



República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112017004035-2 B1

(22) Data do Depósito: 17/09/2015

(45) Data de Concessão: 14/11/2023

(54) Título: INIBIDORES MACROCÍCLICOS DE RIP2 QUINASE E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

(51) Int.Cl.: C07D 498/22; A61K 31/529; A61P 29/00.

(30) Prioridade Unionista: 17/09/2014 EP 14185130.3.

(73) Titular(es): ONCODESIGN PRECISION MEDICINE (OPM).

(72) Inventor(es): JAN HOFLACK; PETRA BLOM; PASCAL BENDERITTER.

(86) Pedido PCT: PCT EP2015071347 de 17/09/2015

(87) Publicação PCT: WO 2016/042087 de 24/03/2016

(85) Data do Início da Fase Nacional: 24/02/2017

(57) Resumo: INIBIDORES MACROCÍCLICOS DE RIP2 QUINASE. A presente invenção refere-se a compostos macrocíclicos e composições contendo os referidos compostos que atuam como inibidores de quinases, especialmente como inibidores de RIP2 e/ou seus mutantes, para uso no diagnóstico, na prevenção e/ou no tratamento de doenças associadas à RIP2-quinase. Além disso, a presente invenção provê métodos para utilizar os referidos compostos, por exemplo, como medicamento ou agente diagnóstico.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"INIBIDORES MACROCÍCLICOS DE RIP2 QUINASE E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS"**.

Campo da invenção

[0001] A presente invenção refere-se a compostos macrocíclicos e composições contendo os referidos compostos que atuam como inibidores de quinases, especialmente como inibidores de RIP2, e/ou mutantes destes, para uso no diagnóstico, na prevenção e/ou no tratamento de doenças associadas à RIP2-quinase. Além disso, a presente invenção provê métodos para utilizar os referidos compostos, por exemplo, como medicamento ou agente diagnóstico.

Antecedentes da invenção

[0002] As proteínas quinases constituem uma grande família de enzimas estruturalmente relacionadas que são responsáveis pelo controle de uma ampla variedade de processos de transdução de sinais na célula. Essas proteínas mostraram ser reguladores fundamentais na maioria das funções celulares incluindo proliferação, metabolismo celular, sobrevivência celular, apoptose, reparo de danos ao DNA, motilidade celular. A sinalização descontrolada que se deve ao controle defeituoso da fosforilação de proteínas foi implicada em uma série de doenças, incluindo, por exemplo, câncer, inflamação, alergias, doenças imunes, transtornos do sistema nervoso central (SNC), angiogênese.

[0003] Entre as famílias de proteínas quinases, um exemplo especial constitui as serina/treonina quinases de interação com receptores, incluindo RIP2. RIP2 (*Receptor-Interacting Protein 2*) é referida também como *Card-Containing Ice-Associated Kinase* (CARDIAK), CARD3 (*C-terminal CAspase-Recruitment Domain 3*), *Receptor-Interacting Protein Kinase 2* (RIPK2) ou *Rip-Like Interacting Clarp Kinase* (RICK). A RIP2 quinase é composta por um domínio quinase N-

terminal e um domínio de recrutamento de caspase C-terminal (CARD) ligados via uma região intermediária (IM) (*Curr. Med. Chem.* (2005) 4, 35-42)). O domínio CARD da RIP2 quinase medeia a interação com outras proteínas contendo CARD, como as proteínas com domínio de oligomerização de nucleotídeos (*Nucleotide Oligomerization Domain Proteins*), NOD1 e NOD2 (*J. Biol. Chem.* (2000) 275, 27823-27831 e *EMBO reports* (2001) 2, 736-742). NOD1 e NOD2 são receptores citoplasmáticos que são ativados por motivos peptidoglicanos específicos de bactérias e desempenham uma função fundamental na vigilância imune inata. Quando da exposição bacteriana intracelular, NOD1 ou NOD2 liga-se à proteína quinase RIP2 para coordenadas respostas de citocinas mediadas por NF- κ B (fator nuclear κ B). Uma vez associada com NOD1/2, RIP2 sofre autofosforilação em Tyr 474 (Y474) e atua como arcabouço molecular para reunir outras quinases (TAK1, IKK $\alpha/\beta/\gamma$) envolvidas na ativação de NF- κ B e MAPK (*Nature Reviews Immunology* (2006) 6, 9-20).

[0004] Tanto NOD1/2 como RIP2 são genes regulados por NF- κ B e, como tal, a sua ativação provoca uma alça de realimentação positiva em que a ativação de NOD1/2:RIP2 estimula mais a ativação e ainda inflamação. Adicionalmente, a expressão de NOD1/2 e de RIP2 são estimuladas por uma variedade de mediadores de inflamação, incluindo TNF (Fator de necrose tumoral) e IFN (Interferon). Além de ativação da via de NF- κ B, o complexo NOD1/2:RIP2 estimula a autofagia, atividade bactericida, apresentação de MHC Classe II e ativação de MAPK (Proteína quinase ativada por mitógenos). Globalmente, essa via modula o sistema imune inato e ajuda a moldar a resposta imune adaptativa a fim de erradicar o patógeno ofensivo.

[0005] A desregulação da sinalização dependente de RIP2 foi vinculada a doenças autoinflamatórias. Pacientes portadores de alelos com perda de função de NOD2 são propensos ao desenvolvimento de

doença de Crohn, um transtorno inflamatório do trato gastrointestinal (*Am. J. Hum. Genet.* (2002) 70, 845-857 e *Microbes e Infection* (2009) 11, 912-918). Por outro lado, mutações com ganho de função em NOD2 foram vinculadas geneticamente a outras doenças inflamatórias, como síndrome de Blau/sarcoidose de início precoce (EOS), uma doença granulomatosa pediátrica caracterizada por uveíte, dermatite e artrite (*Nature Genetics* (2001) 29, 19-20 e *Current Rheumatology Reports* (2005) 7, 427-433). Mutações em NOD1 foram associadas com asma (*Hum. Mol. Genet.* (2005) 14, 935-941) e doença inflamatória intestinal extra-intestinal e de início precoce (*Hum. Mol. Genet.* (2005) 14, 1245-1250). Estudos genéticos e funcionais também sugeriram um papel para sinalização dependente de RIP2 em vários outros transtornos granulomatosos, como sarcoidose (*Journal of Clinical Immunology* (2009) 29, 78-89) e granulomatose de Wegner (*Diagnostic Pathology* (2009) 4, 23).

[0006] O fato de que não só polimorfismos de perda de função, mas também mutações de ganho de função provocam doenças inflamatórias se deve provavelmente ao fato de que NOD2 atua como reostato para ajudar a manter a homeostase imunológica normal. A falta de coordenação entre vias de sinalização inflamatória influencia o desenvolvimento de transtornos inflamatórios, e o equilíbrio da ativação de NOD1/2:RIP2 é central para essa coordenação. Atualmente, os tratamentos para doença de Crohn e sarcoidose baseiam-se em inibição imunológica ampla, não específica (p. ex., corticosteroides) ou na inibição de citocinas específicas (p. ex., terapias anti-TNF) com custos e efeitos colaterais significativos. O tratamento é menos do que ideal, contudo, por que nem todos os agentes são igualmente eficazes, as doenças ocorrem durante prazos longos, e nem todos os agentes continuam eficazes no mesmo paciente. O evento de autofosforilação em Y474 de RIP2 mostrou-se necessário para sinalização efetiva de

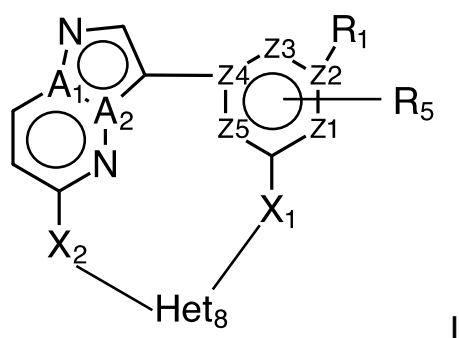
NOD2 e não ocorre na presença do alelo mais comum de NOD2 de perda de função associado à doença de Crohn. Essa autofosforilação é inibida por inibidores de quinases não altamente seletivos, Gefitinibe e Erlotinibe, sugerindo que a atividade tirosina quinase de RIP2 poderia constituir o alvo especificamente no tratamento de doenças inflamatórias (*Genes Dev.* (2010) 1, 2666-77). Diversos casos clínicos foram relatados sobre o tratamento com Gefitinibe ou Erlotinibe ser eficiente para eliminar as lesões de psoríase ou reduzir os sintomas de artrite ou a diabetes tipo 2 resistente à insulina associada com síndrome metabólica (*The Oncologist* (2013) 18: e3-e5). Em modelos estabelecidos em camundongos de doenças inflamatórias intestinais crônicas, a inibição da atividade de RIP2 pela pequena molécula SB203580 é eficaz em reduzir a colite induzida (*J Biol Chem.* (2005) 15, 14981-14988.). Nenhuma dessas pequenas moléculas, contudo, é dirigida primária e seletivamente a RIP2. A presente invenção tem, portanto, por objeto prover uma pequena molécula inibidora potente, seletiva da atividade de RIP2 quinase que possa bloquear especificamente a sinalização pró-inflamatória dependente de RIP2 e, com isso, proporcionar um benefício terapêutico em doenças autoinflamatórias caracterizadas pela atividade aumentada e/ou desregulada de RIP2 quinase.

[0007] Os inventores descobriram agora que pirazol-pirimidinas e imidazo-piridazinas macrocíclicas e composições farmacêuticamente aceitáveis de acordo com esta invenção são úteis para o tratamento de transtornos inflamatórios, especialmente doença de Crohn, doença intestinal, sarcoidose, psoríase, artrite reumatoide, asma e diabetes tipo 2 resistente à insulina, colite ulcerativa, lúpus, uveíte, síndrome de Blau, inflamação granulomatosa, especialmente doença de Behçet, esclerose múltipla e doenças associadas com a atividade de RIP2 quinase (ou seja, doenças associadas à RIP2 quinase).

Sumário da invenção

[0008] Os inventores descobriram surpreendentemente que compostos macrocíclicos aqui descritos atuam como inibidores de RIP2 quinase, e são, portanto, muito úteis no diagnóstico, na prevenção e/ou no tratamento de doenças associadas à RIP2-quinase.

[0009] Em um primeiro objetivo, a presente invenção provê um composto de Fórmula I, ou seu estereoisômero, tautômero, mistura racêmica, metabólito, pré ou profármaco, sal, hidrato, forma em N-óxido ou solvato,



em que:

R_1 é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, - C_{1-6} alquila, -O- C_{1-6} alquila, -S- C_{1-6} alquila, - NR_9R_{10} , -(C=O)- R_4 , -(C=S)- R_4 , - SO_2 - R_4 , -CN, - NR_9 - SO_2 - R_4 , - C_{3-6} cicloalquila, -O- C_{3-6} cicloalquila, - Ar_1 e -Het₁; em que cada uma das referidas - C_{1-6} alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O- C_{1-6} alquila e -S- C_{1-6} alquila; em que quando A_2 é N, então R_1 e R_5 não são simultaneamente -H;

R_5 está ligado a Z_1 ou Z_5 e é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, - C_{1-6} alquila, -O- C_{1-6} alquila, -S- C_{1-6} alquila, -NR₆R₇, -(C=O)- R_8 , -(C=S)- R_8 , - SO_2 - R_8 , -CN, -NR₆- SO_2 - R_8 , - C_{3-6} cicloalquila, -O- C_{3-6} cicloalquila, - Ar_5 e -Het₅; em que cada uma das referidas - C_{1-6} alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O- C_{1-6} alquila e -S- C_{1-6} alquila;

R_2 é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, - C_{1-6} alquila e -

C₃₋₆ cicloalquila; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₂₇ e -NR₁₃R₁₄;

R₃ é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₂₈ e -NR₁₅R₁₆;

R₄ e R₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₆ cicloalquila, -O-C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₄ e -Het₄;

R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅ e R₃₆ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -halo, =O, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₆ e -Het₆; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Het₆, -Ar₆ e -NR₃₇R₃₈;

R₂₇ e R₂₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila e -Het₂;

R₃₇ e R₃₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₇ e -Het₇;

X₁ é selecionado a partir de -C₁₋₆ alquil-, -O-C₁₋₆ alquil-, -S-C₁₋₆ alquil-, -C₁₋₆ alquil-NR₃-C₁₋₆ alquil-, -NR₃-C₁₋₆ alquil-, -NR₃- e -O-; em que cada um dos referidos -C₁₋₆ alquil- é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -fenila e -NR₃₃R₃₄;

X₂ é selecionado a partir de -C₁₋₆ alquil-, -O-C₁₋₆ alquil-, -S-C₁₋₆ alquil-, -C₁₋₆ alquil-NR₂-C₁₋₆ alquil-, -NR₂-C₁₋₆ alquil-, -NR₂- e -O-;

em que cada um dos referidos $-C_{1-6}$ alquil- é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, $-C_{1-6}$ alquila, $-O-C_{1-6}$ alquila, $-S-C_{1-6}$ alquila, -fenila e $-NR_{31}R_{32}$;

Ar_1 , Ar_4 , Ar_5 , Ar_6 e Ar_7 são cada qual independentemente um ciclo aromático de 5 a 10 membros, compreendendo opcionalmente 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S; sendo cada um dos referidos Ar_1 , Ar_4 , Ar_5 , Ar_6 e Ar_7 opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, $-C_{1-6}$ alquila, $-O-C_{1-6}$ alquila, $-S-C_{1-6}$ alquila e $-NR_{19}R_{20}$; em que cada uma das referidas $-C_{1-6}$ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

Het_1 , Het_2 , Het_4 , Het_5 , Het_6 e Het_7 são cada qual independentemente um heterociclo de 3 a 10 membros tendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S; em que cada um dos referidos Het_1 , Het_2 , Het_4 , Het_5 , Het_6 e Het_7 é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, $-C_{1-6}$ alquila, $-O-C_{1-6}$ alquila, $-S-C_{1-6}$ alquila, =O, $-(C=O)-C_{1-6}$ alquila e $-NR_{21}R_{22}$; em que cada uma das referidas $-C_{1-6}$ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

Het_8 é um heterociclo de 3 a 10 membros tendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S;

em que o referido Het_8 é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, $-C_{1-6}$ alquila, $-O-C_{1-6}$ alquila, $-S-C_{1-6}$ alquila, =O, $-(C=O)-C_{1-6}$ alquila e $-NR_{21}R_{22}$; em que cada uma das referidas $-C_{1-6}$ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

em que, quando R_1 é -H, então, pelo menos um heteroátomo de Het_8 está ligado a X_1

Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 e Z_5 são selecionados cada qual independen-

temente a partir de C e N; e

A₁ e A₂ são selecionados cada qual independentemente a partir de C e N.

[0010] Em uma modalidade específica, a presente invenção provê um composto de Fórmula I ou seu estereoisômero, tautômero, mistura racêmica, metabólito, pré- ou profármaco, sal, hidrato, forma em N-óxido ou solvato, em que:

R₁ é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -C₃₋₆ cicloalquila, -O-C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₁ e -Het₁; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-C₁₋₆ alquila e -S-C₁₋₆ alquila; em que, quando A₂ é N, então, R₁ e R₅ não são simultaneamente -H;

R₅ está ligado a Z₁ ou Z₅ e é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -C₃₋₆ cicloalquila, -O-C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₅ e -Het₅; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-C₁₋₆ alquila e -S-C₁₋₆ alquila;

R₂ é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila e -C₃₋₆ cicloalquila; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₂₇ e -NR₁₃R₁₄;

R₃ é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila e -C₃₋₆ cicloalquila; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₂₈ e -NR₁₅R₁₆;

R₄ e R₈ são selecionados cada qual independentemente a

partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₆ cicloalquila, -O-C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₄ e -Het₄;

R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅ e R₃₆ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -halo, =O, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₆ e -Het₆; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Het₆, -Ar₆ e -NR₃₇R₃₈;

R₂₇ e R₂₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila e -Het₂;

R₃₇ e R₃₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₇ e -Het₇;

X₁ é selecionado a partir de -C₁₋₆ alquil-, -O-C₁₋₆ alquil-, -S-C₁₋₆ alquil-, -C₁₋₆ alquil-NR₃-C₁₋₆ alquil-, -NR₃-C₁₋₆ alquil- e -NR₃-;

X₂ é selecionado a partir de -O-CH₂-, -S-CH₂- e -NR₂-CH₂-;

Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ e Ar₇ são cada qual independentemente um ciclo aromático de 5 a 10 membros compreendendo opcionalmente 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S; sendo cada um dos referidos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ e Ar₇ opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila e -NR₁₉R₂₀; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ e Het₇ são cada qual independentemente um heterociclo de 3 a 10 membros tendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S; em que cada um dos referidos Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ e Het₇ é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -

OH, $-C_{1-6}$ alquila, $-O-C_{1-6}$ alquila, $-S-C_{1-6}$ alquila, $=O$, $-(C=O)-C_{1-6}$ alquila e $-NR_{21}R_{22}$; em que cada uma das referidas $-C_{1-6}$ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

Het₈ é um heterociclo de 3 a 10 membros tendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S;

em que o referido Het₈ é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, $-C_{1-6}$ alquila, $-O-C_{1-6}$ alquila, $-S-C_{1-6}$ alquila, $=O$, $-(C=O)-C_{1-6}$ alquila e $-NR_{21}R_{22}$; em que cada uma das referidas $-C_{1-6}$ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

em que, quando R_1 é -H, então, pelo menos um heteroátomo de Het₈ está ligado a X_1

Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 e Z_5 são selecionados cada qual independentemente a partir de C e N; e

A_1 e A_2 são selecionados cada qual independentemente a partir de C e N.

[0011] Em uma modalidade específica, a presente invenção provê um composto de Fórmula I ou seu estereoisômero, tautômero, mistura racêmica, metabólito, pré- ou profármaco, sal, hidrato, forma em N-óxido ou solvato, em que:

R_1 é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, $-C_{1-6}$ alquila, $-O-C_{1-6}$ alquila, $-S-C_{1-6}$ alquila, $-NR_9R_{10}$, $-(C=O)-R_4$, $-(C=S)-R_4$, $-SO_2-R_4$, -CN, $-NR_9-SO_2-R_4$, $-C_{3-6}$ cicloalquila, $-O-C_{3-6}$ cicloalquila, $-Ar_1$ e $-Het_1$; em que cada uma das referidas $-C_{1-6}$ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, $-OR_{35}$, $-NR_{11}R_{12}$, $-O-C_{1-6}$ alquila e $-S-C_{1-6}$ alquila; em que, quando A_2 é N, então, R_1 e R_5 não são simultaneamente -H.

R_5 está ligado a Z_1 ou Z_5 e é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, $-C_{1-6}$ alquila, $-O-C_{1-6}$ alquila, $-S-C_{1-6}$ alquila, $-NR_6R_7$, $-(C=O)-R_8$, $-(C=S)-R_8$, $-SO_2-R_8$, -CN, $-NR_6-SO_2-R_8$, $-C_{3-6}$ cicloalquila, $-O-C_{3-6}$

cicloalquila, -Ar₅ e -Het₅; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-C₁₋₆ alquila e -S-C₁₋₆ alquila;

R₂ é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila e -C₃₋₆ cicloalquila; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₂₇ e -NR₁₃R₁₄;

R₃ é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila e -C₃₋₆ cicloalquila; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₂₈, e -NR₁₅R₁₆;

R₄ e R₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -NR₁₇R₁₈, -O-C₃₋₆ cicloalquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₄ e -Het₄;

R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₇ e R₃₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -halo, =O, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₆ e -Het₆; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Het₆, -Ar₆ e -NR₃₅R₃₆;

R₂₇ e R₂₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila e -Het₂;

R₃₇ e R₃₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₇ e -Het₇;

X₁ é selecionado a partir de -C₁₋₆ alquil-, -O-C₁₋₆ alquil-, -S-C₁₋₆ alquil-, -C₁₋₆ alquil-NR₃-C₁₋₆ alquil-, -NR₃-C₁₋₆ alquil-, -NR₃- e -O-; em que cada um dos referidos -C₁₋₆ alquil- é opcional e independente-

mente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -fenila e -NR₃₃R₃₄;

X₂ é selecionado a partir de -C₁₋₆ alquil-, -O-C₁₋₆ alquil-, -S-C₁₋₆ alquil-, -C₁₋₆ alquil-NR₂-C₁₋₆ alquil-, -NR₂-C₁₋₆ alquil-, -NR₂- e -O-; em que cada um dos referidos -C₁₋₆ alquil- é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -fenila e -NR₃₁R₃₂;

Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ e Ar₇ são cada qual independentemente um ciclo aromático de 5 a 10 membros compreendendo opcionalmente 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S; sendo cada um dos referidos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ e Ar₇ opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila e -NR₁₉R₂₀; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ e Het₇ são cada qual independentemente um heterociclo de 3 a 10 membros tendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S; em que cada um dos referidos Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ e Het₇ é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquila e -NR₂₁R₂₂; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

Het₈ é um heterociclo bivalente de 3 a 10 membros tendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S;

em que pelo menos um dos heteroátomos está ligado a X₁;

e

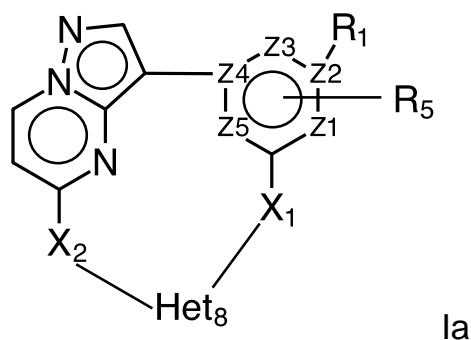
em que o referido Het₈ é opcional e independentemente

substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquila e -NR₂₁R₂₂; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ e Z₅ são selecionados cada qual independentemente a partir de C e N; e

A₁ e A₂ são selecionados cada qual independentemente a partir de C e N.

[0012] Em uma modalidade específica, a presente invenção provê um composto de Fórmula Ia ou seu estereoisômero, tautômero, mistura racêmica, metabólito, pré- ou profármaco, sal, hidrato, forma em N-óxido ou solvato,



em que,

R₁ é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -C₃₋₆ cicloalquila, -O-C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₁ e -Het₁; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-C₁₋₆ alquila e -S-C₁₋₆ alquila;

R₅ está ligado a Z₁ ou Z₅ e é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -C₃₋₆ cicloalquila, -O-C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₅ e -Het₅; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes se-

lecionados a partir de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-C₁₋₆ alquila e -S-C₁₋₆ alquila;

R₂ é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila e -C₃₋₆ cicloalquila; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₂₇ e -NR₁₃R₁₄;

R₃ é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila e -C₃₋₆ cicloalquila; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₂₈ e -NR₁₅R₁₆;

R₄ e R₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₆ cicloalquila, -O-C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₄ e -Het₄;

R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₇ e R₃₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -halo, =O, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₆ e -Het₆; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Het₆, -Ar₆ e -NR₃₅R₃₆;

R₂₇ e R₂₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila e -Het₂;

R₃₇ e R₃₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₇ e -Het₇;

X₁ é selecionado a partir de -C₁₋₆ alquil-, -O-C₁₋₆ alquil-, -S-C₁₋₆ alquil-, -C₁₋₆ alquil-NR₃-C₁₋₆ alquil-, -NR₃-C₁₋₆ alquil-, -NR₃- e -O-; em que cada um dos referidos -C₁₋₆ alquil- é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -

halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -fenila e -NR₃₃R₃₄;

X₂ é selecionado a partir de -C₁₋₆ alquil-, -O-C₁₋₆ alquil-, -S-C₁₋₆ alquil-, -C₁₋₆ alquil-NR₃-C₁₋₆ alquil-, -NR₂-C₁₋₆ alquil-, -NR₂- e -O-; em que cada um dos referidos -C₁₋₆ alquil- é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -fenila e -NR₃₁R₃₂;

Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ e Ar₇ são cada qual independentemente um ciclo aromático de 5 a 10 membros compreendendo opcionalmente 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S; sendo cada um dos referidos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ e Ar₇ opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila e -NR₁₉R₂₀; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ e Het₇ são cada qual independentemente um heterociclo de 3 a 10 membros tendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S; em que cada um dos referidos Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ e Het₇ é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquila e -NR₂₁R₂₂; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

Het₈ é um heterociclo de 3 a 10 membros tendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S;

em que o referido Het₈ é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquila e -NR₂₁R₂₂; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e in-

dependentemente substituída com 1 a 3 -halo;

em que, quando R_1 é -H, então, pelo menos um heteroátomo de Het_8 está ligado a X_1 ;

Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 e Z_5 são selecionados cada qual independentemente a partir de C e N.

