NH(C₁₋₆)alquila, -N(C₁₋₆)dialquila, arila, heteroarila, arilóxi, heteroarilóxi, ha- 30 logênio, hidróxi e nitro;

R⁴ é um, dois ou três substituintes selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, C₁₋₆alquila, C₂₋₆alquenila, C₁₋₆alcóxi, C₁₋₆alquiltio, aril(C₁₋₆)alquila,

aril(C₂₋₆)alquenila, halogênio, hidróxi, -C(=O)Cy, -C(=O)NR³¹R³², arila, -CO₂H, oxo e ciano,

em que C₁₋₆alquila, C₂₋₆alquenila e C₁₋₆alcóxi são cada qual opcionalmente substituído com -NR³³R³⁴, arila, heteroarila, cicloalquila, um, dois ou três

5 átomos de halogênio, ou hidróxi, e

em que arila e heteroarila são cada qual opcionalmente substituídas com um substituinte independentemente selecionado do grupo que consiste em C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcóxi, C₂₋₆alquenila, C₁₋₆alquiltio, -NH₂, -NH(C₁₋₆)alquila, -N(C₁₋₆)dialquila, arila, heteroarila, arilóxi, heteroarilóxi, um, dois ou três áto-

10 mos de halogênio, hidróxi e nitro;

R³¹, R³², R³³ e R³⁴ são substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, C₁₋₆alquila e arila,

em que C₁₋₆alquila é opcionalmente substituída com hidróxi, arila, -C(=O)C₁₋₄alcóxi, NH₂, -NH(C₁₋₆alquil), ou -N(C₁₋₆)dialquila,

15 and, opcionalmente, R³¹ e R³² ou R³³ e R³⁴ são cada qual empregados juntamente com os átomos aos quais eles são ligados para formar um anel de cinco a sete membros;

e enantiômeros, diastereômeros, polimorfos ou sais farmacêuticamente aceitáveis destes.

20 2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que o Anel A é naftila e n é 0.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R¹, R², R³ e X são cada qual hidrogênio e W é O.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que Y é inde-
25 pendentemente SO₃H ou P(=O)OR⁵R⁶.

5. Composto de acordo com a reivindicação 4, em que Y é P(=O)OR⁵R⁶.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R⁵ é hidrogênio ou C₁₋₆alquila.

30 7. Composto de acordo com a reivindicação 6, em que R⁵ é hidrogênio ou metila.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R⁶ é se-

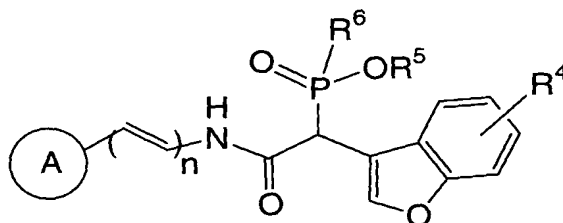
lecionado do grupo que consiste em C₁₋₆alquila e hidróxi.

9. Composto de acordo com a reivindicação 8, em que R⁶ é selecionado do grupo que consiste em metila e hidróxi.

10. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R⁴ é um, dois ou três substituintes selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcóxi, halogênio e hidróxi.

11. Composto de acordo com a reivindicação 10, em que R⁴ é um ou dois ou três substituintes selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, cloro, bromo, hidróxi, metila e metóxi.

12. Composto de Fórmula (Ia):



em que

Anel A é arila;

n é 0 ou 1;

R⁵ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e C₁₋₆alquila;

15 R⁶ é selecionado do grupo que consiste em C₁₋₈alquila e hidróxi;

R⁴ é um, dois ou três substituintes selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcóxi, halogênio e hidróxi;

e enantiômeros, diastereômeros, polimorfos ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes.

20 13. Composto de acordo com a reivindicação 12, em que o Anel A é naftila e n é 0.

14. Composto de acordo com a reivindicação 12, em que R⁵ é hidrogênio ou metila.

25 15. Composto de acordo com a reivindicação 12, em que R⁶ é selecionado do grupo que consiste em metila e hidróxi.

16. Composto de acordo com a reivindicação 12, em que R⁴ é um ou dois ou três substituintes selecionados do grupo que consiste em hi-

drogênio, cloro, bromo, hidróxi, metila e metóxi.