[0013] Em uma modalidade específica, a presente invenção provê um composto de Fórmula Ia ou seu estereoisômero, tautômero, mistura racêmica, metabólito, pré- ou profármaco, sal, hidrato, forma em N-óxido ou solvato, em que:

R_1 é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, - C_{1-6} alquila, -O- C_{1-6} alquila, -S- C_{1-6} alquila, - NR_9R_{10} , -(C=O)- R_4 , -(C=S)- R_4 , - SO_2-R_4 , -CN, - $NR_9-SO_2-R_4$, - C_{3-6} cicloalquila, -O- C_{3-6} cicloalquila, - Ar_1 e - Het_1 ; em que cada uma das referidas - C_{1-6} alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, - OR_{35} , - $NR_{11}R_{12}$, -O- C_{1-6} alquila e -S- C_{1-6} alquila;

R_5 está ligado a Z_1 ou Z_5 e é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, - C_{1-6} alquila, -O- C_{1-6} alquila, -S- C_{1-6} alquila, - NR_6R_7 , -(C=O)- R_8 , -(C=S)- R_8 , - SO_2-R_8 , -CN, - $NR_6-SO_2-R_8$, - C_{3-6} cicloalquila, -O- C_{3-6} cicloalquila, - Ar_5 e - Het_5 ; em que cada uma das referidas - C_{1-6} alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, - OR_{36} , - $NR_{23}R_{24}$, -O- C_{1-6} alquila e -S- C_{1-6} alquila;

R_2 é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, - C_{1-6} alquila, - C_{3-6} cicloalquila; em que cada uma das referidas - C_{1-6} alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, - OR_{27} e - $NR_{13}R_{14}$;

R_3 é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, - C_{1-6} alquila, - C_{3-6} cicloalquila; em que cada uma das referidas - C_{1-6} alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, - OR_{28} e - $NR_{15}R_{16}$;

R₄ e R₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₆ cicloalquila, -O-C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₄ e -Het₄;

R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅ e R₃₆ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -halo, =O, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₆ e -Het₆; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Het₆, -Ar₆ e -NR₃₇R₃₈;

R₂₇ e R₂₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila e -Het₂;

R₃₇ e R₃₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₇ e -Het₇;

X₁ é selecionado a partir de -C₁₋₆ alquil-, -O-C₁₋₆ alquil-, -S-C₁₋₆ alquil-, -C₁₋₆ alquil-NR₃-C₁₋₆ alquil-, -NR₃-C₁₋₆ alquil- e -NR₃-;

X₂ é selecionado a partir de -O-CH₂-, -S-CH₂- e -NR₂-CH₂-;

Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ e Ar₇ são cada qual independentemente um ciclo aromático de 5 a 10 membros compreendendo opcionalmente 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S; sendo cada um dos referidos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ e Ar₇ opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila e -NR₁₉R₂₀; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ e Het₇ são cada qual independentemente um heterociclo de 3 a 10 membros tendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S; em que cada um dos referidos Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ e Het₇ é opcional e independentemen-

te substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquila e -NR₂₁R₂₂; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

Het₈ é um heterociclo de 3 a 10 membros tendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S;

em que o referido Het₈ é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquila e -NR₂₁R₂₂; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

em que, quando R₁ é -H, então, pelo menos um heteroátomo de Het₈ está ligado a X₁;

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ e Z₅ são selecionados cada qual independentemente a partir de C e N.

[0014] Em uma modalidade específica, a presente invenção provê um composto de Fórmula Ia ou seu estereoisômero, tautômero, mistura racêmica, metabólito, pré- ou profármaco, sal, hidrato, forma em N-óxido ou solvato, em que:

R₁ é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -C₃₋₆ cicloalquila, -O-C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₁ e -Het₁; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-C₁₋₆ alquila e -S-C₁₋₆ alquila;

R₅ está ligado a Z₁ ou Z₅ e é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -C₃₋₆ cicloalquila, -O-C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₅ e -Het₅; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes se-

lecionados a partir de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-C₁₋₆ alquila e -S-C₁₋₆ alquila;

R₂ é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila e -C₃₋₆ cicloalquila; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₂₇ e -NR₁₃R₁₄;

R₃ é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila e -C₃₋₆ cicloalquila; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₂₈ e -NR₁₅R₁₆;

R₄ e R₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₆ cicloalquila, -O-C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₄ e -Het₄;

R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₇ e R₃₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -halo, =O, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₆ e -Het₆; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Het₆, -Ar₆ e -NR₃₅R₃₆;

R₂₇ e R₂₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila e -Het₂;

R₃₇ e R₃₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₇ e -Het₇;

X₁ é selecionado a partir de -C₁₋₆ alquil-, -O-C₁₋₆ alquil-, -S-C₁₋₆ alquil-, -C₁₋₆ alquil-NR₃-C₁₋₆ alquil-, -NR₃-C₁₋₆ alquil-, -NR₃- e -O-; em que cada um dos referidos -C₁₋₆ alquil- é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -

halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -fenila e -NR₃₃R₃₄

X₂ é selecionado a partir de -C₁₋₆ alquil-, -O-C₁₋₆ alquil-, -S-C₁₋₆ alquil-, -C₁₋₆ alquil-NR₃-C₁₋₆ alquil-, -NR₂-C₁₋₆ alquil-, -NR₂- e -O-; em que cada um dos referidos -C₁₋₆ alquil- é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -fenila e -NR₃₁R₃₂;

Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ e Ar₇ são cada qual independentemente um ciclo aromático de 5 a 10 membros compreendendo opcionalmente 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S; sendo cada um dos referidos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ e Ar₇ opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila e -NR₁₉R₂₀; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ e Het₇ são cada qual independentemente um heterociclo de 3 a 10 membros tendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S; em que cada um dos referidos Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ e Het₇ é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquila e -NR₂₁R₂₂; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

Het₈ é um heterociclo bivalente de 3 a 10 membros tendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S;

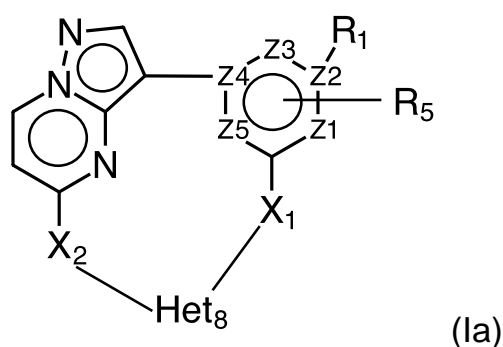
em que pelo menos um dos heteroátomos está ligado a X₁;
e

em que o referido Het₈ é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH,

$-C_{1-6}$ alquila, $-O-C_{1-6}$ alquila, $-S-C_{1-6}$ alquila, $=O$, $-(C=O)-C_{1-6}$ alquila e $-NR_{21}R_{22}$; em que cada uma das referidas $-C_{1-6}$ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 e Z_5 são selecionados cada qual independentemente a partir de C e N.

[0015] Em uma modalidade específica, a presente invenção provê um composto de Fórmula Ia ou seu estereoisômero, tautômero, mistura racêmica, metabólito, pré- ou profármaco, sal, hidrato, forma em N-óxido ou solvato, em que



R_1 é selecionado a partir de -halo, $-C_{1-6}$ alquila e $-CN$;

R_5 está ligado a Z_1 e é selecionado a partir de $-H$, -halo, $-C_{1-6}$ alquila e $-C_{3-6}$ cicloalquila;

R_2 é selecionado a partir de $-H$, $-C_{1-6}$ alquila e $-C_{3-6}$ cicloalquila;

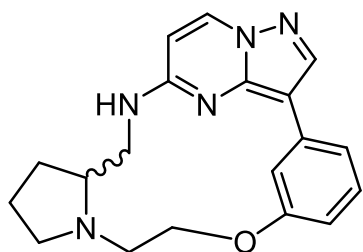
X_1 é selecionado a partir de $-O-C_{1-6}$ alquila e $-NR_3-C_{1-6}$ alquil-;

X_2 é $-NR_2-C_{1-6}$ alquila;

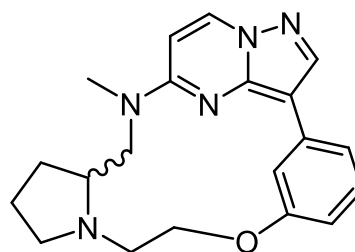
Het_8 é um heterociclo de 3 a 10 membros contendo N; e

Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 e Z_5 são todos C.

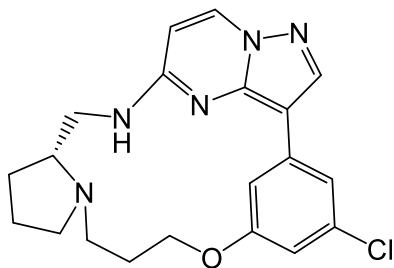
[0016] Em uma modalidade específica, a presente invenção provê um composto selecionado a partir da lista compreendendo:



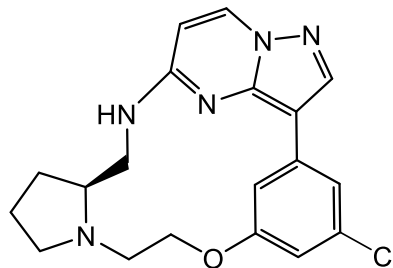
Composto O1, Exemplo O1



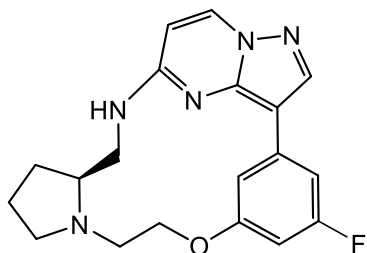
Composto O2, Exemplo O2



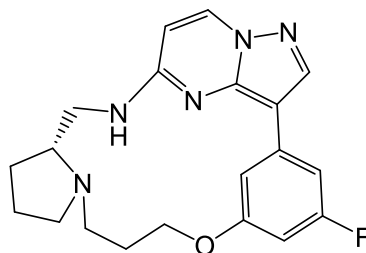
Composto O3, Exemplo O3



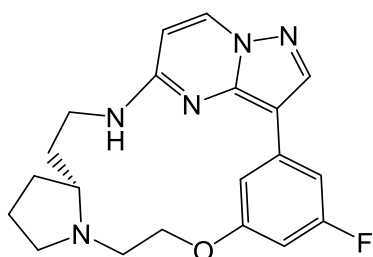
Composto O4, Exemplo O4



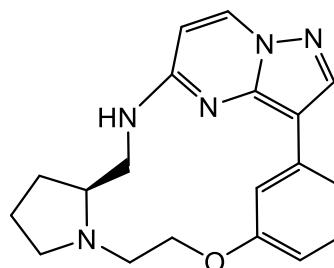
Composto O5, Exemplo O5



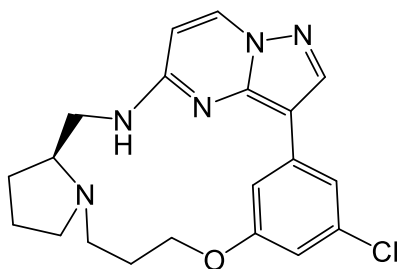
Composto O6, Exemplo O6



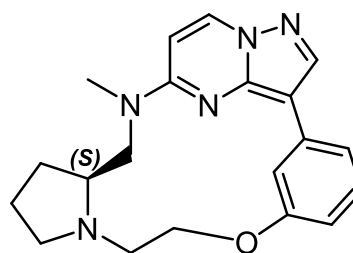
Composto O7, Exemplo O7



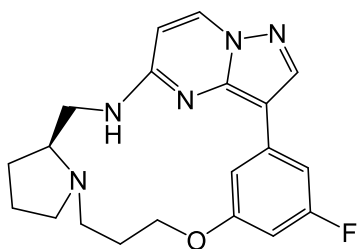
Composto O8, Exemplo O8



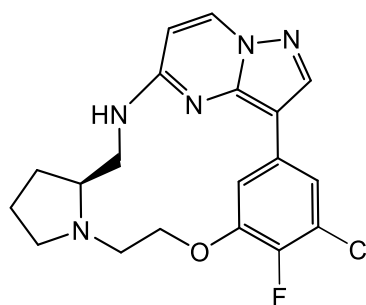
Composto O9, Exemplo O9



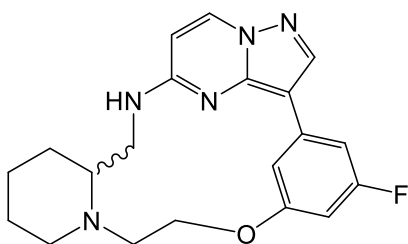
Composto O10, Exemplo O10



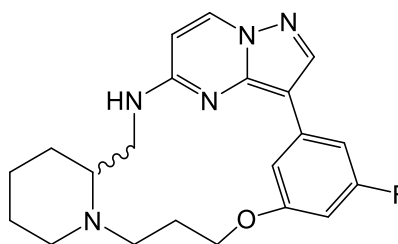
Composto O11, Exemplo O11



Composto O12, Exemplo O12



Composto O13, Exemplo O13



Composto O14, Exemplo O14

[0017] Em ainda um aspecto adicional, a presente invenção provê um composto de acordo com a presente invenção; em que R_5 está ligado à porção arila ou heteroarila na posição Z_1 segundo a numeração fornecida na Fórmula I ou Ia.

[0018] Em ainda um aspecto adicional, a presente invenção provê um composto de acordo com a presente invenção; em que o referido composto é o enantiômero S.

[0019] A presente invenção provê ainda uma composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com esta invenção.

[0020] Em um aspecto adicional, a presente invenção provê um composto ou uma composição de acordo com esta invenção, para uso como medicamento.

[0021] Em uma modalidade específica, a presente invenção provê um composto ou composição de acordo com esta invenção para uso no diagnóstico, na prevenção e/ou no tratamento de uma doença associada à RIP2-quinase. A referida doença associada à RIP2-quinase pode ser, especificamente, um transtorno inflamatório, mais especificamente selecionado a partir da lista compreendendo: doença de Crohn, doença intestinal, sarcoidose, psoríase, artrite reumatoide, as-

ma, colite ulcerativa, lúpus, uveíte, síndrome de Blau, inflamação granulomatosa, especialmente doença de Behçet, esclerose múltipla e diabetes tipo 2 resistente à insulina.

[0022] Além disso, a presente invenção provê o uso de um composto ou composição de acordo com esta invenção, adequado para inibir a atividade de uma quinase, especialmente uma RIP2 quinase; ou para o diagnóstico, a prevenção e/ou o tratamento de uma doença associada à RIP2-quinase.

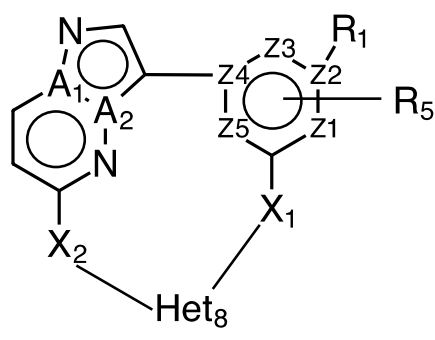
[0023] Finalmente, a presente invenção provê um método para prevenção e/ou tratamento de uma doença associada à RIP2-quinase; o referido método compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade deste um composto ou uma composição de acordo com a presente invenção.

Descrição detalhada da invenção

[0024] A presente invenção será agora descrita mais detalhadamente. Nas passagens a seguir, aspectos diferentes da invenção são definidos em maiores detalhes. Cada aspecto assim definido pode ser combinado com qualquer outro aspecto ou aspectos, a menos que claramente indicado o contrário. Especificamente, qualquer característica indicada como preferida ou vantajosa pode ser combinada com qualquer característica ou características indicadas com preferidas ou vantajosas.

[0025] A menos que o contexto imponha de outra forma, neste relatório descritivo, são utilizados asteriscos para indicar o ponto no qual um radical mono ou bivalente representado está conectado à estrutura à qual está relacionado e da qual o radical é integrante.

[0026] Conforme já mencionado acima, em um primeiro aspecto, a presente invenção provê um composto de Fórmula I ou seu estereoisômero, tautômero, mistura racêmica, metabólito, pré- ou profármaco, sal, hidrato, forma em N-óxido ou solvato,



em que:

R_1 é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -C₃₋₆ cicloalquila, -O-C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₁ e -Het₁; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-C₁₋₆ alquila e -S-C₁₋₆ alquila; em que, quando A₂ é N, então, R₁ e R₅ não são simultaneamente -H;

R₅ está ligado a Z₁ ou Z₅ e é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -C₃₋₆ cicloalquila, -O-C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₅ e -Het₅; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-C₁₋₆ alquila e -S-C₁₋₆ alquila;

R₂ é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila e -C₃₋₆ cicloalquila; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₂₇ e -NR₁₃R₁₄;

R₃ é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₂₈ e -NR₁₅R₁₆;

R₄ e R₈ são selecionados cada qual independentemente a

partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₆ cicloalquila, -O-C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₄ e -Het₄;

R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅ e R₃₆ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -halo, =O, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₆ e -Het₆; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Het₆, -Ar₆ e -NR₃₇R₃₈;

R₂₇ e R₂₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila e -Het₂:

R₃₇ e R₃₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₇ e -Het₇;

X₁ é selecionado a partir de -C₁₋₆ alquil-, -O-C₁₋₆ alquil-, -S-C₁₋₆ alquil-, -C₁₋₆ alquil-NR₃-C₁₋₆ alquil-, -NR₃-C₁₋₆ alquil-, -NR₃- e -O-; em que cada um dos referidos -C₁₋₆ alquil- é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -fenila e -NR₃₃R₃₄;

X₂ é selecionado a partir de -C₁₋₆ alquil-, -O-C₁₋₆ alquil-, -S-C₁₋₆ alquil-, -C₁₋₆ alquil-NR₂-C₁₋₆ alquil-, -NR₂-C₁₋₆ alquil-, -NR₂- e -O-; em que cada um dos referidos -C₁₋₆ alquil- é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -fenila e -NR₃₁R₃₂;

Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ e Ar₇ são cada qual independentemente um ciclo aromático de 5 a 10 membros compreendendo opcionalmente 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S; sendo cada um dos referidos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ e Ar₇ opcional e independentemente

substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila e -NR₁₉R₂₀; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ e Het₇ são cada qual independentemente um heterociclo de 3 a 10 membros tendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S; em que cada um dos referidos Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ e Het₇ é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquila e -NR₂₁R₂₂; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

Het₈ é um heterociclo de 3 a 10 membros tendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S;

em que o referido Het₈ é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquila e -NR₂₁R₂₂; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

em que, quando R₁ é -H, então, pelo menos um heteroátomo de Het₈ está ligado a X₁;

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ e Z₅ são selecionados cada qual independentemente a partir de C e N; e

A₁ e A₂ são selecionados cada qual independentemente a partir de C e N.

[0027] A menos que indicado de outra forma, todos os radicais acima podem ser lidos de ambas as maneiras. Por exemplo, quando X₁ é -NR₃-C₁₋₆ alquil-, o -C₁₋₆ alquil- pode estar ligado a Het₈ e -NR₃- ligado à porção Z₁-Z₅ arila ou heteroarila. Alternativamente, o -C₁₋₆ alquil- pode estar ligado à porção Z₁-Z₅ arila ou heteroarila e -NR₃- liga-

do a Het₈. O que se chama “parte esquerda” de um radical, é, por exemplo, quando X₁ é -NR₃-C₁₋₆ alquil-, -NR₃-, e a “parte direita” é -C₁₋₆ alquil-.

[0028] De preferência, X₁ é tal como a parte esquerda dos valores possíveis de X₁ (ou seja, especificamente -O de -O-C₁₋₆ alquila, -S de -S-C₁₋₆ alquila, -NR₃ de -NR₃-C₁₋₆ alquila, etc.) e está ligado à porção Z₁-Z₅ arila ou heteroarila. Alternativamente, X₁ é tal como a parte direita dos valores possíveis de X₁ (ou seja, especificamente (C₁₋₆ alquil)- de -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila e -NR₃-C₁₋₆ alquila, etc.) e está ligado à porção Z₁-Z₅ arila ou heteroarila.

[0029] De preferência, X₂ é tal como a parte esquerda dos valores possíveis de X₂ (ou seja, especificamente -O de -O-C₁₋₆ alquila, -S de -S-C₁₋₆ alquila, -NR₂ de -NR₂-C₁₋₆ alquila, etc.) e está ligado à porção pirazol-pirimidina. Alternativamente, X₂ é tal como a parte direita dos valores possíveis de X₂ (ou seja, especificamente (C₁₋₆ alquil)- de -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila e -NR₂-C₁₋₆ alquila, etc.) e está ligado à porção pirazol-pirimidina.

[0030] O mesmo princípio aplica-se a todos os radicais da invenção a menos que especificado de outra forma.

[0031] Na descrição dos compostos da invenção, os termos utilizados deverão ser interpretados de acordo com as definições a seguir, a menos que o contexto imponha de outra forma:

[0032] O termo "alquila", por si só ou como parte de outro substituinte, refere-se a radicais hidrocarboneto inteiramente saturados. Em geral, os grupos alquila desta invenção compreendem 1 a 6 átomos de carbono. Os grupos alquila podem ser lineares ou ramificados e podem ser substituídos como ora indicado. Neste relatório descritivo, quando se usa subscrito após um átomo de carbono, o subscrito refere-se ao número de átomos de carbono que o grupo nomeado pode conter. Assim, por exemplo, C₁₋₆ alquila significa um alquila de um a

seis átomos de carbono. Exemplos de grupos alquila são metila, etila, n-propila, i-propila, butila e seus isômeros (p. ex., n-butila, i-butila e t-butila); pentila e seus isômeros, hexila e seus isômeros. C₁-C₆ alquila abrange todos os grupos alquila lineares, ramificados ou cíclicos com entre 1 e 6 átomos de carbono e, assim, inclui metila, etila, n-propila, i-propila, butila e seus isômeros (p. ex., n-butila, i-butila e t-butila); pentila e seus isômeros, hexila e seus isômeros, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e ciclo-hexila.

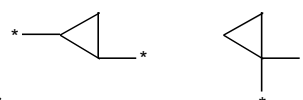
[0033] O termo "alquila opcionalmente substituído" refere-se a um grupo alquila opcionalmente substituído com um ou mais substituintes (por exemplo, 1 a 3 substituintes, por exemplo, 1, 2 ou 3 substituintes ou 1 a 2 substituintes) em qualquer ponto de ligação disponível. Exemplos não limitantes de tais substituintes incluem -halo, -OH, amidas primárias e secundárias, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, heteroarila, arila e similares.

[0034] O termo "cicloalquila", por si só ou como parte de outro substituinte, é um grupo alquila cíclico, em outras palavras, um grupo hidrocarbila monovalente, saturado ou insaturado tendo uma estrutura cíclica. Cicloalquila inclui todos os grupos hidrocarbonetos saturados ou parcialmente saturados (contendo 1 ou 2 ligações duplas) tendo uma estrutura cíclica. Os grupos cicloalquila podem compreender 3 ou mais átomos de carbono no anel e, em geral, de acordo com esta invenção, compreendem de 3 a 6 átomos. Exemplos de grupos cicloalquila incluem, entre outros, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila.

[0035] Quando os grupos alquila, conforme definidos, são bivalentes, ou seja, com duas ligações simples para ligação a dois outros grupos, os grupos são denominados de "alquileno". Exemplos não limitantes de grupos alquileno incluem metileno, etileno, metilmetileno, trimetileno, propileno, tetrametileno, etiletileno, 1,2-dimetiletileno, pen-

tametileno e hexametileno.

[0036] Em geral, os grupos alquilenos desta invenção compreendem de preferência o mesmo número de átomos de carbono que os seus alquilas equivalentes. Quando um birradical alquilenos ou cicloalquilenos está presente, a conexão com a estrutura molecular da qual é integrante pode ser através de um átomo de carbono comum ou um átomo de carbono diferente. Para ilustrar isso, aplica-se a nomenclatura do asterisco desta invenção, um grupo C_3 alquilenos pode ser, por exemplo, $^*CH_2CH_2CH_2^*$, $^*CH(-CH_2CH_3)^*$ ou $^*CH_2CH(-CH_3)^*$. Do

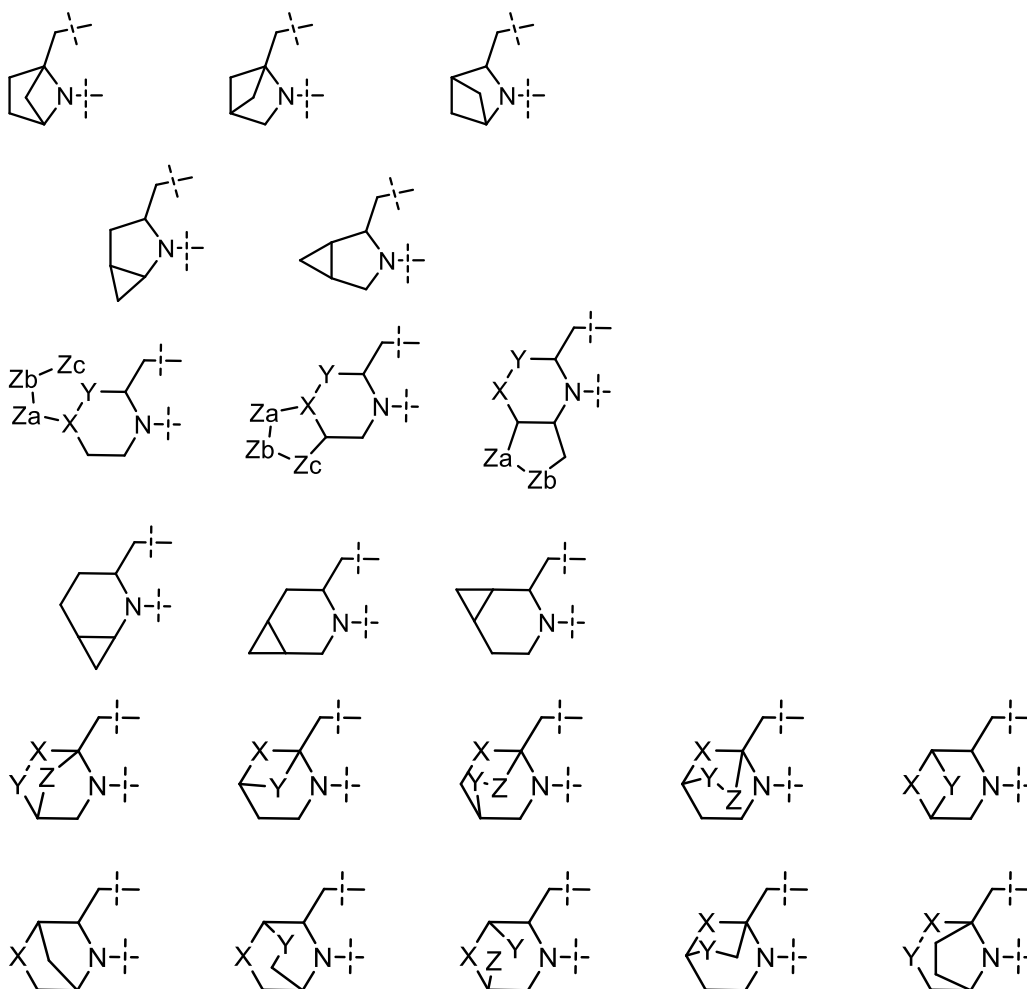


mesmo modo, um grupo C_3 cicloalquilenos pode ser

[0037] O termo "heterociclo", neste relatório descritivo, por si só ou como parte de outro grupo, refere-se a grupos cíclicos não aromáticos, inteiramente saturados ou parcialmente insaturados (por exemplo, sistemas de anel monocíclico com 3 a 6 membros ou sistemas bicíclicos de 8-10 membros) que contêm pelo menos um heteroátomo em pelo menos um anel contendo átomos de carbono. Cada anel do grupo heterocíclico contendo um heteroátomo pode ter 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos selecionados a partir de átomos de nitrogênio, átomos de oxigênio e/ou átomos de enxofre. Grupo heterocíclico opcionalmente substituído refere-se a um grupo heterocíclico tendo opcionalmente um ou mais substituintes (por exemplo, 1 a 4 substituintes ou, por exemplo, 1, 2, 3 ou 4), selecionados a partir daqueles definidos acima para alquila substituído.

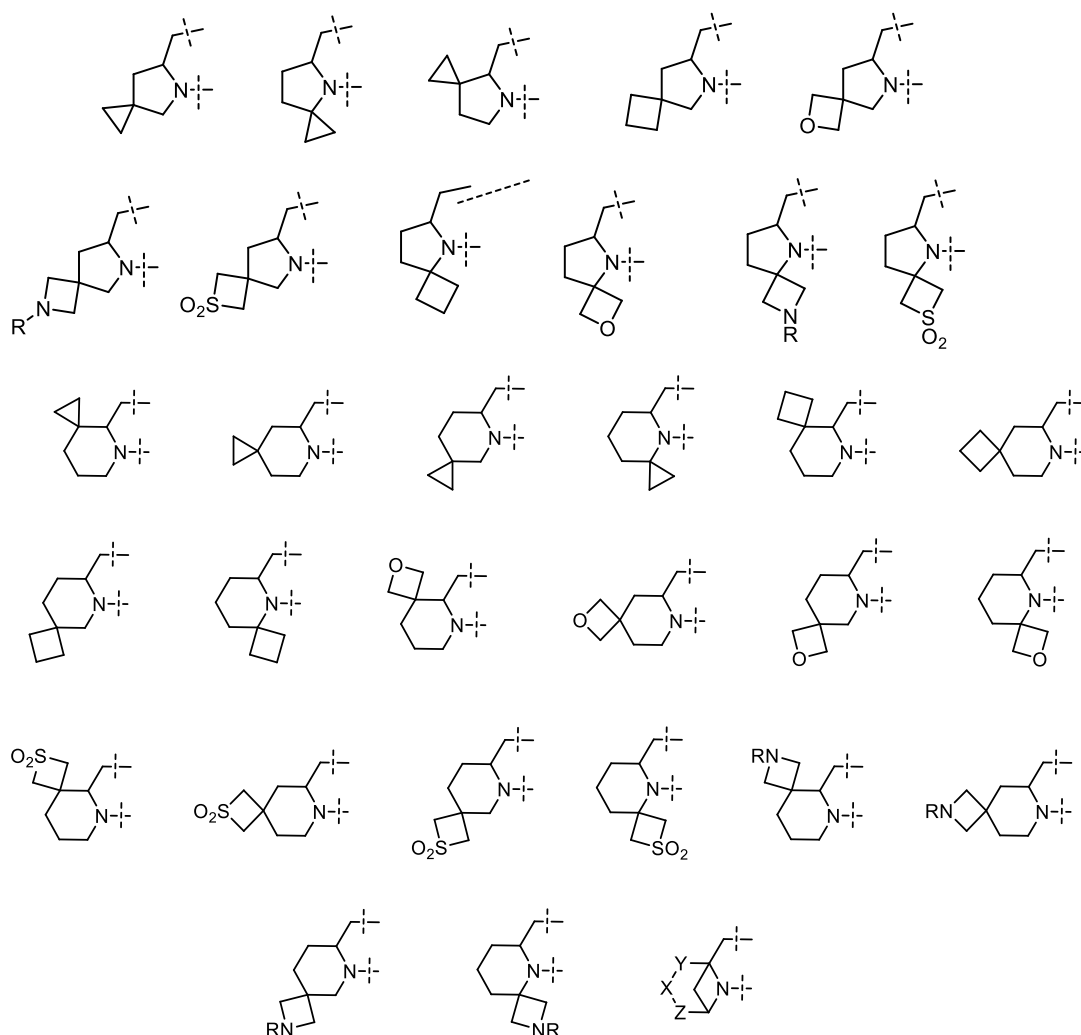
[0038] Os grupos heterocíclicos exemplares incluem piperidinila, azetidinila, imidazolinila, imidazolidinila, isoxazolinila, oxazolidinila, isoxazolidinila, tiazolidinila, isotiazolidinila, piperidila, succinimidila, 3H-indolila, isoindolinila, cromenila, isocromanila, xantenila, 2H-pirrolila, 1-pirrolinila, 2-pirrolinila, 3-pirrolinila, pirrolidinila, 4H-quinolizinila, 4aH-carbazolila, 2-oxopiperazinila, piperazinila, homopiperazinila, 2-

pirazolinila, 3-pirazolinila, piranila, dihidro-2H-piranila, 4H-piranila, 3,4-dihidro-2H-piranila, ftalazinila, oxetanila, tietanila, 3-dioxolanila, 1,3-dioxanila, 2,5-dioximidazolidinila, 2,2,4-piperidonila, 2-oxopiperidinila, 2-oxopirrolodinila, 2-oxoazepinila, indolinila, tetra-hidropiranila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidrothienila, tetra-hidroquinolinila, tetra-hidroisoquinolinila, tiomorfolinila, tiomorfolinil sulfóxido, tiomorfolinil sulfona, 1,3-dioxolanila, 1,4-oxatianila, 1,4-ditianila, 1,3,5-trioxanila, 6H-1,2,5-tiadiazinila, 2H-1,5,2-ditiazinila, 2H-oxocinila, 1H-pirrolizinila, tetra-hidro-1,1-dioxotienila, N-formilpiperazinila e morfolinila; especialmente pirrolidinila, imidazolidinila, pirazolidinila, piperidinila, dioxolanila, dioxanila, morfolinila, tiomorfolinila, piperazinila, tiazolidinila, tetra-hidropiranila, tetra-hidrofuranila,



Em que X, Y, Z, Za, Zb e Zc representam um átomo C ou heteroátomo adequado selecionado a partir de N, O e S.

[0039] Grupos heterocíclicos de 8-10 membros destinam-se também a incluir grupos espiro, que são compostos bicíclicos com os dois anéis conectados através de um único átomo, tal como, por exemplo, espiro[4.5]decano, que é um composto espiro constituído por um anel ciclo-hexano e um anel ciclopentano; grupos heterocíclicos adicionais adequados de 8-10 membros estão representados abaixo:



Em que R representa um substituinte selecionado a partir da lista definida para qualquer um de Het₁ a Het₇.

[0040] O termo "arila", neste relatório descritivo, refere-se a um grupo hidrocarbila aromático, poli-insaturado contendo 5-10 átomos. Arila também se destina a incluir os derivados parcialmente hidrogenados dos sistemas carbocíclicos aqui enumerados. Exemplos não limitantes de arila compreendem fenila, bifenilila, bifenilenila, 5- ou 6-

tetralinila, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-azulenila, 1- ou 2-naftila, 1-, 2- ou 3-indenila, 1-, 2- ou 9-antrila, 1- 2-, 3-, 4- ou 5-acenaftilenila, 3-, 4- ou 5-acenaftenila, 1-, 2-, 3-, 4- ou 10-fenantrila, 1- ou 2-pentalenila, 1, 2-, 3- ou 4-fluorenila, 4- ou 5-indanila, 5-, 6-, 7- ou 8-tetra-hidronaftila, 1,2,3,4-tetra-hidronaftila, 1,4-dihidronaftila, dibenzo[a,d]ciclo-heptenila e 1-, 2-, 3-, 4- ou 5-pirenila; especialmente fenila.

[0041] O anel arila pode ser opcionalmente substituído com um ou mais substituintes. “Arila opcionalmente substituído” refere-se a um arila tendo opcionalmente um ou mais substituintes (por exemplo, 1 a 5 substituintes, por exemplo, 1, 2, 3 ou 4) em qualquer ponto de ligação disponível, selecionados a partir daqueles definidos acima para aquela substituído.

[0042] Quando um átomo de carbono em um grupo arila é substituído por um heteroátomo, o anel resultante é denominado anel heteroarila.

[0043] O termo “heteroarila”, neste relatório descritivo, por si só ou como parte de outro grupo, refere-se, entre outros, a anéis aromáticos de 5 a 10 átomos de carbono nos quais um ou mais átomos de carbono podem ser substituídos por átomos de oxigênio, nitrogênio ou enxofre. Exemplos não limitantes de tal heteroarila incluem: pirrolila, furanila, tiofenila, pirazolila, imidazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, triazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, tetrazolila, oxatriazolila, tiatriazolila, piridinila, pirimidila, pirazinila, piridazinila, oxazinila, dioxinila, tiazinila, triazinila, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolila, tieno[3,2-b]furanila, tieno[3,2-b]tiofenila, tieno[2,3-d][1,3]tiazolila, tieno[2,3-d]imidazolila, tetrazol[1,5-a]piridinila, indolila, indolizinila, isoindolila, benzofuranila, isobenzofuranila, benzotiofenila, isobenzotiofenila, indazolila, benzimidazolila, 1,3-benzoxazolila, 1,2-benzisoxazolila, 2,1-benzisoxazolila, 1,3-benzotiazolila, 1,2-benzoisotiazolila, 2,1-benzoisotiazolila, benzo-triazolila, 1,2,3-benzoxadiazolila, 2,1,3-benzoxadiazolila, 1,2,3-

benzotiadiazolila, 2,1,3-benzotiadiazolila, tienopiridinila, purinila, imidazo[1,2-a]piridinila, 6-oxo-piridazin-1(6H)-ila, 2-oxopiridin-1(2H)-ila, 6-oxo-piridazin-1(6H)-ila, 2-oxopiridin-1(2H)-ila, 1,3-benzodioxolila, quinolinila, isoquinolinila, cinolinila, quinazolinila, quinoxalinila, 7-azaindolila, 6-azaindolila, 5-azaindolila, 4-azaindolila.

[0044] “Heteroarila opcionalmente substituído” refere-se a um heteroarila tendo opcionalmente um ou mais substituintes (por exemplo, 1 a 4 substituintes, por exemplo, 1, 2, 3 ou 4) selecionados a partir daqueles definidos acima para alquila substituído.

[0045] O termo “halo” ou “halogênio” como um grupo ou parte de um grupo é genérico para flúor, cloro, bromo ou iodo, bem como qualquer dos seus isótopos adequados.

[0046] Sempre que utilizado na presente invenção, o termo “substituído” indica que um ou mais hidrogênios no átomo indicado na expressão com “substituído” são substituídos por uma seleção do grupo indicado, desde que a valência normal do átomo indicado não seja excedida e que a substituição resulte em um composto quimicamente estável, ou seja, um composto suficientemente robusto para sobreviver o isolamento de uma mistura de reação até um grau útil de pureza e a formulação em um agente terapêutico e/ou diagnóstico.

[0047] Quando grupos puderem ser opcionalmente substituídos, esses grupos podem ser substituídos uma vez ou mais e, de preferência, uma vez, duas vezes ou três vezes. Os substituintes podem ser selecionados a partir daqueles definidos acima para alquila substituído.

[0048] Neste relatório descritivo, os termos como “alquila, arila ou cicloalquila, cada qual opcionalmente substituído com” ou “alquila, arila ou cicloalquila, opcionalmente substituído com” refere-se a alquila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído e cicloalquila opcionalmente substituído.

[0049] Em termos mais gerais, a partir do precedente, ficará claro para o técnico no assunto que os compostos da invenção podem existir na forma de diferentes isômeros e/ou tautômeros, incluindo, entre outros, isômeros geométricos, isômeros conformacionais, isômeros E/Z, isômeros estereoquímicos (ou seja, enantiômeros e diastereoisômeros) e isômeros que correspondem à presença dos mesmos substituintes em posições diferentes dos anéis presentes nos compostos da invenção. Todos esses possíveis isômeros, tautômeros e suas misturas são abrangidos pelo âmbito da invenção.

[0050] Além disso, a invenção compreende compostos e sais marcados isotopicamente, que são idênticos a compostos de Fórmula (I), exceto pelo fato de que um ou mais átomos são substituídos por um átomo com massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou do número de massa mais comumente encontrados na natureza. Os exemplos de isótopos que podem ser incorporados em compostos de Fórmula (I) são isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, flúor, como ^3H , ^{11}C , ^{13}N , ^{14}C , ^{15}O e ^{18}F . Esses compostos de Fórmula (I) marcados isotopicamente são úteis em ensaios de distribuição em tecidos de fármacos e/ou substratos. Por exemplo, os isótopos ^{11}C e ^{18}F são especialmente úteis no exame de tomografia por emissão de pósitrons (PET). A PET é útil como ferramenta diagnóstica ou de acompanhamento do tratamento que pode ser aplicada de forma translacional em ambiente pré-clínico e clínico. Possui também aplicações em determinar a farmacocinética de compostos, incluindo a biodistribuição. Compostos de Fórmula (I) marcados isotopicamente podem em geral ser preparados executando os procedimentos revelados abaixo, substituindo um reagente não marcado isotopicamente de fácil disponibilidade por um reagente marcado isotopicamente.

[0051] Sempre que utilizado na presente invenção, o termo “compostos da invenção” ou um termo similar destina-se a incluir os com-

postos da Fórmula geral I e qualquer subgrupo destes. Esse termo também se refere aos compostos representados na Tabela 1, seus derivados, *N*-óxidos, sais, solvatos, hidratos, formas estereoisoméricas, misturas racêmicas, formas tautoméricas, isômeros ópticos, análogos, pró-fármacos, ésteres e metabólitos, bem como seus análogos com nitrogênio quaternizados. As formas em *N*-óxido dos referidos compostos destinam-se a incluir compostos nos quais um ou diversos átomos de nitrogênio são oxidados ao chamado *N*-óxido.

[0052] Neste relatório descritivo e nas reivindicações anexadas, as formas no singular "um", "uma", "o" e "a" incluem referentes no plural a menos que o contexto indique claramente o contrário. A título de exemplo, "um composto" significa um composto ou mais de um composto.

[0053] Os termos descritos acima e outros utilizados no relatório descritivo serão bem entendidos pelos técnicos no assunto.

[0054] De preferência, os compostos de Fórmula I são definidos como tais, em que

A_1 e A_2 são selecionados a partir de C e N; em que, quando A_1 é C, então, A_2 é N; e em que, quando A_2 é C, então, A_1 é N; desde que quando A_2 for N, então, R_1 e R_5 não sejam simultaneamente -H.

[0055] Mais preferivelmente, A_1 é N e A_2 é C. Alternativamente, A_2 é N e A_1 é C; desde que quando A_2 for N, então, R_1 e R_5 não sejam simultaneamente -H.

[0056] De preferência, R_1 é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, - C_{1-6} alquila, -O- C_{1-6} alquila, -S- C_{1-6} alquila, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -C₃₋₆ cicloalquila, -O-C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₁ e -Het₁; em que cada uma das referidas - C_{1-6} alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O- C_{1-6} alquila e -S- C_{1-6} alquila.

[0057] Mais preferivelmente, R_1 é selecionado a partir de -F, -Cl, -CN, -O- C_{1-6} alquila, -O- C_{1-6} cicloalquila; em que cada uma das referidas - C_{1-6} alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -Me, -halo, -OH, -H, -ciclopropila, -ciclobutila; os -cicloalquilas são opcionais e independentemente substituídos com -Me, -halo, -OH, -H.

[0058] De preferência, R_5 está ligado a Z_1 ou Z_5 e é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, - C_{1-6} alquila, -O- C_{1-6} alquila, -S- C_{1-6} alquila, - NR_6R_7 , -(C=O)- R_8 , -(C=S)- R_8 , -SO₂- R_8 , -CN, -NR₆-SO₂- R_8 , - C_{3-6} cicloalquila, -O- C_{3-6} cicloalquila, -Ar₅ e -Het₅; em que cada uma das referidas - C_{1-6} alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O- C_{1-6} alquila e -S- C_{1-6} alquila.

[0059] Mais preferivelmente, R_5 é selecionado a partir de -F, -Cl, -CN, - C_{1-3} alquila, - C_{3-4} cicloalquila; em que cada uma das referidas - C_{1-3} alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -Me, -halo, -OH, -H; em que cada uma das referidas - C_{3-4} cicloalquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -Me, -halo, -OH, -H.

[0060] De preferência, R_2 é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, - C_{1-6} alquila, - C_{3-6} cicloalquila; em que cada uma das referidas - C_{1-6} alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₂₇ e -NR₁₃R₁₄.

[0061] Mais preferivelmente, R_2 é selecionado a partir de -H, - C_{1-3} alquila, - C_{3-4} cicloalquila; em que cada uma das referidas - C_{1-3} alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -H, -Me, -halo, -OH, -NR₁₃R₁₄; em que cada uma das referidas - C_{3-4} cicloalquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -H, -Me, -halo, -OH, -NR₁₃R₁₄.

[0062] De preferência, R_3 é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, - C_{1-6} alquila, - C_{3-6} cicloalquila; em que cada uma das referidas - C_{1-6} alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes

tes selecionados a partir de -halo, -OR₂₈ e -NR₁₅R₁₆.

[0063] Mais preferivelmente, R₃ é selecionado a partir de C₁₋₃ alquila, C₃₋₄ cicloalquila; em que cada uma das referidas -C₁₋₃ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -H, -Me, -halo, -OH, -NR₁₅R₁₆; em que cada uma das referidas -C₃₋₄ cicloalquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -H, -Me, -halo, -OH, -NR₁₅R₁₆.

[0064] De preferência, R₄ e R₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₆ cicloalquila, -O-C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₄ e -Het₄.

[0065] Mais preferivelmente, R₄ é selecionado a partir de -C₁₋₃ alquila, -O-C₁₋₃ alquila, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₄ cicloalquila, -O-C₃₋₄ cicloalquila; em que cada uma das referidas C₁₋₃ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -H, -Me, -halo, -OH, -NR₁₇R₁₈; em que cada uma das referidas -C₃₋₄ cicloalquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -H, -Me, -halo, -OH, -NR₁₇R₁₈.

[0066] Mais preferivelmente, R₈ é selecionado a partir de -C₁₋₃ alquila, -O-C₁₋₃ alquila, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₄ cicloalquila, -O-C₃₋₄ cicloalquila; em que cada uma das referidas -C₁₋₃ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -H, -Me, -halo, -OH, -NR₁₇R₁₈; em que cada uma das referidas -C₃₋₄ cicloalquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -H, -Me, -halo, -OH, -NR₁₇R₁₈.

[0067] De preferência, R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅ e R₃₆ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -halo, =O, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₆ e -Het₆; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Het₆, -Ar₆ e -NR₃₅R₃₆.

[0068] De preferência, R_{27} e R_{28} são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila e -Het₂.

[0069] Mais preferivelmente, R_{27} e R_{28} são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -C₁₋₃ alquila, -C₃₋₄ cicloalquila; em que cada uma das referidas -C₁₋₃ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -H, -Me, -halo; e em que cada uma das referidas -C₃₋₄ cicloalquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -H, -Me, -halo.

[0070] De preferência, R_{37} e R_{38} são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₇ e -Het₇.