17. Composto ou um enantiômero, diastereômero, polimorfo ou sal farmacêuticamente aceitável destes selecionados do grupo consistindo em:

ácido [benzofuran-3-il-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-fosfônico,

ácido [(5-metil-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-fosfônico,

ácido [(5-metóxi-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-fosfônico,

ácido [(6-metóxi-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-fosfônico,

ácido [(5,7-dibromo-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-fosfônico,

ácido [(5,7-dibromo-6-metil-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-fosfônico,

ácido [(5,7-dibromo-6-metóxi-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-fosfônico,

ácido [(5-cloro-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-fosfônico,

ácido [(4-hidróxi-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-fosfônico,

ácido [(5-bromo-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-fosfônico,

ácido [(7-metóxi-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-fosfônico,

ácido [(5-hidróxi-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-fosfônico,

ácido [benzofuran-3-il-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-metil-fosfínico,

ácido metil-[(5-metil-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-fosfínico,

ácido [(5-metóxi-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-metil-fosfínico,

ácido [(6-metóxi-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-metil-fosfínico,

ácido [(5,7-dibromo-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-metil-fosfínico,

ácido [(5,7-dibromo-6-metil-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-metil-fosfínico,

ácido [(5,7-dibromo-6-metóxi-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-metil-fosfínico,

ácido [(5-cloro-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-metil-fosfínico,

ácido [(4-hidróxi-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-metil-fosfínico,

ácido [(5-bromo-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-metil-fosfínico,

ácido [(7-metóxi-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-metil-fosfínico, e

ácido [(5-hidróxi-benzofuran-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-metil-fosfínico.

18. Composição compreendendo composto de acordo com a reivindicação 1 e um veículo farmaceuticamente aceitável.

19. Composição compreendendo composto de acordo com a reivindicação 12 e um veículo farmaceuticamente aceitável.

5 20. Uso de composto de acordo com a reivindicação 1, para a fabricação de um medicamento para tratar distúrbios inflamatórios ou mediados por quimase.

10 21. Utilização de acordo com a reivindicação 20, em que o distúrbio é selecionado do grupo que consiste em rinite alérgica, rinite viral, asma, doenças pulmonares obstrutivas crônicas, bronquite, enfizema pulmonar, psoríase, artrite, dano de reperfusão, isquemia, hipertensão, infarto do miocárdio por hipercardia, dano de insuficiência cardíaca associado com infarto do miocárdio e hipertrofia cardíaca, arteriosclerose, sarcoidose, estenose ou restenose vascular, fibrose pulmonar, fibrose renal, fibrose hepática,

formação de adesão pós cirurgia, esclerose sistêmica, cicatrizes de quelóide, artrite reumatóide, penfigóide bolhoso e aterosclerose.

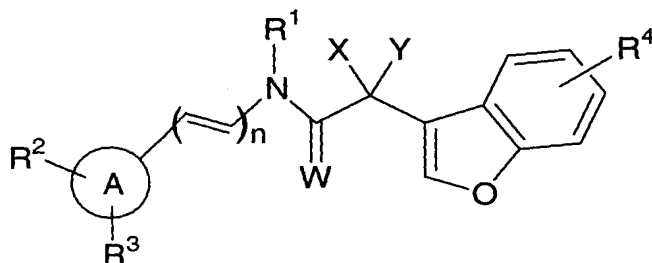
5 22. Utilização de acordo com a reivindicação 21, em que o distúrbio é selecionado do grupo que consiste em rinite alérgica, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, bronquite, enfizema pulmonar, lesão de pulmão aguda, dano de insuficiência cardíaca associado com infarto do miocárdio e hipertrofia cardíaca.

10 23. Utilização de acordo com a reivindicação 22, em que o distúrbio é selecionado do grupo que consiste em rinite alérgica, asma e dano de insuficiência cardíaca associado com infarto do miocárdio e hipertrofia cardíaca.

RESUMO

Patente de Invenção para: "INIBIDORES DE QUIMASE".

A presente invenção refere-se a um composto de Fórmula (I):



ou um enantiômero, diastereômero, polimorfo ou sal farmacologicamente aceitável destes e métodos para preparar os referidos compostos e composições, intermediários e derivados destes, e métodos para tratar distúrbios inflamatórios ou mediados por serina protease.