[0071] Mais preferivelmente, R_{37} e R_{38} são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -C₁₋₃ alquila ou -C₃₋₄ cicloalquila; em que cada uma das referidas -C₁₋₃ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -H, -Me, -halo; e em que cada uma das referidas -C₃₋₄ cicloalquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -H, -Me, -halo, -OH.

[0072] De preferência, X_1 é selecionado a partir de -C₁₋₆ alquil-, -O-C₁₋₆ alquil-, -S-C₁₋₆ alquil-, -C₁₋₆ alquil-NR₃-C₁₋₆ alquil-, -NR₃-C₁₋₆ alquil-, -NR₃-, -O-; em que cada um dos referidos -C₁₋₆ alquil- é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -fenila e -NR₃₃R₃₄.

[0073] Mais preferivelmente, X_1 é selecionado a partir de -O-C₁₋₃ alquila, -NR₃-C₁₋₃ alquil-; em que cada uma das referidas -C₁₋₃ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -H, -halo, -CF₃, -CHF₂, -C₁₋₃ alquila, -C ou substituído para formar um ciclopropila, ciclobutila ou oxatano; em que cada uma das referidas ciclopropila, ciclobutila ou oxatano é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 -H, -Me, -halo, -OH.

[0074] De preferência, X_2 é selecionado a partir de $-C_{1-6}$ alquil-, $-O-C_{1-6}$ alquil-, $-S-C_{1-6}$ alquil-, $-C_{1-6}$ alquil- NR_2-C_{1-6} alquil-, $-NR_2-C_{1-6}$ alquil-, $-NR_2$ -, $-O$ -; em que cada um dos referidos $-C_{1-6}$ alquil- é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, $-C_{1-6}$ alquila, $-O-C_{1-6}$ alquila, $-S-C_{1-6}$ alquila, -fenila e $-NR_{31}R_{32}$.

[0075] Mais preferivelmente, X_2 é selecionado a partir de $-O-C_1$ alquil-, $-NR_2-C_1$ alquila; em que cada uma das referidas $-C_1$ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 2 -H, -halo, -Me ou dissubstituído para formar um ciclopropila, ciclobutila, oxatano; em que cada uma das referidas ciclopropila, ciclobutila ou oxatano é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 -H, -Me, -halo, -OH.

[0076] De preferência, Ar_1 , Ar_4 , Ar_5 , Ar_6 e Ar_7 são cada qual independentemente um ciclo aromático de 5 a 10 membros compreendendo opcionalmente 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S; sendo cada um dos referidos Ar_1 , Ar_4 , Ar_5 , Ar_6 e Ar_7 opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, $-C_{1-6}$ alquila, $-O-C_{1-6}$ alquila, $-S-C_{1-6}$ alquila, $-NR_{19}R_{20}$; em que cada uma das referidas $-C_{1-6}$ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo.

[0077] Mais preferivelmente, Ar_1 , Ar_4 , Ar_5 , Ar_6 e Ar_7 são selecionados cada qual independentemente a partir de qualquer anel aromático de 5 ou 6 membros.

[0078] De preferência, Het_1 , Het_2 , Het_4 , Het_5 , Het_6 e Het_7 são cada qual independentemente um heterociclo de 3 a 10 membros tendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S; em que cada um dos referidos Het_1 , Het_2 , Het_4 , Het_5 , Het_6 e Het_7 é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, $-C_{1-6}$ alquila, $-O-C_{1-6}$ alquila, $-S-C_{1-6}$ alquila, $=O$, $-(C=O)-C_{1-6}$ alquila e $-NR_{21}R_{22}$; em que cada uma das referidas $-C_{1-6}$

alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo.

[0079] Mais preferivelmente, Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ e Het₇ são selecionados cada qual independentemente a partir de qualquer heterociclo saturado ou insaturado de 5 ou 6 membros.

[0080] De preferência, Het₈ é um heterociclo de 3 a 10 membros tendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S;

em que o referido Het₈ é opcional e independentemente substituído com 1 a 6 substituintes selecionados a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquila e -NR₂₁R₂₂; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

em que, quando R₁ é -H, então, pelo menos um heteroátomo de Het₈ está ligado a X₁.

[0081] Mais preferivelmente, Het₈ é selecionado a partir de pirrolidina ou piperidina e opcional e independentemente substituído com 1 a 6 substituintes selecionados a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquila e -NR₂₁R₂₂; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo.

[0082] De preferência, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ e Z₅ são selecionados cada qual independentemente a partir de C e N.

[0083] Mais preferivelmente, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ e Z₅ são todos C.

[0084] Em uma modalidade específica, a presente invenção provê um composto de Fórmula I ou seu estereoisômero, tautômero, mistura racêmica, metabólito, pré- ou profármaco, sal, hidrato, forma em N-óxido ou solvato; em que um ou mais dos seguintes se aplicam:

R₁ é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -C₃₋₆ cicloalquila, -O-C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₁ e -Het₁; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independen-

temente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-C₁₋₆ alquila e -S-C₁₋₆ alquila; em que, quando A₂ é N, então, R₁ e R₅ não são simultaneamente -H;

R₅ está ligado a Z₁ ou Z₅ e é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -C₃₋₆ cicloalquila, -O-C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₅ e -Het₅; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-C₁₋₆ alquila e -S-C₁₋₆ alquila;

R₂ é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila e -C₃₋₆ cicloalquila; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₂₇ e -NR₁₃R₁₄;

R₃ é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₂₈ e -NR₁₅R₁₆;

R₄ e R₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₆ cicloalquila, -O-C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₄ e -Het₄;

R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅ e R₃₆ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -halo, =O, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₆ e -Het₆; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Het₆, -Ar₆ e -NR₃₇R₃₈;

R₂₇ e R₂₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila e -Het₂:

R₃₇ e R₃₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₇ e -Het₇;

X₁ é selecionado a partir de -C₁₋₆ alquil-, -O-C₁₋₆ alquil-, -S-C₁₋₆ alquil-, -C₁₋₆ alquil-NR₃-C₁₋₆ alquil-, -NR₃-C₁₋₆ alquil-, -NR₃- e -O-; em que cada um dos referidos -C₁₋₆ alquil- é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -fenila e -NR₃₃R₃₄;

X₂ é selecionado a partir de -C₁₋₆ alquil-, -O-C₁₋₆ alquil-, -S-C₁₋₆ alquil-, -C₁₋₆ alquil-NR₂-C₁₋₆ alquil-, -NR₂-C₁₋₆ alquil-, -NR₂- e -O-; em que cada um dos referidos -C₁₋₆ alquil- é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -fenila e -NR₃₁R₃₂;

Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ e Ar₇ são cada qual independentemente um ciclo aromático de 5 a 10 membros compreendendo opcionalmente 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S; sendo cada um dos referidos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ e Ar₇ opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila e -NR₁₉R₂₀; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ e Het₇ são cada qual independentemente um heterociclo de 3 a 10 membros tendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S; em que cada um dos referidos Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ e Het₇ é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquila e -NR₂₁R₂₂; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e

independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

Het₈ é um heterociclo de 3 a 10 membros tendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S;

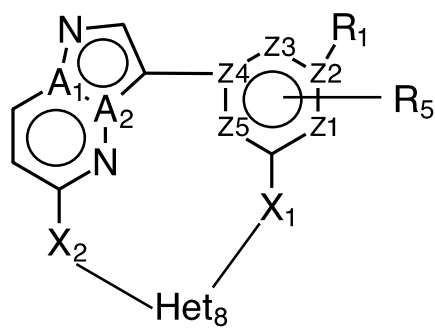
em que o referido Het₈ é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquila e -NR₂₁R₂₂; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

em que, quando R₁ é -H, então, pelo menos um heteroátomo de Het₈ está ligado a X₁;

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ e Z₅ são selecionados cada qual independentemente a partir de C e N; e

A₁ e A₂ são selecionados cada qual independentemente a partir de C e N.

[0085] Em uma modalidade adicional, a presente invenção provê um composto de Fórmula I ou seu estereoisômero, tautômero, mistura racêmica, metabólito, pré- ou profármaco, sal, hidrato, forma em N-óxido ou solvato,



em que:

R₁ é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -C₃₋₆ cicloalquila, -O-C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₁ e -Het₁; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de –

halo, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-C₁₋₆ alquila e -S-C₁₋₆ alquila;

R₅ está ligado a Z₁ ou Z₅ e é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -C₃₋₆ cicloalquila, -O-C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₅ e -Het₅; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-C₁₋₆ alquila e -S-C₁₋₆ alquila;

R₂ é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila e -C₃₋₆ cicloalquila; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₂₇ e -NR₁₃R₁₄;

R₃ é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₂₈ e -NR₁₅R₁₆;

R₄ e R₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₆ cicloalquila, -O-C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₄ e -Het₄;

R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅ e R₃₆ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -halo, =O, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₆ e -Het₆; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Het₆, -Ar₆ e -NR₃₇R₃₈;

R₂₇ e R₂₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila e -Het₂;

R₃₇ e R₃₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -

C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₇ e -Het₇;

X₁ é selecionado a partir de -C₁₋₆ alquil-, -O-C₁₋₆ alquil-, -S-C₁₋₆ alquil-, -C₁₋₆ alquil-NR₃-C₁₋₆ alquil-, -NR₃-C₁₋₆ alquil-, -NR₃- e -O-; em que cada um dos referidos -C₁₋₆ alquil- é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -fenila e -NR₃₃R₃₄;

X₂ é selecionado a partir de -C₁₋₆ alquil-, -O-C₁₋₆ alquil-, -S-C₁₋₆ alquil-, -C₁₋₆ alquil-NR₂-C₁₋₆ alquil-, -NR₂-C₁₋₆ alquil-, -NR₂- e -O-; em que cada um dos referidos -C₁₋₆ alquil- é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -fenila e -NR₃₁R₃₂;

Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ e Ar₇ são cada qual independentemente um ciclo aromático de 5 a 10 membros compreendendo opcionalmente 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S; sendo cada um dos referidos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ e Ar₇ opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila e -NR₁₉R₂₀; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ e Het₇ são cada qual independentemente um heterociclo de 3 a 10 membros tendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S; em que cada um dos referidos Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ e Het₇ é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquila e -NR₂₁R₂₂; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

Het₈ é um heterociclo de 3 a 10 membros tendo de 1 a 3

heteroátomos selecionados a partir de O, N e S;

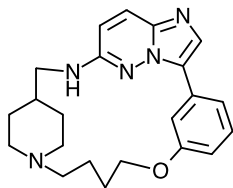
em que o referido Het₈ é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquila e -NR₂₁R₂₂; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

em que, quando R₁ é -H, então, pelo menos um heteroátomo de Het₈ está ligado a X₁;

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ e Z₅ são selecionados cada qual independentemente a partir de C e N; e

A₁ e A₂ são selecionados cada qual independentemente a partir de C e N;

desde que o referido composto não seja



[0086] Especificamente, X₁, e X₂, neste relatório descritivo, representam birradicais, os quais considerados junto com os radicais aos quais estão ligados formam um composto macrocíclico de pirazol-pirimidina. Os referidos birradicais podem estar presentes em qualquer uma das duas direções na pirazol-pirimidina macrocíclica, mas estão, de preferência, na direção descrita abaixo.

[0087] Fazendo referência à Fórmula I:

X₁ é selecionado a partir da lista compreendendo *-C₁₋₆ alquil-, *-O-C₁₋₆ alquil-, *-S-C₁₋₆ alquil-, *-C₁₋₆ alquil-NR₃-C₁₋₆ alquil-, *-NR₃-C₁₋₆ alquil-, *-NR₃-, *-O-; * em que o referido birradical é de preferência ligado à porção arila ou heteroarila via *;

X₂ é selecionado a partir da lista compreendendo *-C₁₋₆ alquil-, *-O-C₁₋₆ alquil-, *-S-C₁₋₆ alquil-, *-C₁₋₆ alquil-NR₂-C₁₋₆ alquil-, *-NR₂-C₁₋₆ alquil-, *-NR₂-, *-O-; * em que o referido birradical é de prefe-

rência ligado à porção arila ou heteroarila via *;

[0088] Em ainda mais uma modalidade, a presente invenção provê um composto de Fórmula I ou seu estereoisômero, tautômero, mistura racêmica, metabólito, pré- ou profármaco, sal, hidrato, forma em N-óxido ou solvato; em que:

R_1 é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, - C_{1-6} alquila, -O- C_{1-6} alquila, -S- C_{1-6} alquila, - NR_9R_{10} , -(C=O)- R_4 , -(C=S)- R_4 , - SO_2 - R_4 , -CN, - NR_9 - SO_2 - R_4 , - C_{3-6} cicloalquila, -O- C_{3-6} cicloalquila, - Ar_1 e -Het₁; em que cada uma das referidas - C_{1-6} alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₃₅, - $NR_{11}R_{12}$, -O- C_{1-6} alquila e -S- C_{1-6} alquila; em que, quando A_2 é N, então, R_1 e R_5 não são simultaneamente -H;

R_5 está ligado a Z_1 ou Z_5 e é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, - C_{1-6} alquila, -O- C_{1-6} alquila, -S- C_{1-6} alquila, - NR_6R_7 , -(C=O)- R_8 , -(C=S)- R_8 , - SO_2 - R_8 , -CN, - NR_6 - SO_2 - R_8 , - C_{3-6} cicloalquila, -O- C_{3-6} cicloalquila, - Ar_5 e -Het₅; em que cada uma das referidas - C_{1-6} alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₃₆, - $NR_{23}R_{24}$, -O- C_{1-6} alquila e -S- C_{1-6} alquila;

R_2 é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, - C_{1-6} alquila e - C_{3-6} cicloalquila; em que cada uma das referidas - C_{1-6} alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₂₇ e - $NR_{13}R_{14}$;

R_3 é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, - C_{1-6} alquila e - C_{3-6} cicloalquila; em que cada uma das referidas - C_{1-6} alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₂₈ e - $NR_{15}R_{16}$;

R_4 e R_8 são selecionados cada qual independentemente a partir de -halo, -OH, - C_{1-6} alquila, -O- C_{1-6} alquila, -S- C_{1-6} alquila, - $NR_{17}R_{18}$, - C_{3-6} cicloalquila, -O- C_{3-6} cicloalquila, - Ar_4 e -Het₄;

R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅ e R₃₆ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -halo, =O, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₆ e -Het₆; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Het₆, -Ar₆ e -NR₃₇R₃₈;

R₂₇ e R₂₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila e -Het₂:

R₃₇ e R₃₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₇ e -Het₇;

X₁ é selecionado a partir de -C₁₋₆ alquil-, -O-C₁₋₆ alquil-, -S-C₁₋₆ alquil-, -C₁₋₆ alquil-NR₃-C₁₋₆ alquil-, -NR₃-C₁₋₆ alquil- e -NR₃-;

X₂ é selecionado a partir de -O-CH₂-, -S-CH₂- e -NR₂-CH₂-;

Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ e Ar₇ são cada qual independentemente um ciclo aromático de 5 a 10 membros compreendendo opcionalmente 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S; sendo cada uma das referidas Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ e Ar₇ opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila e -NR₁₉R₂₀; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ e Het₇ são cada qual independentemente um heterociclo de 3 a 10 membros tendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S; em que cada uma das referidas Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ e Het₇ é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquila e -NR₂₁R₂₂; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opci-

onal e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

Het₈ é um heterociclo de 3 a 10 membros tendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S;

em que o referido Het₈ é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquila e -NR₂₁R₂₂; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

em que, quando R₁ é -H, então, pelo menos um heteroátomo de Het₈ está ligado a X₁;

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ e Z₅ são selecionados cada qual independentemente a partir de C e N; e

A₁ e A₂ são selecionados cada qual independentemente a partir de C e N.

[0089] Em outra modalidade, a presente invenção provê um composto de Fórmula I ou seu estereoisômero, tautômero, mistura racêmica, metabólito, pré- ou profármaco, sal, hidrato, forma em N-óxido ou solvato; em que:

R₁ é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -C₃₋₆ cicloalquila, -O-C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₁ e -Het₁; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-C₁₋₆ alquila e -S-C₁₋₆ alquila; em que, quando A₂ é N, então, R₁ e R₅ não são simultaneamente -H.

R₅ está ligado a Z₁ ou Z₅ e é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -C₃₋₆ cicloalquila, -O-C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₅ e -Het₅; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes se-

lecionados a partir de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-C₁₋₆ alquila e -S-C₁₋₆ alquila;

R₂ é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila e -C₃₋₆ cicloalquila; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₂₇ e -NR₁₃R₁₄;

R₃ é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila e -C₃₋₆ cicloalquila; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₂₈ e -NR₁₅R₁₆;

R₄ e R₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -NR₁₇R₁₈, -O-C₃₋₆ cicloalquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₄ e -Het₄;

R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₇ e R₃₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -halo, =O, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₆ e -Het₆; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Het₆, -Ar₆ e -NR₃₅R₃₆;

R₂₇ e R₂₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila e -Het₂;

R₃₇ e R₃₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₇ e -Het₇;

X₁ é selecionado a partir de -C₁₋₆ alquil-, -O-C₁₋₆ alquil-, -S-C₁₋₆ alquil-, -C₁₋₆ alquil-NR₃-C₁₋₆ alquil-, -NR₃-C₁₋₆ alquil-, -NR₃- e -O-; em que cada um dos referidos -C₁₋₆ alquil- é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -fenila e -

NR₃₃R₃₄

X₂ é selecionado a partir de -C₁₋₆ alquil-, -O-C₁₋₆ alquil-, -S-C₁₋₆ alquil-, -C₁₋₆ alquil-NR₂-C₁₋₆ alquil-, -NR₂-C₁₋₆ alquil-, -NR₂- e -O-; em que cada um dos referidos -C₁₋₆ alquil- é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -fenila e -NR₃₁R₃₂;

Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ e Ar₇ são cada qual independentemente um ciclo aromático de 5 a 10 membros compreendendo opcionalmente 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S; sendo cada um dos referidos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ e Ar₇ opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila e -NR₁₉R₂₀; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ e Het₇ são cada qual independentemente um heterociclo de 3 a 10 membros tendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S; em que cada um dos referidos Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ e Het₇ é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquila e -NR₂₁R₂₂; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

Het₈ é um heterociclo bivalente de 3 a 10 membros tendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S;

em que pelo menos um dos heteroátomos está ligado a X₁;
e

em que o referido Het₈ é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquila e -

R₂ é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₂₇ e -NR₁₃R₁₄;

R₃ é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₂₈ e -NR₁₅R₁₆;

R₄ e R₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₆ cicloalquila, -O-C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₄ e -Het₄;

R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅ e R₃₆ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -halo, =O, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₆ e -Het₆; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Het₆, -Ar₆ e -NR₃₅R₃₆;

R₂₇ e R₂₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila e Het₂;

R₃₅ e R₃₆ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₇ e -Het₇;

X₁ é selecionado a partir de -C₁₋₆ alquil-, -O-C₁₋₆ alquil-, -S-C₁₋₆ alquil-, -C₁₋₆ alquil-NR₃-C₁₋₆ alquil-, -NR₃-C₁₋₆ alquil-, -NR₃-, -O-; em que cada um dos referidos -C₁₋₆ alquil- é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -fenila e -NR₃₃R₃₄

X₂ é selecionado a partir de -C₁₋₆ alquil-, -O-C₁₋₆ alquil-, -S-

C₁₋₆ alquil-, -C₁₋₆ alquil-NR₃-C₁₋₆ alquil-, -NR₂-C₁₋₆ alquil-, -NR₂-, -O-; em que cada um dos referidos -C₁₋₆ alquil- é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -fenila e -NR₃₁R₃₂;

Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ e Ar₇ são cada qual independentemente um ciclo aromático de 5 a 10 membros compreendendo opcionalmente 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S; sendo cada um dos referidos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ e Ar₇ opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -NR₁₉R₂₀; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ e Het₇ são cada qual independentemente um heterociclo de 3 a 10 membros tendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S; em que cada um dos referidos Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ e Het₇ é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquila e -NR₂₁R₂₂; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

Het₈ é um heterociclo de 3 a 10 membros tendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S;

em que o referido Het₈ é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquila e -NR₂₁R₂₂; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

em que, quando R₁ é -H, então, pelo menos um heteroátomo de Het₈ está ligado a X₁;

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ e Z₅ são selecionados cada qual independen-

temente a partir de C e N.

[0091] De preferência, os compostos de Fórmula Ia são definidos como tais em que:

de preferência, R_1 é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, - C_{1-6} alquila, -O- C_{1-6} alquila, -S- C_{1-6} alquila, - NR_9R_{10} , -(C=O)- R_4 , -(C=S)- R_4 , -SO₂- R_4 , -CN, - NR_9 -SO₂- R_4 , - C_{3-6} cicloalquila, -O- C_{3-6} cicloalquila, -Ar₁ e -Het₁; em que cada uma das referidas - C_{1-6} alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O- C_{1-6} alquila e -S- C_{1-6} alquila.

[0092] Mais preferivelmente, R_1 é selecionado a partir de -F, -Cl, -CN, -O- C_{1-6} alquila, -O- C_{1-6} cicloalquila; em que cada uma das referidas - C_{1-6} alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -Me, -halo, -OH, -H, ciclopropila, ciclobutila; os cicloalquilas são opcionais e independentemente substituídos com -Me, -halo, -OH, -H.

[0093] De preferência, R_5 está ligado a Z₁ ou Z₅ e é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, - C_{1-6} alquila, -O- C_{1-6} alquila, -S- C_{1-6} alquila, -NR₆R₇, -(C=O)- R_8 , -(C=S)- R_8 , -SO₂- R_8 , -CN, -NR₆-SO₂- R_8 , - C_{3-6} cicloalquila, -O- C_{3-6} cicloalquila, -Ar₅ e -Het₅; em que cada uma das referidas - C_{1-6} alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O- C_{1-6} alquila e -S- C_{1-6} alquila.

[0094] Mais preferivelmente, R_5 é selecionado a partir de -F, -Cl, -CN, - C_{1-3} alquila, - C_{3-4} cicloalquila; em que cada uma das referidas - C_{1-3} alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -Me, -halo, -OH, -H; em que cada uma das referidas C_{3-4} cicloalquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -Me, -halo, -OH, -H.

[0095] De preferência, R_2 é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, - C_{1-6} alquila, - C_{3-6} cicloalquila; em que cada uma das referidas - C_{1-6} alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituin-

tes selecionados a partir de -halo, -OR₂₇ e -NR₁₃R₁₄.

[0096] Mais preferivelmente, R₂ é selecionado a partir de -H, -C₁₋₃ alquila, -C₃₋₄ cicloalquila; em que cada uma das referidas -C₁₋₃ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -H, -Me, -halo, -OH, -NR₁₃R₁₄; em que cada uma das referidas C₃₋₄ cicloalquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -H, -Me, -halo, -OH, -NR₁₃R₁₄.

[0097] De preferência, R₃ é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₂₈ e -NR₁₅R₁₆.

[0098] Mais preferivelmente, R₃ é selecionado a partir de C₁₋₃ alquila, C₃₋₄ cicloalquila; em que cada uma das referidas -C₁₋₃ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -H, -Me, -halo, -OH, -NR₁₅R₁₆; em que cada uma das referidas -C₃₋₄ cicloalquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -H, -Me, -halo, -OH, -NR₁₅R₁₆.

[0099] De preferência, R₄ e R₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₆ cicloalquila, -O-C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₄ e -Het₄.

[0100] Mais preferivelmente, R₄ é selecionado a partir de -C₁₋₃ alquila, -O-C₁₋₃ alquila, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₄ cicloalquila, -O-C₃₋₄ cicloalquila; em que cada uma das referidas -C₁₋₃ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -H, -Me, -halo, -OH, -NR₁₇R₁₈; em que cada uma das referidas -C₃₋₄cicloalquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -H, -Me, -halo, -OH, -NR₁₇R₁₈.

[0101] Mais preferivelmente, R₈ é selecionado a partir de -C₁₋₃ alquila, -O-C₁₋₃ alquila, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₄ cicloalquila, -O-C₃₋₄ cicloalquila; em que cada uma das referidas -C₁₋₃ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -H, -Me, -halo, -OH, -NR₁₇R₁₈; em que

cada uma das referidas $-C_{3-4}$ cicloalquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 $-H$, $-Me$, $-halo$, $-OH$, $-NR_{17}R_{18}$.

[0102] De preferência, R_6 , R_7 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} , R_{31} , R_{32} , R_{33} , R_{34} , R_{35} e R_{36} são selecionados cada qual independentemente a partir de $-H$, $-halo$, $=O$, $-OH$, $-C_{1-6}$ alquila, $-O-C_{1-6}$ alquila, $-S-C_{1-6}$ alquila, $-C_{3-6}$ cicloalquila, $-Ar_6$ e $-Het_6$; em que cada uma das referidas $-C_{1-6}$ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de $-halo$, $-OH$, $-O-C_{1-6}$ alquila, $-S-C_{1-6}$ alquila, $-C_{3-6}$ cicloalquila, $-Het_6$, $-Ar_6$ e $-NR_{35}R_{36}$.

[0103] De preferência, R_{27} e R_{28} são selecionados cada qual independentemente a partir de $-H$, $-C_{1-6}$ alquila, $-C_{3-6}$ cicloalquila e $-Het_2$.

[0104] Mais preferivelmente, R_{27} e R_{28} são selecionados cada qual independentemente a partir de $-H$, $-C_{1-3}$ alquila ou $-C_{3-4}$ cicloalquila; em que cada uma das referidas $-C_{1-3}$ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 $-H$, $-Me$, $-halo$; e em que cada uma das referidas $-C_{3-4}$ cicloalquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 $-H$, $-Me$, $-halo$.

[0105] De preferência, R_{37} e R_{38} são selecionados cada qual independentemente a partir de $-H$, $-halo$, $-OH$, $-C_{1-6}$ alquila, $-O-C_{1-6}$ alquila, $-S-C_{1-6}$ alquila, $-C_{3-6}$ cicloalquila, $-Ar_7$ e $-Het_7$.

[0106] Mais preferivelmente, R_{37} e R_{38} são selecionados cada qual independentemente a partir de $-H$, $-C_{1-3}$ alquila ou $-C_{3-4}$ cicloalquila; em que cada uma das referidas $-C_{1-3}$ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 $-H$, $-Me$, $-halo$; e em que cada uma das referidas $-C_{3-4}$ cicloalquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 $-H$, $-Me$, $-halo$, $-OH$.

[0107] De preferência, X_1 é selecionado a partir de $-C_{1-6}$ alquil-, $-O-C_{1-6}$ alquil-, $-S-C_{1-6}$ alquil-, $-C_{1-6}$ alquil- NR_3-C_{1-6} alquil-, $-NR_3-C_{1-6}$ alquil-, $-NR_3-$, $-O-$; em que cada um dos referidos $-C_{1-6}$ alquil- é opcional e in-

dependentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -fenila e -NR₃₃R₃₄.

[0108] Mais preferivelmente, X₁ é selecionado a partir de -O-C₁₋₃ alquila, -NR₃-C₁₋₃ alquil-; em que cada uma das referidas -C₁₋₃ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -H, -halo, -CF₃, CHF₂, -C₁₋₃ alquila, -C ou substituído para formar um ciclopropila, ciclobutila ou oxatano; em que cada uma das referidas ciclopropila, ciclobutila ou oxatano é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 -H, -Me, -halo, -OH.

[0109] De preferência, X₂ é selecionado a partir de -C₁₋₆ alquil-, -O-C₁₋₆ alquil-, -S-C₁₋₆ alquil-, -C₁₋₆ alquil-NR₂-C₁₋₆ alquil-, -NR₂-C₁₋₆ alquil-, -NR₂-, -O-; em que cada um dos referidos -C₁₋₆ alquil- é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -fenila e -NR₃₁R₃₂.

[0110] Mais preferivelmente, X₂ é selecionado a partir de -O-C₁ alquil-, -NR₂-C₁ alquila; em que cada uma das referidas -C₁ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 2 -H, -halo, -Me ou dissustituído para formar um ciclopropila, ciclobutila, oxatano; em que cada um dos referidos ciclopropila, ciclobutila ou oxatano é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 -H, -Me, -halo, -OH.

[0111] De preferência, Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ e Ar₇ são cada qual independentemente um ciclo aromático de 5 a 10 membros compreendendo opcionalmente 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S; sendo cada um dos referidos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ e Ar₇ opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -NR₁₉R₂₀; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo.

[0112] Mais preferivelmente, Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ e Ar₇ são selecionados cada qual independentemente a partir de qualquer anel aromático de 5 ou 6 membros.

[0113] De preferência, Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ e Het₇ são cada qual independentemente um heterociclo de 3 a 10 membros tendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S; em que cada um dos referidos Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ e Het₇ é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquila e -NR₂₁R₂₂; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo.

[0114] Mais preferivelmente, Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ e Het₇ são selecionados cada qual independentemente a partir de qualquer heterociclo saturado ou insaturado de 5 ou 6 membros.

[0115] De preferência, Het₈ é um heterociclo de 3 a 10 membros tendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S;

em que o referido Het₈ é opcional e independentemente substituído com 1 a 6 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquila e -NR₂₁R₂₂; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

em que, quando R₁ é -H, então, pelo menos um heteroátomo de Het₈ está ligado a X₁.

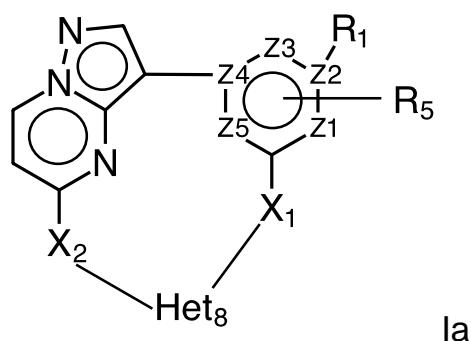
[0116] Mais preferivelmente, Het₈ é selecionado a partir de piperidina ou pirrolidina e, opcional e independentemente, substituído com 1 to 6 substituintes selecionados a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquila e -NR₂₁R₂₂; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo.

[0117] De preferência, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ e Z₅ são selecionados cada

qual independentemente a partir de C e N.

[0118] Mais preferivelmente, Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 e Z_5 são todos C.

[0119] Em mais uma modalidade específica, a presente invenção provê um composto de Fórmula Ia ou seu estereoisômero, tautômero, mistura racêmica, metabólito, pré- ou profármaco, sal, hidrato, forma em N-óxido ou solvato; em que um ou mais dos seguintes se aplicam:



R_1 é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, - C_{1-6} alquila, -O- C_{1-6} alquila, -S- C_{1-6} alquila, - NR_9R_{10} , -(C=O)- R_4 , -(C=S)- R_4 , - SO_2 - R_4 , -CN, - NR_9 - SO_2 - R_4 , - C_{3-6} cicloalquila, -O- C_{3-6} cicloalquila, - Ar_1 e -Het₁; em que cada uma das referidas - C_{1-6} alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₃₅, - $NR_{11}R_{12}$, -O- C_{1-6} alquila e -S- C_{1-6} alquila;

R_5 está ligado a Z_1 ou Z_5 e é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, - C_{1-6} alquila, -O- C_{1-6} alquila, -S- C_{1-6} alquila, - NR_6R_7 , -(C=O)- R_8 , -(C=S)- R_8 , - SO_2 - R_8 , -CN, - NR_6 - SO_2 - R_8 , - C_{3-6} cicloalquila, -O- C_{3-6} cicloalquila, - Ar_5 e -Het₅; em que cada uma das referidas - C_{1-6} alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₃₆, - $NR_{23}R_{24}$, -O- C_{1-6} alquila e -S- C_{1-6} alquila;

R_2 é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, - C_{1-6} alquila e - C_{3-6} cicloalquila; em que cada uma das referidas - C_{1-6} alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₂₇ e - $NR_{13}R_{14}$;

R_3 é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, - C_{1-6} alquila e -

C₃₋₆ cicloalquila; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₂₈ e -NR₁₅R₁₆;

R₄ e R₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₆ cicloalquila, -O-C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₄ e -Het₄;

R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₇ e R₃₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -halo, =O, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₆ e -Het₆; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Het₆, -Ar₆ e -NR₃₅R₃₆;

R₂₇ e R₂₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila e -Het₂;

R₃₇ e R₃₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₇ e -Het₇;

X₁ é selecionado a partir de -C₁₋₆ alquil-, -O-C₁₋₆ alquil-, -S-C₁₋₆ alquil-, -C₁₋₆ alquil-NR₃-C₁₋₆ alquil-, -NR₃-C₁₋₆ alquil-, -NR₃- e -O-; em que cada um dos referidos -C₁₋₆ alquil- é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -fenila e -NR₃₃R₃₄

X₂ é selecionado a partir de -C₁₋₆ alquil-, -O-C₁₋₆ alquil-, -S-C₁₋₆ alquil-, -C₁₋₆ alquil-NR₃-C₁₋₆ alquil-, -NR₂-C₁₋₆ alquil-, -NR₂- e -O-; em que cada um dos referidos -C₁₋₆ alquil- é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -fenila e -

$\text{NR}_{31}\text{R}_{32}$;

Ar_1 , Ar_4 , Ar_5 , Ar_6 e Ar_7 são cada qual independentemente um ciclo aromático de 5 a 10 membros compreendendo opcionalmente 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S; sendo cada um dos referidos Ar_1 , Ar_4 , Ar_5 , Ar_6 e Ar_7 opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, $-\text{C}_{1-6}$ alquila, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ alquila, $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ alquila e $-\text{NR}_{19}\text{R}_{20}$; em que cada uma das referidas $-\text{C}_{1-6}$ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

Het_1 , Het_2 , Het_4 , Het_5 , Het_6 e Het_7 são cada qual independentemente um heterociclo de 3 a 10 membros tendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S; em que cada um dos referidos Het_1 , Het_2 , Het_4 , Het_5 , Het_6 e Het_7 é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, $-\text{C}_{1-6}$ alquila, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ alquila, $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ alquila, =O, $-(\text{C}=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ alquila e $-\text{NR}_{21}\text{R}_{22}$; em que cada uma das referidas $-\text{C}_{1-6}$ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

Het_8 é um heterociclo de 3 a 10 membros tendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S;

em que o referido Het_8 é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, $-\text{C}_{1-6}$ alquila, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ alquila, $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ alquila, =O, $-(\text{C}=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ alquila e $-\text{NR}_{21}\text{R}_{22}$; em que cada uma das referidas $-\text{C}_{1-6}$ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

em que, quando R_1 é -H, então, pelo menos um heteroátomo de Het_8 está ligado a X_1 ;

Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 e Z_5 são selecionados cada qual independentemente a partir de C e N.

[0120] Especificamente, X_1 , e X_2 , neste relatório descritivo, representam birradicais, os quais considerados junto com os radicais aos

quais estão ligados formam um composto macrocíclico de pirazol-pirimidina. Os referidos birradicais podem estar presentes em qualquer uma das duas direções na pirazol-pirimidina macrocíclica, mas de preferência estão presentes na direção descrita abaixo.

[0121] Fazendo referência à Fórmula Ia:

X_1 é selecionado a partir da lista compreendendo *-C₁₋₆ alquil-, *-O-C₁₋₆ alquil-, *-S-C₁₋₆ alquil-, *-C₁₋₆ alquil-NR₃-C₁₋₆ alquil-, *-NR₃-C₁₋₆ alquil-, *-NR₃-, *-O-; * em que o referido birradical é de preferência ligado à porção arila ou heteroarila via *;

X_2 é selecionado a partir da lista compreendendo *-C₁₋₆ alquil-, *-O-C₁₋₆ alquil-, *-S-C₁₋₆ alquil-, *-C₁₋₆ alquil-NR₂-C₁₋₆ alquil-, *-NR₂-C₁₋₆ alquil-, *-NR₂-, *-O-; * em que o referido birradical é de preferência ligado à porção arila ou heteroarila via *;

[0122] Em ainda outra modalidade, a presente invenção provê um composto de Fórmula Ia ou seu estereoisômero, tautômero, mistura racêmica, metabólito, pré- ou profármaco, sal, hidrato, forma em N-óxido ou solvato; em que:

R_1 é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -C₃₋₆ cicloalquila, -O-C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₁ e -Het₁; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-C₁₋₆ alquila e -S-C₁₋₆ alquila;

R_5 está ligado a Z₁ ou Z₅ e é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -C₃₋₆ cicloalquila, -O-C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₅ e -Het₅; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-C₁₋₆ alquila e -S-C₁₋₆ alquila;

R₂ é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₂₇ e -NR₁₃R₁₄;

R₃ é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₂₈ e -NR₁₅R₁₆;

R₄ e R₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₆ cicloalquila, -O-C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₄ e -Het₄;

R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅ e R₃₆ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -halo, =O, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₆ e -Het₆; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Het₆, -Ar₆ e -NR₃₇R₃₈;

R₂₇ e R₂₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila e -Het₂;

R₃₇ e R₃₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₇ e -Het₇;

X₁ é selecionado a partir de -C₁₋₆ alquil-, -O-C₁₋₆ alquil-, -S-C₁₋₆ alquil-, -C₁₋₆ alquil-NR₃-C₁₋₆ alquil-, -NR₃-C₁₋₆ alquil- e -NR₃-;

X₂ é selecionado a partir de -O-CH₂-, -S-CH₂- e -NR₂-CH₂-;

Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ e Ar₇ são cada qual independentemente um ciclo aromático de 5 a 10 membros compreendendo opcionalmente 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S; sendo cada um dos referidos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ e Ar₇ opcional e independentemente

substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila e -NR₁₉R₂₀; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ e Het₇ são cada qual independentemente um heterociclo de 3 a 10 membros tendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S; em que cada um dos referidos Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ e Het₇ é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquila e -NR₂₁R₂₂; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

Het₈ é um heterociclo de 3 a 10 membros tendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S;

em que o referido Het₈ é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquila e -NR₂₁R₂₂; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

em que, quando R₁ é -H, então, pelo menos um heteroátomo de Het₈ está ligado a X₁;

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ e Z₅ são selecionados cada qual independentemente a partir de C e N.

[0123] Em ainda mais uma modalidade, a presente invenção provê um composto de Fórmula Ia ou seu estereoisômero, tautômero, mistura racêmica, metabólito, pré- ou profármaco, sal, hidrato, forma em N-óxido ou solvato; em que:

R₁ é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -C₃₋₆ cicloalquila, -O-C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₁ e -Het₁;

em que cada uma das referidas $-C_{1-6}$ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, $-OR_{35}$, $-NR_{11}R_{12}$, $-O-C_{1-6}$ alquila e $-S-C_{1-6}$ alquila;

R_5 está ligado a Z_1 ou Z_5 e é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, $-C_{1-6}$ alquila, $-O-C_{1-6}$ alquila, $-S-C_{1-6}$ alquila, $-NR_6R_7$, $-(C=O)-R_8$, $-(C=S)-R_8$, $-SO_2-R_8$, -CN, $-NR_6-SO_2-R_8$, $-C_{3-6}$ cicloalquila, $-O-C_{3-6}$ cicloalquila, $-Ar_5$ e $-Het_5$; em que cada uma das referidas $-C_{1-6}$ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, $-OR_{36}$, $-NR_{23}R_{24}$, $-O-C_{1-6}$ alquila e $-S-C_{1-6}$ alquila;

R_2 é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, $-C_{1-6}$ alquila e $-C_{3-6}$ cicloalquila; em que cada uma das referidas $-C_{1-6}$ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, $-OR_{27}$ e $-NR_{13}R_{14}$;

R_3 é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, $-C_{1-6}$ alquila e $-C_{3-6}$ cicloalquila; em que cada uma das referidas $-C_{1-6}$ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, $-OR_{28}$ e $-NR_{15}R_{16}$;

R_4 e R_8 são selecionados cada qual independentemente a partir de -halo, -OH, $-C_{1-6}$ alquila, $-O-C_{1-6}$ alquila, $-S-C_{1-6}$ alquila, $-NR_{17}R_{18}$, $-C_{3-6}$ cicloalquila, $-O-C_{3-6}$ cicloalquila, $-Ar_4$ e $-Het_4$;

R_6 , R_7 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} , R_{29} , R_{30} , R_{31} , R_{32} , R_{33} , R_{34} , R_{37} e R_{38} são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -halo, =O, -OH, $-C_{1-6}$ alquila, $-O-C_{1-6}$ alquila, $-S-C_{1-6}$ alquila, $-C_{3-6}$ cicloalquila, $-Ar_6$ e $-Het_6$; em que cada uma das referidas $-C_{1-6}$ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, $-O-C_{1-6}$ alquila, $-S-C_{1-6}$ alquila, $-C_{3-6}$ cicloalquila, $-Het_6$, $-Ar_6$ e $-NR_{35}R_{36}$;

R_{27} e R_{28} são selecionados cada qual independentemente a

partir de -H, -C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila e -Het₂:

R₃₇ e R₃₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₇ e -Het₇;

X₁ é selecionado a partir de -C₁₋₆ alquil-, -O-C₁₋₆ alquil-, -S-C₁₋₆ alquil-, -C₁₋₆ alquil-NR₃-C₁₋₆ alquil-, -NR₃-C₁₋₆ alquil-, -NR₃- e -O-; em que cada um dos referidos -C₁₋₆ alquil- é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -fenila e -NR₃₃R₃₄

X₂ é selecionado a partir de -C₁₋₆ alquil-, -O-C₁₋₆ alquil-, -S-C₁₋₆ alquil-, -C₁₋₆ alquil-NR₃-C₁₋₆ alquil-, -NR₂-C₁₋₆ alquil-, -NR₂- e -O-; em que cada um dos referidos -C₁₋₆ alquil- é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -fenila e -NR₃₁R₃₂;

Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ e Ar₇ são cada qual independentemente um ciclo aromático de 5 a 10 membros compreendendo opcionalmente 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S; sendo cada uma das referidas Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ e Ar₇ opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila e -NR₁₉R₂₀; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ e Het₇ são cada qual independentemente um heterociclo de 3 a 10 membros tendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S; em que cada um dos referidos Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ e Het₇ é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquila

e -NR₂₁R₂₂; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

Het₈ é um heterociclo bivalente de 3 a 10 membros tendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S;

em que pelo menos um dos heteroátomos está ligado a X₁;

e

em que o referido Het₈ é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquila e -NR₂₁R₂₂; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ e Z₅ são selecionados cada qual independentemente a partir de C e N.

[0124] Em ainda mais uma modalidade, a presente invenção provê um composto de Fórmula Ia ou seu estereoisômero, tautômero, mistura racêmica, metabólito, pré- ou profármaco, sal, hidrato, forma em N-óxido ou solvato; em que:

R₁ é selecionado a partir de -halo, -C₁₋₆ alquila e -CN;

R₅ está ligado a Z₁ e é selecionado a partir de -H, -halo, -C₁₋₆ alquila e -C₃₋₆ cicloalquila;

R₂ é selecionado a partir de -H, -C₁₋₆ alquila e -C₃₋₆ cicloalquila;

X₁ é selecionado a partir de -O-C₁₋₆ alquila e -NR₃-C₁₋₆ alquil-;

X₂ é -NR₂-C₁₋₆ alquila;

Het₈ é um heterociclo de 3 a 10 membros contendo N; e

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ e Z₅ são todos C.

[0125] Em ainda mais uma modalidade, a presente invenção provê um composto de Fórmula Ia ou seu estereoisômero, tautômero, mistura racêmica, metabólito, pré- ou profármaco, sal, hidrato, forma

em N-óxido ou solvato; em que:

R_1 e R_5 são -H;

R_2 é selecionado a partir de -H, $-C_{1-6}$ alquila e $-C_{3-6}$ cicloalquila;

X_1 é selecionado a partir de $-O-C_{1-6}$ alquila e $-NR_3-C_{1-6}$ alquil-;

X_2 é $-NR_2-C_{1-6}$ alquila;

Het₈ é um heterociclo de 3 a 10 membros contendo N; em que pelo menos um dos heteroátomos está ligado a X_1 ; e

Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 e Z_5 são todos C.

[0126] Em ainda mais uma modalidade, a presente invenção provê um composto de Fórmula Ia ou seu estereoisômero, tautômero, mistura racêmica, metabólito, pré- ou profármaco, sal, hidrato, forma em N-óxido ou solvato; em que:

R_1 é selecionado a partir de -H e -halo;

R_5 está ligado a Z_1 e é selecionado a partir de -H e -halo;

R_2 é selecionado a partir de -H e $-C_{1-6}$ alquila;

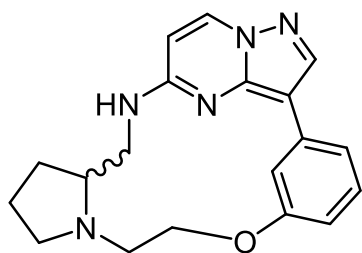
X_1 é $-O-C_{1-6}$ alquila;

X_2 é $-NR_2-C_{1-6}$ alquila;

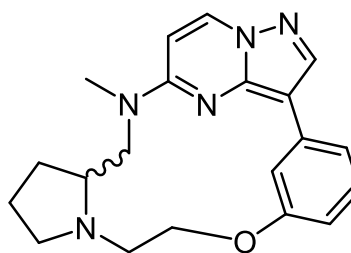
Het₈ é um heterociclo de 5 a 6 membros contendo N; em que, quando R_1 é -H, então, pelo menos um dos referidos heteroátomos está ligado a X_1 ; e

Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 e Z_5 são todos C.

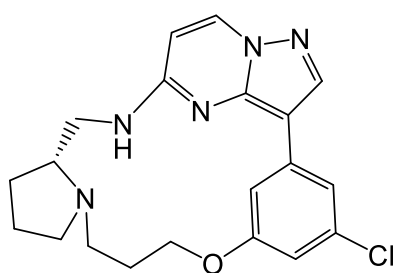
[0127] Em uma modalidade específica, a presente invenção provê um composto selecionado a partir da lista compreendendo:



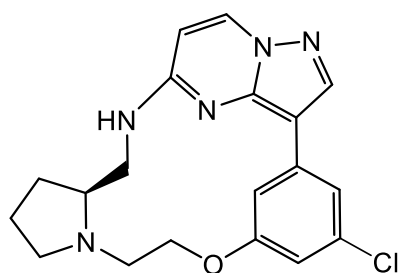
Composto O1, Exemplo O1



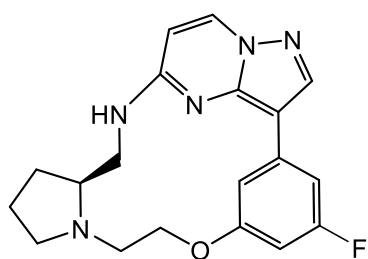
Composto O2, Exemplo O2



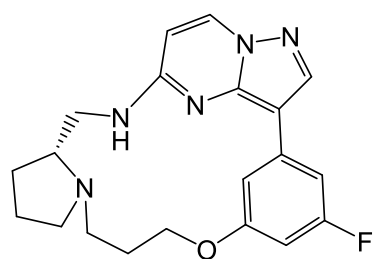
Composto O3, Exemplo O3



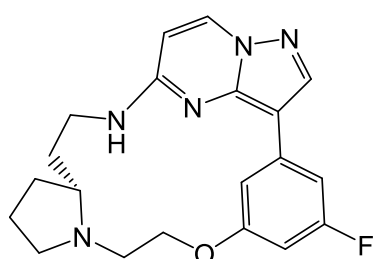
Composto O4, Exemplo O4



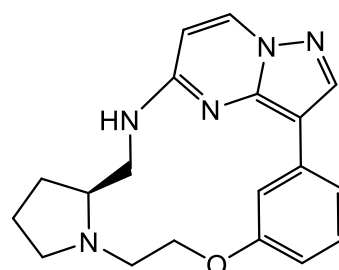
Composto O5, Exemplo O5



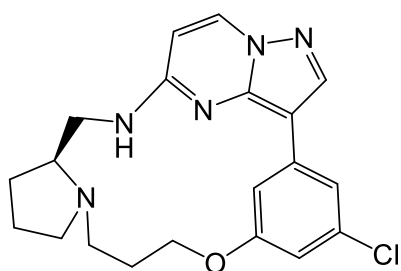
Composto O6, Exemplo O6



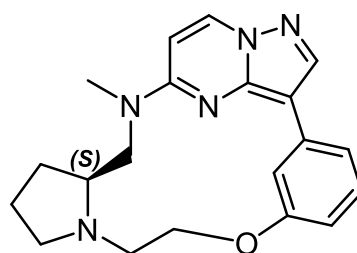
Composto O7, Exemplo O7



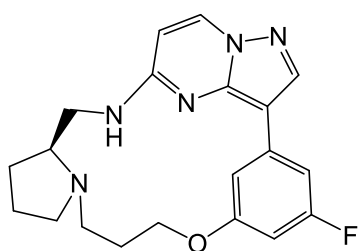
Composto O8, Exemplo O8



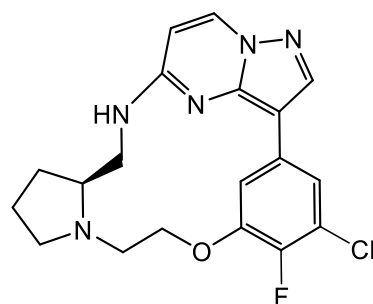
Composto O9, Exemplo O9



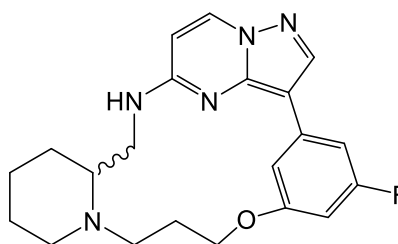
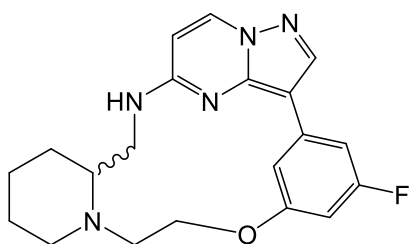
Composto O10, Exemplo O10



Composto O11, Exemplo O11



Composto O12, Exemplo O12



Composto O13, Exemplo O13 Composto O14, Exemplo O14

[0128] Especificamente nos compostos de acordo com esta invenção, o R₅ está ligado à porção arila ou heteroarila na posição Z₁ segundo a numeração fornecida na Fórmula I ou Ia.

[0129] Além disso, a presente invenção provê um composto de acordo com esta invenção, em que o referido composto é o enantiômero S.

[0130] Os compostos da presente invenção podem ser preparados de acordo com os esquemas de reação fornecidos nos exemplos a seguir, mas os técnicos no assunto reconhecerão que estes são somente ilustrativos da invenção e que os compostos desta invenção podem ser preparados por qualquer um de diversos processos sintéticos padrão comumente utilizados pelos técnicos no assunto da química orgânica.

[0131] A presente invenção provê ainda uma composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com esta invenção.

[0132] Em um aspecto adicional, a presente invenção provê um composto ou uma composição de acordo com esta invenção para uso como medicamento.

[0133] Em uma modalidade específica, a presente invenção provê um composto ou composição de acordo com esta invenção para uso no diagnóstico, na prevenção e/ou no tratamento de uma doença associada à RIP2-quinase. A referida doença associada à RIP2-quinase pode ser especificamente um transtorno inflamatório, mais especificamente selecionado a partir da lista compreendendo: doença de Crohn, doença intestinal, sarcoidose, psoríase, artrite reumatoide, asma, colite

ulcerativa, lúpus, uveíte, síndrome de Blau, inflamação granulomatosa, especialmente doença de Behçet, esclerose múltipla e diabetes tipo 2 resistente à insulina.

[0134] Além disso, a presente invenção provê o uso de um composto ou composição de acordo com esta invenção, adequado para inibir a atividade de uma quinase; especificamente uma RIP2 quinase; ou para o diagnóstico, a prevenção e/ou o tratamento de uma doença associada à RIP2-quinase.

[0135] Finalmente, a presente invenção provê um método para prevenção e/ou tratamento de uma doença associada à RIP2-quinase; o referido método compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade deste um composto ou uma composição de acordo com a presente invenção.

MÉTODO DE TRATAMENTO

[0136] Os compostos de Fórmula (I) ou (Ia), seus estereoisômeros, tautômeros, misturas racêmicas, metabólitos, pré- ou profármacos, sais, hidratos, formas em N-óxido ou solvatos, são inibidores da atividade de RIP2 quinase e, assim, acredita-se que tenham uso potencial no diagnóstico, na prevenção e/ou no tratamento de transtornos inflamatórios, especialmente doença de Crohn, doença intestinal, sarcoidose, psoríase, artrite reumatoide, asma, colite ulcerativa, lúpus, uveíte, síndrome de Blau, inflamação granulomatosa, especialmente doença de Behçet, esclerose múltipla e diabetes tipo 2 resistente à insulina.

[0137] Neste relatório descritivo, os termos "transtorno inflamatório" ou "doença inflamatória" podem referir-se a um transtorno ou doença caracterizado pela ativação anormal do sistema imune que leva ou provoca a patogênese de diversas condições agudas e crônicas, incluindo, por exemplo, sarcoidose, artrite reumatoide, doença inflamatória intestinal, rejeição do transplante, colite, gastrite e ileíte. Doença inflamatória pode incluir um estado no qual há resposta a danos aos

tecidos, lesão celular, um antígeno, uma doença infecciosa e/ou alguma causa desconhecida. Os sintomas de inflamação podem incluir, entre outros, infiltração celular e edema em tecidos.

[0138] Na invenção, é dada preferência especial a compostos de Fórmula I ou a qualquer subgrupo destes que, no ensaio de inibição de RIP2 descrito abaixo, inibem a atividade de quinase com valor de IC_{50} inferior a 10 μ M, de preferência inferior a 1 μ M, mais preferivelmente inferior a 100 nM.

[0139] A referida inibição pode ser efetuada *in vitro* e/ou *in vivo* e, quando *in vivo*, é de preferência efetuada de maneira seletiva, conforme definido acima.

[0140] O termo "condição" ou "doença mediada por RIP2 quinase", neste relatório descritivo, significa qualquer doença ou outra condição prejudicial na qual a RIP2 quinase e/ou seus mutantes sabidamente desempenham um papel. O termo "condição" ou "doença mediada por RIP2 quinase" também significa aquelas doenças ou condições que são aliviadas pelo tratamento com um inibidor de RIP2 quinase. Deste modo, outra modalidade da presente invenção refere-se a tratar ou diminuir a gravidade de uma ou mais doenças nas quais se sabe que a RIP2 quinase desempenha um papel.

[0141] Para uso farmacêutico, os compostos da invenção podem ser utilizados como ácido ou base livre e/ou na forma de um sal de adição de ácido e/ou adição de base farmaceuticamente aceitável (p. ex., obtido com ácidos ou bases orgânicos ou inorgânicos não tóxicos), na forma de hidrato, solvato e/ou complexo, e/ou na forma de pró-fármaco ou pré-fármaco, como um éster. Neste relatório descritivo e a menos que informado de outra forma, o termo "solvato" inclui qualquer combinação que possa ser formada por um composto desta invenção com um solvente inorgânico adequado (p. ex., hidratos) ou solvente orgânico, como, entre outros, alcoóis, cetonas, ésteres e simi-

lares. Tais sais, hidratos, solvatos, etc. e o seu preparo serão evidentes para o técnico no assunto; é feita referência, por exemplo, aos sais, hidratos, solvatos, etc. descritos nas US-A-6,372,778, US-A-6,369,086, US-A-6,369,087 e US-A-6,372,733.

[0142] Os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de acordo com a invenção, ou seja, na forma de produtos solúveis em água, em óleo ou dispersáveis, incluem os sais não tóxicos convencionais ou os sais de amônio quaternário que são formados, p. ex., a partir de ácidos ou bases inorgânicos ou orgânicos. Os exemplos de tais sais de adição de ácidos incluem os de acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, benzenossulfonato, bissulfato, butirato, citrato, canforato, canfossulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanossulfonato, fumarato, glico-heptanoato, glicerofosfato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, cloridrato, bromidrato, iodidrato, 2-hidroxietanossulfonato, lactato, maleato, metanossulfonato, 2-naftaleno-sulfonato, nicotinato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartarato, tiocianato, tosilato e undecanoato. Os sais de base incluem sais de amônio, sais de metais alcalinos como sais de sódio e de potássio, sais de metais alcalinos terrosos como sais de cálcio e de magnésio, sais com bases orgânicas como sais de díciclo-hexilamina, N-metil-D-glucamina, e sais com aminoácidos como arginina, lisina e assim por diante. Além disso, os grupos básicos contendo nitrogênio podem ser quaternizados com agentes tais como haletos de alquila inferiores, como cloretos, brometos e iodetos de metila, etila, propila e butila; dialquil sulfatos como sulfatos de dimetila, dietila, dibutila e diamila; haletos de cadeia longa como cloretos, brometos e iodetos de decila, laurila, miristila e estearila; haletos de arilalquila como brometos de benzila e de fenitila e outros. Outros sais farmaceuticamente aceitáveis inclui o etanolato de sais de sulfatos e sais de sulfato.

[0143] Em geral, para uso farmacêutico, os compostos da invenção podem ser formulados como preparado farmacêutico ou composição farmacêutica contendo pelo menos um composto da invenção e pelo menos um veículo, diluente ou excipiente farmaceuticamente aceitável e/ou adjuvante e, opcionalmente, um ou mais outros compostos farmaceuticamente ativos.

[0144] Por meio de exemplos não limitantes, tal formulação pode estar em uma forma adequada para administração oral, para administração parenteral (como por injeção intravenosa, intramuscular ou subcutânea ou infusão intravenosa), para administração por inalação, por adesivo cutâneo, por implante, por supositório, etc. Tais formas de administração – que podem ser sólidas, semissólidas ou líquidas, dependendo do modo de administração – bem como métodos e veículos, diluentes e excipientes para uso no seu preparo, serão evidentes para o técnico no assunto; é feita referência de novo a, por exemplo, US-A-6 372 778, US-A-6 369 086, US-A-6 369 087 e US-A-6 372 733, assim como aos manuais-padrão, como à edição mais recente do *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

[0145] Alguns exemplos preferidos, mas não limitantes de tais preparados incluem comprimidos, pílulas, pós, pastilhas, sachê, envelopes, elixires, suspensões, emulsões, soluções, xaropes, aerossóis, pomadas, cremes, loções, cápsulas gelatinosas moles e duras, supositórios, gotas oculares, soluções injetáveis estéreis e pós embalados estéreis (que são normalmente reconstituídos antes do uso) para administração como bolo e/ou para administração contínua, os quais podem ser formulados com veículos, excipientes e diluentes que sejam por si mesmos adequados para tais formulações, como lactose, dextrose, sacarose, sorbitol, manitol, amidos, goma acácia, fosfato de cálcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de cálcio, celulose microcristalina, polivinilpirrolidona, polietilenoglicol, celulose, água (estéril),

metilcelulose, metil- e propil-hidroxibenzoatos, talco, estearato de magnésio, óleos comestíveis, óleos vegetais e óleos minerais ou misturas adequadas destes. As formulações podem conter opcionalmente outras substâncias farmacologicamente ativas (que podem levar ou não a um efeito sinérgico com os compostos da invenção) e outras substâncias que são comumente empregadas em formulações farmacêuticas, como agentes lubrificantes, agentes hidratantes, emulsificantes e agentes de suspensão, agentes dispersantes, desintegrantes, agentes de volume, materiais de preenchimento, agentes conservantes, agentes adoçantes, agentes aromatizantes, reguladores do fluxo, agentes de liberação, etc. As composições podem também ser formuladas para proporcionar liberação rápida, prolongada ou retardada do(s) composto(s) ativos nelas contidos, por exemplo, utilizando lipossomos ou matrizes poliméricas hidrofílicas à base de géis naturais ou polímeros sintéticos. A fim de aumentar a solubilidade e/ou a estabilidade dos compostos de uma composição farmacêutica de acordo com a invenção, pode ser vantajoso empregar α -, β - ou γ -ciclodextrinas ou seus derivados. Uma maneira interessante de formular os compostos combinados com uma ciclodextrina ou seu derivado foi descrita na EP-A-721 331. Especificamente, a presente invenção abrange uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a invenção com uma ciclodextrina farmacologicamente aceitável.

[0146] Além disso, co-solventes como alcoóis podem melhorar a solubilidade e/ou a estabilidade dos compostos. No preparo de composições aquosas, a adição de sais dos compostos da invenção pode ser adequada por estes serem mais solúveis em água.

[0147] Para administração local, os compostos podem ser utilizados vantajosamente na forma de *spray*, pomada ou adesivo transdérmico ou em outra forma adequada para administração tópica, trans-

dérmica e/ou intradérmica.

[0148] Mais especificamente, as composições podem ser formuladas em uma formulação farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de partículas constituídas por uma dispersão sólida dos compostos da invenção e um ou mais polímeros solúveis em água farmacêuticamente aceitáveis.

[0149] O termo "dispersão sólida" define um sistema em estado sólido (ao contrário de estado líquido ou gasoso) compreendendo pelo menos dois componentes, em que um componente está disperso mais ou menos uniformemente por todo o outro componente ou componentes. Quando a referida dispersão dos componentes é tal que o sistema é totalmente uniforme ou homogêneo, em termos químicos e físicos, ou consiste em uma fase, como definido na termodinâmica, tal dispersão sólida é designada "solução sólida". As soluções sólidas são sistemas físicos preferidos, pois os componentes nelas contidos estão em geral prontamente biodisponíveis aos organismos aos quais são administradas.

[0150] Pode ser ainda conveniente formular os compostos na forma de nanopartículas, as quais disponham de um modificador de superfície adsorvido na superfície em quantidade suficiente para manter um eficaz tamanho médio de partículas abaixo de 1000 nm. Os modificadores superficiais adequados podem ser selecionados de preferência a partir de excipientes farmacêuticos orgânicos e inorgânicos conhecidos. Tais excipientes incluem vários polímeros, oligômeros de baixo peso molecular, produtos naturais e tensoativos. Os modificadores superficiais preferidos incluem tensoativos não iônicos e aniônicos.

[0151] Outra maneira interessante ainda de formular os compostos de acordo com a invenção envolve uma composição farmacêutica, em que os compostos são incorporados em polímeros hidrofílicos e essa mistura é aplicada como uma película de revestimento sobre muitas

pequenas microesferas, produzindo, assim, uma composição com boa biodisponibilidade que pode ser convenientemente fabricada e que é adequada para preparar formas farmacêuticas para administração oral. Os materiais adequados para uso como núcleos nas microesferas são variados, desde que os referidos materiais sejam farmacêuticamente aceitáveis e disponham de dimensões e da firmeza apropriadas. Os exemplos desses materiais são polímeros, substâncias inorgânicas e sacarídeos e seus derivados.

[0152] Os preparados podem ser produzidos de uma maneira por si só conhecida e que envolve misturar pelo menos um composto de acordo com a invenção com um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis e, se desejado, combinados com outros compostos farmacêuticos ativos, quando necessário sob condições assépticas. É feita referência mais uma vez as US-A-6,372,778, US-A-6,369,086, US-A-6,369,087 e US-A-6,372,733 e ainda à técnica anterior mencionada acima, bem como aos manuais-padrão, tal como a edição mais recente do *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

[0153] Os preparados farmacêuticos da invenção estão de preferência em forma de dose unitária, e podem ser adequadamente acondicionados, por exemplo, em caixa, *blister*, frasco-ampola, frasco, sachê, ampola ou em qualquer outro portador ou recipiente adequado de dose única ou de múltiplas (que pode ser devidamente etiquetado); opcionalmente com um ou mais folhetos contendo informações sobre o produto e/ou instruções para o uso. Em geral, tais doses unitárias conterão entre 1 e 1000 mg e, normalmente, entre 5 e 500 mg de pelo menos um composto da invenção, p. ex., cerca de 10, 25, 50, 100, 200, 300 ou 400 mg por dose unitária.

[0154] Os compostos podem ser administrados por uma variedade de vias, incluindo a via oral, retal, ocular, transdérmica, subcutânea, intravenosa, intramuscular ou a intranasal, dependendo principalmente

do preparado específico utilizado e da condição a ser tratada ou prevenida, sendo preferida a administração oral e intravenosa. Pelo menos um composto da invenção será em geral administrado em uma “quantidade eficaz”, com o qual se quer dizer qualquer quantidade de um composto da Fórmula ou de qualquer subgrupo desta que, quando da administração adequada, é suficiente para alcançar o efeito terapêutico ou profilático desejado no indivíduo ao qual é administrado. Normalmente, dependendo da condição a ser prevenida ou tratada e da via de administração, tal quantidade eficaz será habitualmente entre 0,1 e 1000 mg por quilograma de peso corporal do paciente ao dia, mais frequentemente entre 0,1 e 500 mg, tal como entre 1 e 250 mg, por exemplo, aproximadamente 5, 10, 20, 50, 100, 150, 200 ou 250 mg por quilograma de peso corporal do paciente ao dia, os quais podem ser administrado em uma dose única, divididos em um ou mais doses diárias ou essencialmente de modo contínuo, p. ex., por meio de infusão de gotejamento. A(s) quantidade(s) a ser(em) administrada(s), a via de administração e o regime de tratamento adicional podem ser determinados pelo clínico responsável pelo tratamento, dependendo de fatores como a idade, o sexo e a condição geral do paciente e da natureza e gravidade da doença/sintomas a serem tratados. É feita novamente referência às US-A-6 372 778, US-A-6 369 086, US-A-6 369 087 e US-A-6 372 733 e ainda à técnica anterior mencionada acima, bem como aos manuais-padrão, como a edição mais recente do *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

[0155] Segundo o método da presente invenção, a referida composição farmacêutica pode ser administrada separadamente em tempos diferentes no transcorrer da terapia, ou concomitantemente em formas combinadas divididas ou únicas. Deverá ser entendido, portanto, que a presente invenção englobe todos tais regimes de tratamentos simultâneo ou alternado, e o termo "administrar" deverá ser interpreta-

do de acordo.

[0156] Para uma forma de administração oral, as composições da presente invenção podem ser misturadas com aditivos adequados, como excipientes, estabilizantes ou diluentes inertes, e reunidos por meio dos métodos habituais nas formas adequadas de administração, como comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas duras, soluções aquosas, alcoólicas ou oleosas. Os exemplos de veículos inertes adequados são goma arábica, magnésia, carbonato de magnésio, fosfato de potássio, lactose, glicose ou amido, especialmente, amido de milho. Neste caso, o preparo pode ser realizado em granulação a seco ou a úmido. Os excipientes ou solventes oleosos adequados incluem óleos vegetais ou animais, como óleo de girassol ou óleo de fígado de bacalhau. Os solventes adequados para soluções aquosas ou alcoólicas são água, etanol, soluções de açúcares ou misturas destes. Polietilenoglicóis e polipropilenoglicóis são também úteis como auxiliares adicionais para outras formas de administração. Como comprimidos de liberação imediata, essas composições podem conter celulose microcristalina, fosfato dicálcico, amido, estearato de magnésio e lactose e/ou outros excipientes, aglutinantes, extensores, desintegrantes, diluentes e lubrificantes conhecidos na técnica.

[0157] Quando administradas por aerossóis nasais ou inalação, essas composições podem ser preparadas de acordo com técnicas bem conhecidas na área da formulação farmacêutica e podem ser preparadas como soluções em solução salina, empregando álcool benzílico ou outros conservantes adequados, promotores da absorção para aumentar a biodisponibilidade, fluorocarbonos e/ou outros agentes solubilizantes ou dispersantes conhecidos na técnica. Formulações farmacêuticas adequadas para administração na forma de aerossóis ou *sprays* são, por exemplo, soluções, suspensões ou emulsões dos compostos da invenção ou de seus sais fisiologicamente toleráveis em

um solvente farmacêuticamente aceitável, como etanol ou água, ou uma mistura desses solventes. Se necessário, a formulação pode também conter adicionalmente outros auxiliares farmacêuticos como tensoativos, emulsificantes e estabilizantes, bem como um propelente.

[0158] Para administração subcutânea, o composto de acordo com a invenção, se desejado, com as substâncias habituais, portanto, como solubilizantes, emulsificantes ou auxiliares adicionais, são colocados em solução, suspensão ou emulsão. Os compostos da, por exemplo, para a produção de preparados injetáveis ou administrados por infusão. Os solventes adequados são, por exemplo, água, solução salina fisiológica ou alcoóis, p. ex., etanol, propanol, glicerol, além de também soluções com açúcares como solução glicosada ou com manitol ou, alternativamente, misturas dos vários solventes mencionados. As soluções ou suspensões injetáveis podem ser formuladas de acordo com a técnica conhecida, utilizando diluentes ou solventes não tóxicos adequados e aceitáveis para via parenteral, como manitol, 1,3-butanodiol, água, solução de Ringer ou solução isotônica de cloreto de sódio, ou agentes dispersantes ou hidratantes adequados, como óleos fixos estéreis, brandos, incluindo mono ou diglicerídeos e ácidos graxos, incluindo ácido oleico.

[0159] Quando administradas por via retal na forma de supositórios, essas formulações podem ser preparadas misturando os compostos de acordo com a invenção com um excipiente não irritante adequado, como manteiga de cacau, ésteres sintéticos de glicerídeos ou polietilenoglicóis, os quais são sólidos em temperaturas comuns, mas se liquefazem e/ou dissolvem na cavidade retal e liberam o fármaco.

[0160] Em modalidades preferidas, os compostos e as composições da invenção são utilizados por via oral ou parenteral.

[0161] A invenção será agora ilustrada por meio dos exemplos sintéticos e biológicos a seguir, os quais não limitam o âmbito da inven-

ção de modo algum.

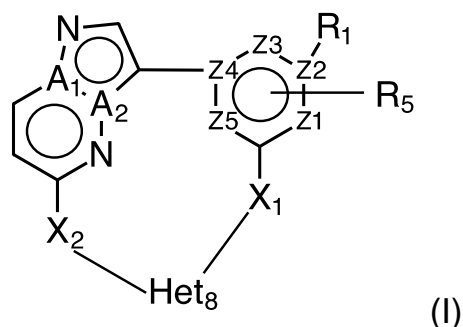
Exemplos

A. Síntese de compostos e propriedades físico-químicas

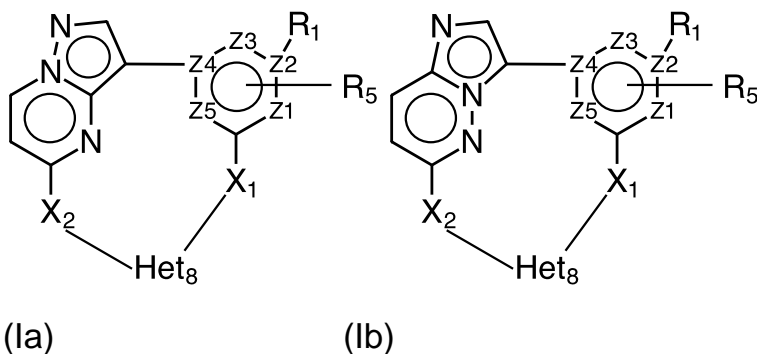
[0162] Os compostos desta invenção podem ser preparados por qualquer um de diversos processos-padrão sintéticos comumente empregados pelos técnicos versados da química orgânica. Os compostos são em geral preparados a partir de materiais iniciais que estão disponíveis comercialmente ou são preparados por meios padrões óbvios para os técnicos no assunto.

Esquemas gerais:

[0163] Como já indicado, a presente invenção em geral provê compostos de acordo com a Fórmula I, para uso no diagnóstico, na prevenção e/ou no tratamento de doenças associadas à RIP2-quinase:



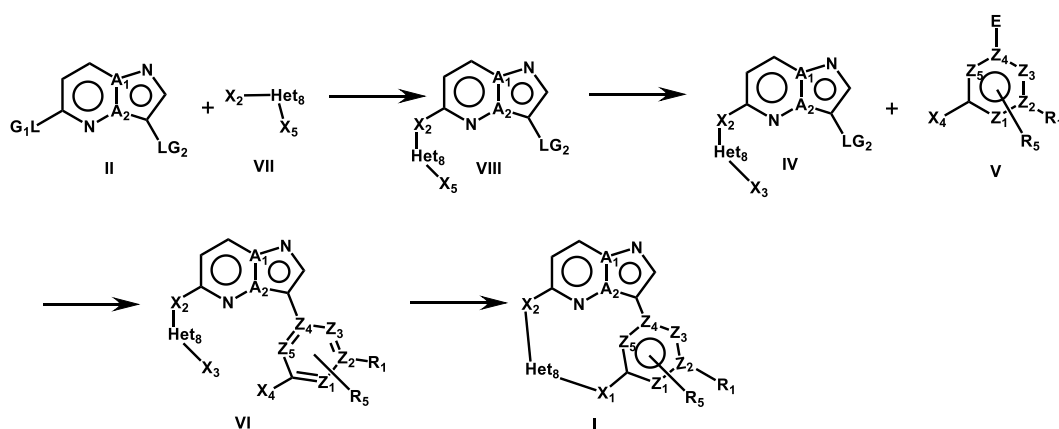
[0164] Com referência aos esquemas gerais de reações adequados para preparar os referidos compostos, esses compostos podem ser representados pelas Fórmulas Ia ou Ib respectivamente, para os quais os esquemas gerais de reações podem ser encontrados abaixo.



[0165] Em geral, os compostos de Fórmula (I) podem ser preparados como mostrado no Esquema 1 abaixo, em que uma pirazol[1,5-

a]pirimidina ou uma imidazo[2,1-f]piridazina de Fórmula (II) é convertida por reação com um composto de Fórmula (VII) em um composto de Fórmula (VIII). O composto de Fórmula (VIII) pode ser opcionalmente convertido em um composto de Fórmula (IV) que é então reagido com um (hetero-)arila de Fórmula (V) e forma um composto de Fórmula (VI). O composto de Fórmula (VI) pode ser opcionalmente convertido em um composto da Fórmula geral (I).

Esquema 1



[0166] No esquema acima:

LG_1 e LG_2 representam, cada qual independentemente grupos adequados de partida ou funcionais;

X_5 é convertido em um grupo funcional X_3 ;

X_3 e X_4 junto a porção funcional à qual estão ligados representam um grupo funcional desprotegido ou protegido que, mediante reação (depois da desproteção), produzem juntos X_1 como definido na Fórmula I;

E representa um grupo funcional adequado que pode ser utilizado para formar uma ligação direta entre o grupo (hetero-)arila e o arcabouço.

[0167] Na reação acima do composto de Fórmula (II) com o composto de Fórmula (VII), os grupos de partida LG_1 e LG_2 são vantajosamente um grupo halo, como um grupo de cloro ou de bromo. A reação pode ser efetuada por uma substituição, por exemplo, tratando o com-

posto de Fórmula (II) com o composto de Fórmula (VII) em um solvente orgânico, como acetonitrila, com uma base apropriada, como, por exemplo, trietilamina em temperatura elevada, por exemplo, sob refluxo.

[0168] Os compostos de Fórmula (VII) podem ser obtidos através de várias etapas de reações seletivas por meios padrões óbvios para os técnicos no assunto.

[0169] Os compostos de Fórmula (VIII) podem ser convertidos em compostos de Fórmula (IV) pela reação com um grupo de ligação adequado, protegido ou desprotegido.

[0170] A reação do composto (IV) com um composto (hetero-)arila de Fórmula (V) é efetuada vantajosamente através do acoplamento de um ácido borônico E ou éster borônico E derivado do composto (hetero-)arila sob as condições de Suzuki, utilizando, por exemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0), 2-diciclo-hexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenila (Xphos) e fosfato de potássio tribásico em uma mistura de solventes como 1,4-dioxano/água a uma temperatura elevada, por exemplo, sob refluxo.

[0171] A ciclização do composto de Fórmula (VI) pode ser efetuada, por exemplo, sob as condições de Mitsunobu, utilizando, por exemplo, azodicarboxilato de diisopropila e trifetilfosfina em uma mistura de solventes como 2-metil-1,4-dioxano e tolueno a uma temperatura elevada como 90°C.

[0172] O grupo hidroxila livre poderia também ser convertido em um grupo de partida, como um cloreto, reagindo o grupo hidroxila, por exemplo, com cloreto de tionila na presença de uma base, como piridina, em um solvente como diclorometano a uma temperatura elevada, por exemplo, sob refluxo.

[0173] A ciclização do composto de Fórmula (VI) pode ser efetuada, por exemplo, sob as condições de Williamson, por exemplo, utili-

zando uma base, como carbonato de cézio, em um solvente, como N,N-dimetilformamida, a uma temperatura elevada como 90°C, resultando na formação do composto de Fórmula (I).

[0174] O composto resultante de Fórmula (I) pode ser tratado opcionalmente para introduzir substituintes como um grupo alquila.

[0175] Os compostos O1, O2, O3, O4, O5, O6, O7, O8, O9, O10, O11, O12, O13 e O14 podem ser preparados de acordo com a síntese descrita no Esquema 1.

Parte experimental

[0176] Para obter os compostos descritos nos exemplos, os protocolos experimentais abaixo foram seguidos a menos que indicado de outra forma.

[0177] A menos que informado de outra forma, as misturas de reação foi agitadas magneticamente à temperatura ambiente. Quando “secadas”, as soluções foram em geral secas com um agente de secagem como sulfato de sódio ou sulfato de magnésio. Quando “concentrados, as misturas, soluções e os extratos foram tipicamente concentrados em um evaporador rotativo sob pressão reduzida.

[0178] Para alguns compostos que foram purificados por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) em fase reversa, o método utilizado é descrito abaixo (indicado no procedimento do composto com o método A de HPLC). Quando necessário, esses métodos podem ser ligeiramente ajustados pelo técnico no assunto para obter um resultado melhor para a separação.

Método A de HPLC

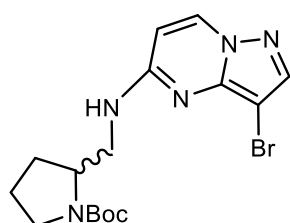
[0179] O produto bruto foi purificado por HPLC em fase reversa, utilizando um sistema Gilson de HPLC semipreparativa, operado pelo *software* Gilson UNIPPOINT.

[0180] A purificação foi realizada em uma coluna Phenomenex Luna (100 mm de comprimento x 21,2 mm de diâmetro interno; partículas

de 5 µm) à temperatura ambiente, com uma vazão constante de 20,0 mL/min. Realizou-se eluição por gradiente de 32% (solução aquosa de NH₄HCO₃ 25 mM) / 68% (Acetonitrila-Metanol 1:1) para 4% (solução aquosa de NH₄HCO₃ 25 mM) / 96% (Acetonitrila-Metanol 1:1) em 20 min. O detector de UV foi definido para 226 nm, que corresponde ao comprimento de onda de absorbância máxima observada para o composto.

Exemplo O1

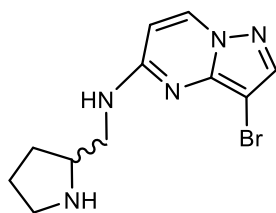
[0181] O Exemplo O1 foi preparado seguindo o Esquema geral 1



Etapa A

[0182] 3-bromo-5-cloropirazol[1,5-a]pirimidina (2,32 g, 9,998 mmol, 1,0 eq), 2-(aminometil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butila (2,0 g, 9,98 mmol, 1,0 eq) e trietilamina (2,26 mL, 12,97 mmol, 1,3 eq) foram suspensos em MeCN (30 mL). A mistura de reação foi aquecida a 80°C por 5 horas. Quando da conclusão, monitorada por placa de TLC, o solvente foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com HCl 1 N aquoso, 1N NaHCO₃ 1N aquoso. A camada orgânica foi seca (MgSO₄), filtrada e concentrada até a secagem completa. O produto bruto foi purificado por cromatografia ultrarrápida utilizando o seguinte eluente: Heptano:EtOAc 100:0 para 75:25 rápido, no total, 50:50 lento. O composto do título foi obtido como um sólido em 3,32 g (84% de rendimento).

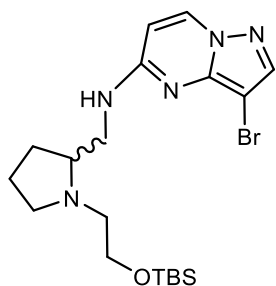
MH⁺: 396,1/398,1



Etapa B

[0183] O composto do título da Etapa A foi agitado em 25 mL de HCl 4M em MeOH por 18 horas à temperatura ambiente. Quando da conclusão, monitorada por LCMS, os sólidos foram retirados por filtração e lavados com uma pequena quantidade de MeOH produzindo uma primeira fração de sólido amarelado (1,6 g). O licor-mãe foi concentrado produzindo uma segunda fração de um sólido amarronzado (1,5 g). O composto do título foi obtido em 3,1 g (110%).

MH+: 296,1/298,1

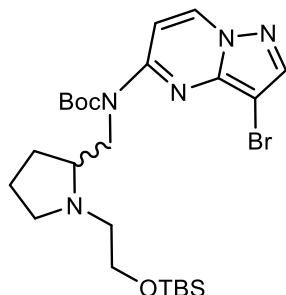


Etapa C

[0184] O composto do título da Etapa B (2,6 g, 7,82 mmol, 1,0 eq), (2-bromoetóxi)(terc-butil)dimetilsilano (2,02 mL, 9,38 mmol, 1,2 eq) e carbonato de potássio (3,24 g, 23,46 mmol, 3,0 eq) foram suspensos em CH₃CN e aquecidos a 90°C por 1 hora. A seguir, adicionou-se mais 1,2 eq de (2-bromoetóxi)(terc-butil)dimetilsilano e a mistura de reação foi agitada por 1 hora a 90°C. Quando da conclusão, monitorada por placa de TLC, a mistura de reação foi concentrada. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com água 2x e salmoura. A camada orgânica foi seca (MgSO₄), filtrada, concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia ultrarrápida utilizando o seguinte eluente: DCM:MeOH 99:1 para 90:1. As frações com o produto foram coletadas

e concentradas levando a 2,2 g de um sólido (62%).

MH+: 454,3/456,3

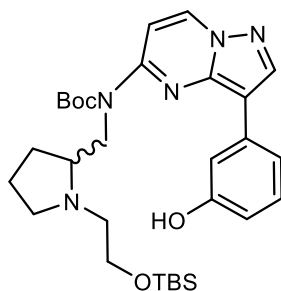


Etapa D

[0185] O composto do título da Etapa C (2,2 g, 4,84 mmol, 1,0 eq), anidrido Boc (1,16 g, 5,32 mmol, 1,1 eq) e DMAP (0,029 g, 0,24 mmol, 0,05 eq) foram dissolvidos em THF (14 mL) e agitados por 1 hora à temperatura ambiente, depois, a 65°C por 1 hora. Adicionou-se mais anidrido Boc e a reação foi agitada por 1 hora adicional a 65 °C. Quando da conclusão, monitorada por placa de TLC, a mistura de reação foi concentrada.

[0186] O produto bruto foi purificado por cromatografia ultrarrápida utilizando o seguinte eluente: Heptano:EtOAc 100:0 para 50:50 rápido para levar ao composto do título em 2,1 g (78% de rendimento).

MH+: 606,2/608,3

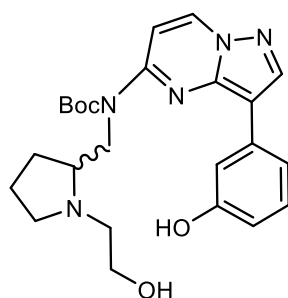


Etapa E

[0187] Uma mistura do composto do título da Etapa D (2,1 g, 3,79 mmol, 1,0 eq), ácido (3-hidroxifenil)borônico (0,68 g, 4,93 mmol, 1,3 eq), XPhos (0,072 g, 0,15 mmol, 0,04 eq) e fosfato de potássio (2,41 g, 11,35 mmol, 3,0 eq) foram dissolvidos em dioxano/água 3:1 (12 mL) e desgaseificada com N₂. Tetraquis paládio (0,093 g, 0,08 mmol, 0,02

eq) foi adicionado à mistura em agitação, que foi aquecida até 85°C por 3 horas sob atmosfera de N₂. Quando da conclusão, monitorada por placa de TLC, a mistura de reação foi diluída com EtOAc. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca (MgSO₄), filtrada e concentrada até a secagem completa. O produto bruto foi purificado por cromatografia ultrarrápida utilizando o seguinte eluente: DCM:MeOH 100:0 para 97.5:2.5. As frações com o produto foram coletadas e concentradas até a secagem completa para levar ao composto do título em 1,98 g (92% de rendimento).

MH⁺: 568,4



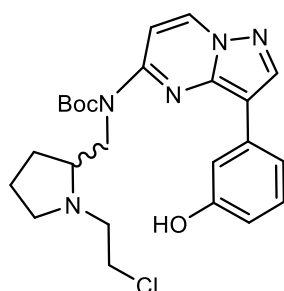
Etapa F

[0188] O composto do título da Etapa E (1,98 g, 3,49 mmol, 1,0 eq) foi dissolvido em THF (10 mL), então, adicionou-se TBAF 1M em THF (3,84 mL, 1,1 eq). A mistura de reação foi agitada por 2 horas à temperatura ambiente.

[0189] TLC: SM A presente. Agitação por mais 1 hora à temperatura ambiente. Quando da conclusão, monitorada por LCMS, o solvente foi evaporado e o resíduo, dissolvido em EtOAc e lavado com NaHCO₃ aquoso saturado 3x. A camada orgânica foi seca (MgSO₄), filtrada e concentrada até a secagem completa.

[0190] O produto bruto foi purificado por cromatografia ultrarrápida utilizando o seguinte eluente: DCM:MeOH 100:0 para 97:3 para 93:7 a fim de obter o composto do título em 1,1 g (69% de rendimento).

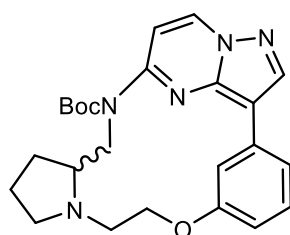
MH⁺: 454,3



Etapa G

[0191] Em um balão secado previamente, a uma solução agitada do composto do título da Etapa F (0,62 g, 1,37 mmol, 1,0 eq) e piridina (0,335 mL, 4,11 mmol, 3,0 eq) em DCM anidro (6 mL) a 0°C sob atmosfera de N₂, adicionou-se cloreto de tionila (0,3 mL, 4,11 mmol, 3,0 eq). Depois da adição, a reação foi agitada por 30 min a 0°C e, a seguir, por 2 horas à temperatura ambiente sob atmosfera de N₂. A mistura de reação foi concentrada e coevaporada com uma mistura de tolueno/DCM 2x e uma vez com tolueno, produzindo sólidos de cor laranja/marrom. O produto bruto foi utilizado como tal na etapa seguinte.

MH⁺: 436,2

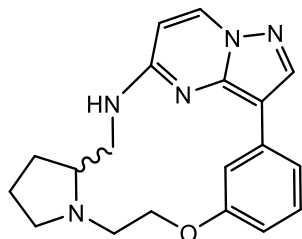


Etapa H

[0192] A uma suspensão agitada de carbonato de cézio (2,23 g, 6,85 mmol, 5,0 eq) em DMF (103 mL, 75 mL/mmol, calculado no composto do título da Etapa G) a 90°C, adicionou-se uma solução do composto do título da Etapa G (1,37 mmol) em 34 mL de DMF (25 mL/mmol) gota a gota durante 2 horas. Em seguida, a reação foi agitada a 90°C por 1 hora. Quando da conclusão, monitorada por LCMS, DMF foi reduzido sob vácuo. O resíduo foi diluído com DCM (emulsão) e lavado com água uma vez. A camada orgânica foi concentrada até a

secagem completa. O produto bruto foi purificado por cromatografia ultrarrápida utilizando o seguinte eluente: Heptano:EtOAc 100:0 para 60:40, levando ao composto do título em 350 mg (58% de rendimento ao longo de 2 etapas).

MH+: 436,2



Etapa I

[0193] O composto do título da Etapa H (350 mg, 0,8 mmol, 1,0 eq) foi agitado em HCl 4M em MeOH (5 mL) por 77 horas à temperatura ambiente. Quando da conclusão, monitorada por LCMS, os sólidos brancos foram filtrados, lavados com MeOH e secos a 45°C sob vácuo para levar à primeira fração. O licor-mãe foi concentrado e co-evaporado com EtOH. Durante a co-evaporação, o sólido branco quebrou-se, foi coletado e lavado com MeOH e éter, secado a 45°C sob vácuo, levando a uma segunda fração. As frações foram combinadas produzindo um sólido branco em 246 mg (91% de rendimento)

MH+: 366,1

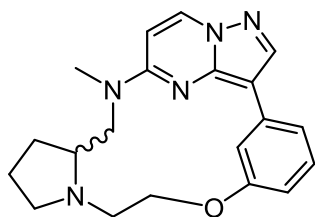
Ponto de fusão >300°C

Tempo de retenção na HPLC: 0,443 min.

[0194] Os Exemplos O3 a O9 e O11 a O14 foram preparados seguindo o Esquema geral 1 e de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo O1.

Exemplo O2

[0195] O Exemplo O2 foi preparado seguindo o Esquema geral 1.



Etapa A

[0196] Em um balão previamente seco, o composto do título do Exemplo O1 (82 mg, 0,22 mmol, 1,0 eq) foi dissolvido em 1 mL de DMF anidro. Hidreto de sódio 60% (50 mg, 2,2 mmol, 10,0 eq) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada por 30 min à temperatura ambiente (solução), então, adicionou-se iodeto de metila (16 µL, 0,25 mmol, 1,15 eq). A mistura de reação foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente. O monitoramento por LCMS mostrou uma mistura do produto esperado e produto dimetilado. A mistura de reação foi interrompida com água. O produto foi extraído com DCM:MeOH 9:1 duas vezes. A camada orgânica foi seca (MgSO₄), filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia ultrarrápida em DCM:MeOH 100:0 para 96:4. O óleo resultante foi triturado com DIPE e DCM e concentrado duas vezes, produzindo o composto do título em 25 mg (32% de rendimento).

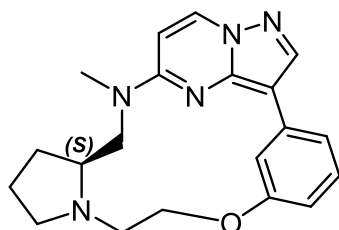
MH⁺: 350,2

Tempo de retenção: 2,154 min

Ponto de fusão: 91,2°C

Exemplo O10

[0197] O Exemplo O10 foi preparado seguindo o Esquema geral 1, mais precisamente, seguindo um procedimento semelhante ao empregado para preparar o Exemplo O2.

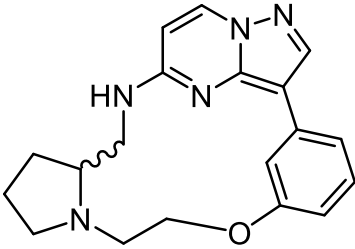
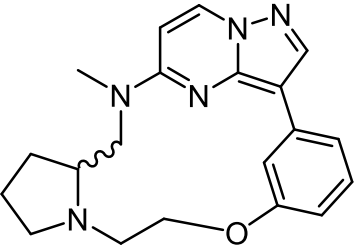
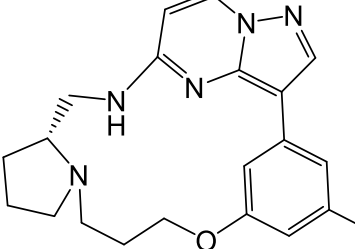
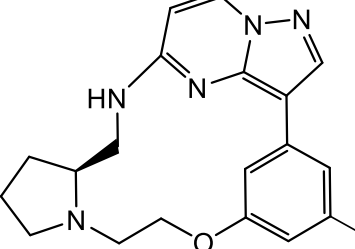
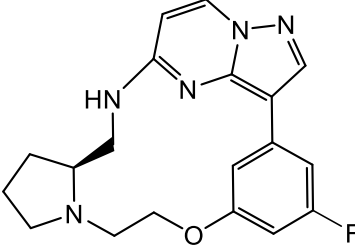
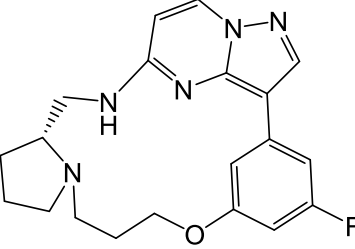
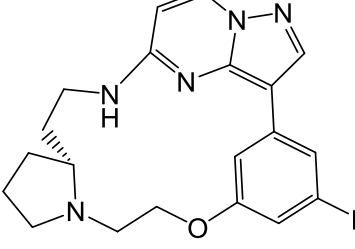
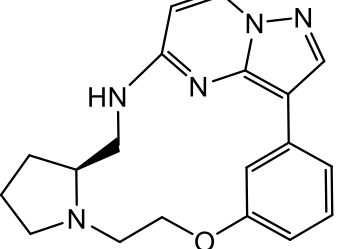


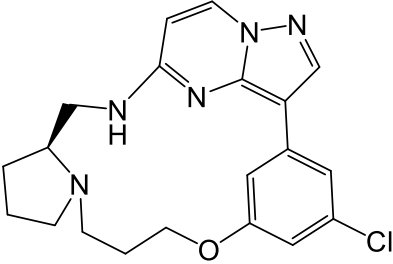
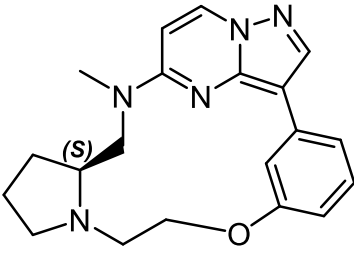
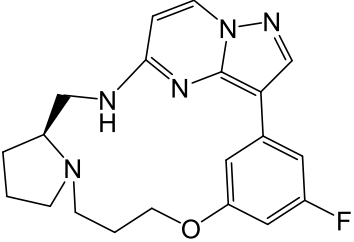
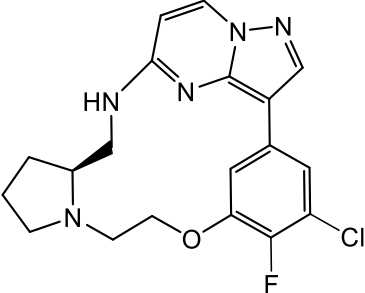
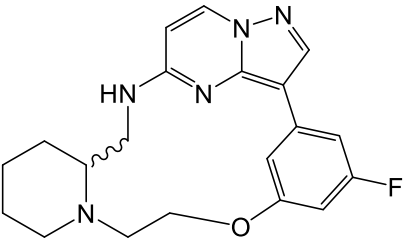
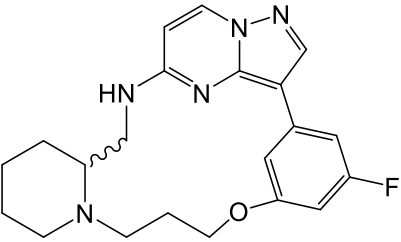
MH+: 350,2

Tempo de retenção: 1,912 min

Ponto de fusão: 198,5°C

[0198] Tabela 1

 <p>Composto O1, Exemplo O1</p>	 <p>Composto O2, Exemplo O2</p>
 <p>Composto O3, Exemplo O3</p>	 <p>Composto O4, Exemplo O4</p>
 <p>Composto O5, Exemplo O5</p>	 <p>Composto O6, Exemplo O6</p>
 <p>Composto O7, Exemplo O7</p>	 <p>Composto O8, Exemplo O8</p>

 <p>Composto O9, Exemplo O9</p>	 <p>Composto O10, Exemplo O10</p>
 <p>Composto O11, Exemplo O11</p>	 <p>Composto O12, Exemplo O12</p>
 <p>Composto O13, Exemplo O13</p>	 <p>Composto O14, Exemplo O14</p>

[0199] Os compostos foram identificados de acordo com os métodos analíticos e os resultados analíticos descritos nos WO2013/045653 A1 e WO2013/046029 A1.

[0200] Tabela 2: Pontos de fusão

Composto N°	Ponto de fusão (°C)
O1	>300
O2	91,2
O3	186,4
O4	>300
O5	241
O6	>300
O7	> 300

Composto N°	Ponto de fusão (°C)
O8	> 300
O9	>300
O10	198,5
O11	>300
O12	273,8
O13	298,4
O14	>300

[0201] Tabela 3: Dados de LCMS

Número do composto	Pico de massa (MH) ⁺	Tempo de retenção (min)	Método de LCMS
O1	336,2	2,044	2
O2	350,2	2,154	2
O3	384,0	2,232	2
O4	369,9	2,188	2
O5	354,1	1,966	2
O6	368,0	2,041	2
O7	368,0	1,998	2
O8	336,1	1,841	2
O9	384,1	2,22	2
O10	350,2	1,912	2
O11	368,1	2,052	2
O12	388,0	2,212	2
O13	368,0	2,055	2
O14	382,2	2,247	2

[0202] A inibição de RIP2 quinase foi avaliada utilizando proteína RIP2 recombinante em um ensaio de quinase baseado em peptídeo *in vitro*.

B. Ensaio de atividade de quinase

[0203] A inibição de RIP2 quinase foi avaliada utilizando proteína RIP2 recombinante em um ensaio de quinase baseado em peptídeo *in vitro*.

Protocolo

[0204] Para medir a atividade de quinases, utiliza-se um ensaio radiométrico de proteína quinase (³³PanQinase® Activity Assay). Todos os ensaios são realizados em placas FlashPlates™ de 96 cavidades da Perkin Elmer com volume de reação de 50 µL. O coquetel da reação é introduzido com pipeta em 4 etapas na seguinte ordem:

10 µL de solução de ATP não reativo (em H₂O)

25 µL da mistura de tampão do ensaio/ [γ-³³P]-ATP

5 µL de amostra teste em DMSO 10%

10 µL da mistura enzima/substrato.

[0205] O ensaio para RIP2 contém HEPES-NaOH 70 mM, pH 7,5, MgCl₂ 3 mM, MnCl₂ 3 mM, Na-ortovanadato 3 µM, DTT 1,2 mM, PEG20000 50 µg/mL, ATP (3,0 µM), [γ-³³P]-ATP (aprox. 5 x 10⁰⁵ cpm por cavidade), proteína RIP2 quinase (15,7 nM) e substrato (RBER-Chktide), 2,0 µg/50 µL).

[0206] Os coquetéis de reação foram incubados a 30° C por 60 min. A reação foi interrompida com 50 µL de H₃PO₄ 2% (v/v), as placas foram aspiradas e lavadas duas vezes com 200 µL de NaCl 0,9% (p/v). A incorporação de ³³Pi (contagem de “cpm”) foi determinada com um contador de cintilação em microplacas.

Compostos

[0207] Os compostos são dissolvidos até 10 mM em DMSO. Quando necessário, as soluções são sonicadas em um sonicador de banho.

[0208] A Tabela 4 fornece os valores de pIC₅₀ e os valores de % de atividade restante em duas concentrações (1 µM e 0,1 µM) dos compostos de acordo com a invenção, obtidos utilizando o ensaio de quinases mencionado acima.

[0209] Tabela 4. Afinidade bioquímica por RIP2

Composto N°	IC ₅₀ para RIP2	% de atividade res- tante de RIP2 a 1	% de atividade res- tante de RIP2 a 0,1
----------------	-------------------------------	--	--

		μM	μM
O1	+++	**	**
O2	+++	ND	ND
O3	+++	**	**
O4	+++	**	**
O5	+++	**	**
O6	+++	**	**
O7	+++	**	**
O8	+++	**	**
O9	+++	**	**
O10	+++	**	**
O11	+++	**	**
O12	+++	**	**
O13	+++	**	**
O14	+++	ND	ND

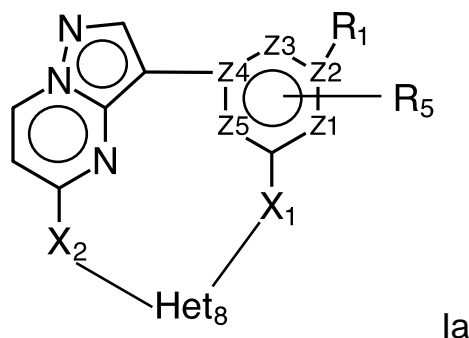
+ indica $\text{IC}_{50} > 1 \mu\text{M}$, ++ indica IC_{50} entre 100 nM e 1 μM e
+++ indica $\text{IC}_{50} < 100\text{nM}$

* indica % de atividade quinase restante acima de 50%, **
indica % de atividade quinase restante abaixo de 50%

ND = Não determinado.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula Ia, ou seu sal farmaceuticamente aceitável,



em que:

R₁ é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -C₃₋₆ cicloalquila, -O-C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₁ e -Het₁; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-C₁₋₆ alquila e -S-C₁₋₆ alquila;

R₅ está ligado a Z₁ ou Z₅ e é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -C₃₋₆ cicloalquila, -O-C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₅ e -Het₅; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-C₁₋₆ alquila e -S-C₁₋₆ alquila;

R₂ é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila e -C₃₋₆ cicloalquila; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₂₇ e -NR₁₃R₁₄;

R₃ é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila e -C₃₋₆ cicloalquila; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecio-

nados a partir de -halo, -OR₂₈ e -NR₁₅R₁₆;

R₄ e R₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₆ cicloalquila, -O-C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₄ e -Het₄;

R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₇ e R₃₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -halo, =O, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₆ e -Het₆; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Het₆, -Ar₆ e -NR₃₅R₃₆;

R₂₇ e R₂₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila e -Het₂;

R₃₇ e R₃₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₇ e -Het₇;

X₁ é selecionado a partir de -C₁₋₆ alquil-, -O-C₁₋₆ alquil-, -S-C₁₋₆ alquil-, -C₁₋₆ alquil-NR₃-C₁₋₆ alquil-, -NR₃-C₁₋₆ alquil-, -NR₃- e -O-; em que cada um dos referidos -C₁₋₆ alquil- é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -fenila e -NR₃₃R₃₄;

X₂ é selecionado a partir de -C₁₋₆ alquil-, -O-C₁₋₆ alquil-, -S-C₁₋₆ alquil-, -C₁₋₆ alquil-NR₃-C₁₋₆ alquil-, -NR₂-C₁₋₆ alquil-, -NR₂- e -O-; em que cada um dos referidos -C₁₋₆ alquil- é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -fenila e -NR₃₁R₃₂;

Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ e Ar₇ são cada qual independentemente

um ciclo aromático de 5 a 10 membros compreendendo opcionalmente 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S; sendo cada um dos referidos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ e Ar₇ opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila e -NR₁₉R₂₀; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ e Het₇ são cada qual independentemente um heterociclo de 3 a 10 membros tendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S; em que cada um dos referidos Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ e Het₇ é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquila e -NR₂₁R₂₂; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

Het₈ é um heterociclo de 3 a 10 membros tendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S;

em que o referido Het₈ é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquila e -NR₂₁R₂₂; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

em que, quando R₁ é -H, então, pelo menos um heteroátomo de Het₈ está ligado a X₁;

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ e Z₅ são selecionados cada qual independentemente a partir de C e N.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

R₁ é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -

CN, $-\text{NR}_9\text{-SO}_2\text{-R}_4$, $-\text{C}_{3-6}$ cicloalquila, $-\text{O-C}_{3-6}$ cicloalquila, $-\text{Ar}_1$ e $-\text{Het}_1$; em que cada uma das referidas $-\text{C}_{1-6}$ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, $-\text{OR}_{35}$, $-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{O-C}_{1-6}$ alquila e $-\text{S-C}_{1-6}$ alquila;

R_5 está ligado a Z_1 ou Z_5 e é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, $-\text{C}_{1-6}$ alquila, $-\text{O-C}_{1-6}$ alquila, $-\text{S-C}_{1-6}$ alquila, $-\text{NR}_6\text{R}_7$, $-(\text{C}=\text{O})\text{-R}_8$, $-(\text{C}=\text{S})\text{-R}_8$, $-\text{SO}_2\text{-R}_8$, -CN, $-\text{NR}_6\text{-SO}_2\text{-R}_8$, $-\text{C}_{3-6}$ cicloalquila, $-\text{O-C}_{3-6}$ cicloalquila, $-\text{Ar}_5$ e $-\text{Het}_5$; em que cada uma das referidas $-\text{C}_{1-6}$ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, $-\text{OR}_{36}$, $-\text{NR}_{23}\text{R}_{24}$, $-\text{O-C}_{1-6}$ alquila e $-\text{S-C}_{1-6}$ alquila;

R_2 é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, $-\text{C}_{1-6}$ alquila, $-\text{C}_{3-6}$ cicloalquila; em que cada uma das referidas $-\text{C}_{1-6}$ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, $-\text{OR}_{27}$ e $-\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$;

R_3 é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, $-\text{C}_{1-6}$ alquila, $-\text{C}_{3-6}$ cicloalquila; em que cada uma das referidas $-\text{C}_{1-6}$ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, $-\text{OR}_{28}$ e $-\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$;

R_4 e R_8 são selecionados cada qual independentemente a partir de -halo, -OH, $-\text{C}_{1-6}$ alquila, $-\text{O-C}_{1-6}$ alquila, $-\text{S-C}_{1-6}$ alquila, $-\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$, $-\text{C}_{3-6}$ cicloalquila, $-\text{O-C}_{3-6}$ cicloalquila, $-\text{Ar}_4$ e $-\text{Het}_4$;

R_6 , R_7 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} , R_{31} , R_{32} , R_{33} , R_{34} , R_{35} e R_{36} são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -halo, =O, -OH, $-\text{C}_{1-6}$ alquila, $-\text{O-C}_{1-6}$ alquila, $-\text{S-C}_{1-6}$ alquila, $-\text{C}_{3-6}$ cicloalquila, $-\text{Ar}_6$ e $-\text{Het}_6$; em que cada uma das referidas $-\text{C}_{1-6}$ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, $-\text{O-C}_{1-6}$ alquila, $-\text{S-C}_{1-6}$ alquila, $-\text{C}_{3-6}$ cicloalquila, $-\text{Het}_6$, $-\text{Ar}_6$ e $-\text{NR}_{37}\text{R}_{38}$;

R_{27} e R_{28} são selecionados cada qual independentemente a

partir de -H, -C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila e -Het₂:

R₃₇ e R₃₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₇ e -Het₇;

X₁ é selecionado a partir de -C₁₋₆ alquil-, -O-C₁₋₆ alquil-, -S-C₁₋₆ alquil-, -C₁₋₆ alquil-NR₃-C₁₋₆ alquil-, -NR₃-C₁₋₆ alquil- e -NR₃;

X₂ é selecionado a partir de -O-CH₂-, -S-CH₂- e -NR₂-CH₂;

Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ e Ar₇ são cada qual independentemente um ciclo aromático de 5 a 10 membros compreendendo opcionalmente 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S; sendo cada um dos referidos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ e Ar₇ opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila e -NR₁₉R₂₀; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ e Het₇ são cada qual independentemente um heterociclo de 3 a 10 membros tendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S; em que cada um dos referidos Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ e Het₇ é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquila e -NR₂₁R₂₂; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

Het₈ é um heterociclo de 3 a 10 membros tendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S;

em que o referido Het₈ é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquila e -NR₂₁R₂₂; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

em que, quando R_1 é -H, então, pelo menos um heteroátomo de Het_8 está ligado a X_1 ;

Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 e Z_5 são selecionados cada qual independentemente a partir de C e N.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato que:

R_1 é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, $-C_{1-6}$ alquila, $-O-C_{1-6}$ alquila, $-S-C_{1-6}$ alquila, $-NR_9R_{10}$, $-(C=O)-R_4$, $-(C=S)-R_4$, $-SO_2-R_4$, -CN, $-NR_9-SO_2-R_4$, $-C_{3-6}$ cicloalquila, $-O-C_{3-6}$ cicloalquila, $-Ar_1$ e $-Het_1$; em que cada uma das referidas $-C_{1-6}$ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, $-OR_{35}$, $-NR_{11}R_{12}$, $-O-C_{1-6}$ alquila e $-S-C_{1-6}$ alquila;

R_5 está ligado a Z_1 ou Z_5 e é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, $-C_{1-6}$ alquila, $-O-C_{1-6}$ alquila, $-S-C_{1-6}$ alquila, $-NR_6R_7$, $-(C=O)-R_8$, $-(C=S)-R_8$, $-SO_2-R_8$, -CN, $-NR_6-SO_2-R_8$, $-C_{3-6}$ cicloalquila, $-O-C_{3-6}$ cicloalquila, $-Ar_5$ e $-Het_5$; em que cada uma das referidas $-C_{1-6}$ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, $-OR_{36}$, $-NR_{23}R_{24}$, $-O-C_{1-6}$ alquila e $-S-C_{1-6}$ alquila;

R_2 é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, $-C_{1-6}$ alquila e $-C_{3-6}$ cicloalquila; em que cada uma das referidas $-C_{1-6}$ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, $-OR_{27}$ e $-NR_{13}R_{14}$;

R_3 é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, $-C_{1-6}$ alquila e $-C_{3-6}$ cicloalquila; em que cada uma das referidas $-C_{1-6}$ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, $-OR_{28}$ e $-NR_{15}R_{16}$;

R_4 e R_8 são selecionados cada qual independentemente a partir de -halo, -OH, $-C_{1-6}$ alquila, $-O-C_{1-6}$ alquila, $-S-C_{1-6}$ alquila, $-NR_{17}R_{18}$, $-C_{3-6}$ cicloalquila, $-O-C_{3-6}$ cicloalquila, $-Ar_4$ e $-Het_4$;

R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₇ e R₃₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -halo, =O, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₆ e -Het₆; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Het₆, -Ar₆ e -NR₃₅R₃₆;

R₂₇ e R₂₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila e -Het₂;

R₃₇ e R₃₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₇ e -Het₇;

X₁ é selecionado a partir de -C₁₋₆ alquil-, -O-C₁₋₆ alquil-, -S-C₁₋₆ alquil-, -C₁₋₆ alquil-NR₃-C₁₋₆ alquil-, -NR₃-C₁₋₆ alquil-, -NR₃- e -O-; em que cada um dos referidos -C₁₋₆ alquil- é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -fenila e -NR₃₃R₃₄;

X₂ é selecionado a partir de -C₁₋₆ alquil-, -O-C₁₋₆ alquil-, -S-C₁₋₆ alquil-, -C₁₋₆ alquil-NR₃-C₁₋₆ alquil-, -NR₂-C₁₋₆ alquil-, -NR₂- e -O-; em que cada um dos referidos -C₁₋₆ alquil- é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -fenila e -NR₃₁R₃₂;

Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ e Ar₇ são cada qual independentemente um ciclo aromático de 5 a 10 membros compreendendo opcionalmente 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S; sendo cada um dos referidos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ e Ar₇ opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH,

-C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila e -NR₁₉R₂₀; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ e Het₇ são cada qual independentemente um heterociclo de 3 a 10 membros tendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S; em que cada um dos referidos Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ e Het₇ é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquila e -NR₂₁R₂₂; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

Het₈ é um heterociclo bivalente de 3 a 10 membros tendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S;

em que pelo menos um dos heteroátomos está ligado a X₁;

e

em que o referido Het₈ é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquila e -NR₂₁R₂₂; em que cada um dos referidos -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ e Z₅ são selecionados cada qual independentemente a partir de C e N.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

R₁ é selecionado a partir de -F, -Cl, -CN, -O-C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ cicloalquila; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -Me, -halo, -OH, -H, -ciclopropila, -ciclobutila; os -cicloalquilas são opcionais e independentemente substituídos com -Me, -halo, -OH, -H;

R₅ está ligado a Z₁ ou Z₅ e é selecionado a partir de -H, -

halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -C₃₋₆ cicloalquila, -O-C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₅ e -Het₅; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-C₁₋₆ alquila e -S-C₁₋₆ alquila;

R₂ é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₂₇ e -NR₁₃R₁₄;

R₃ é selecionado a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OR₂₈ e -NR₁₅R₁₆;

R₄ e R₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₆ cicloalquila, -O-C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₄ e -Het₄;

R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₇ e R₃₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -halo, =O, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₆ e -Het₆; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Het₆, -Ar₆ e -NR₃₅R₃₆;

R₂₇ e R₂₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila e -Het₂;

R₃₇ e R₃₈ são selecionados cada qual independentemente a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -Ar₇ e -Het₇;

X_1 é selecionado a partir de $-C_{1-6}$ alquil-, $-O-C_{1-6}$ alquil-, $-S-C_{1-6}$ alquil-, $-C_{1-6}$ alquil- NR_3-C_{1-6} alquil-, $-NR_3-C_{1-6}$ alquil-, $-NR_3-$, $-O-$; em que cada um dos referidos $-C_{1-6}$ alquil- é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, $-C_{1-6}$ alquila, $-O-C_{1-6}$ alquila, $-S-C_{1-6}$ alquila, -fenila e $-NR_{33}R_{34}$;

X_2 é selecionado a partir de $-C_{1-6}$ alquil-, $-O-C_{1-6}$ alquil-, $-S-C_{1-6}$ alquil-, $-C_{1-6}$ alquil- NR_2-C_{1-6} alquil-, $-NR_2-C_{1-6}$ alquil-, $-NR_2-$, $-O-$; em que cada uma das referidas $-C_{1-6}$ alquil- é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, $-C_{1-6}$ alquila, $-O-C_{1-6}$ alquila, $-S-C_{1-6}$ alquila, -fenila e $-NR_{31}R_{32}$;

Ar_1 , Ar_4 , Ar_5 , Ar_6 e Ar_7 são cada qual independentemente um ciclo aromático de 5 a 10 membros compreendendo opcionalmente 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S; sendo cada um dos referidos Ar_1 , Ar_4 , Ar_5 , Ar_6 e Ar_7 opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, $-C_{1-6}$ alquila, $-O-C_{1-6}$ alquila, $-S-C_{1-6}$ alquila, $-NR_{19}R_{20}$; em que cada uma das referidas $-C_{1-6}$ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

Het_1 , Het_2 , Het_4 , Het_5 , Het_6 e Het_7 são cada qual independentemente um heterociclo de 3 a 10 membros tendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S; em que cada um dos referidos Het_1 , Het_2 , Het_4 , Het_5 , Het_6 e Het_7 é opcional e independentemente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de -halo, -OH, $-C_{1-6}$ alquila, $-O-C_{1-6}$ alquila, $-S-C_{1-6}$ alquila, $=O$, $-(C=O)-C_{1-6}$ alquila e $-NR_{21}R_{22}$; em que cada uma das referidas $-C_{1-6}$ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

Het_8 é um heterociclo de 3 a 10 membros tendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e S;

em que o referido Het_8 é opcional e independentemente

substituído com 1 a 6 substituintes selecionados a partir de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquila, -S-C₁₋₆ alquila, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquila e -NR₂₁R₂₂; em que cada uma das referidas -C₁₋₆ alquila é opcional e independentemente substituída com 1 a 3 -halo;

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ e Z₅ são selecionados cada qual independentemente a partir de C e N.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

R₁ é selecionado a partir de -halo, -C₁₋₆ alquila e -CN;

R₅ está ligado a Z₁ e é selecionado a partir de -H, -halo, -C₁₋₆ alquila e -C₃₋₆ cicloalquila;

R₂ é selecionado a partir de -H, -C₁₋₆ alquila e -C₃₋₆ cicloalquila;

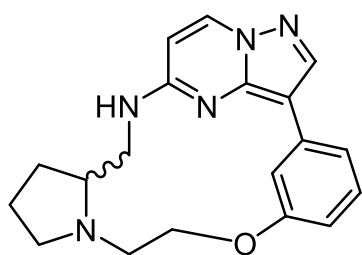
X₁ é selecionado a partir de -O-C₁₋₆ alquila e -NR₃-C₁₋₆ alquil-;

X₂ é -NR₂-C₁₋₆ alquila;

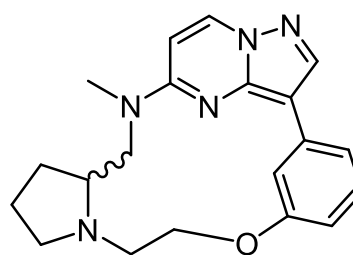
Het₈ é um heterociclo de 3 a 10 membros contendo N; e

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ e Z₅ são todos C.

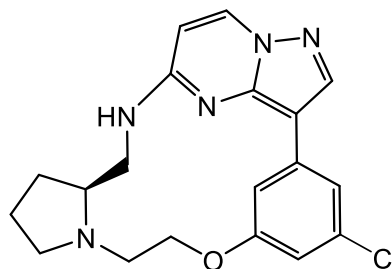
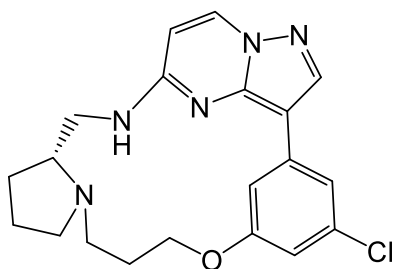
6. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado a partir da lista compreendendo:



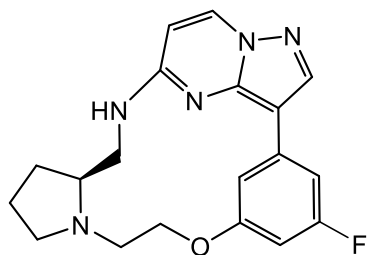
Composto O1



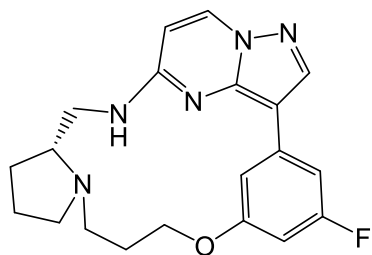
Composto O2



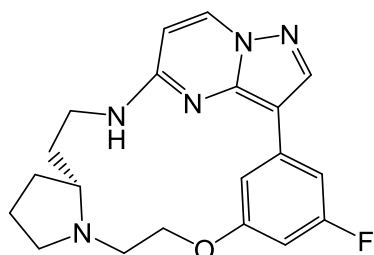
Composto O3



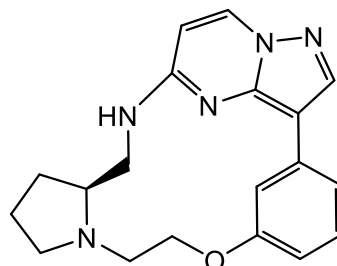
Composto O4



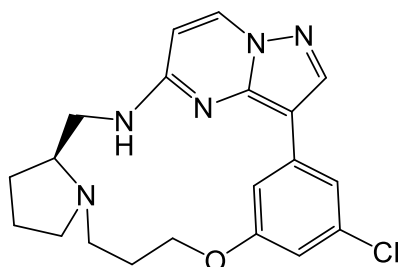
Composto O5



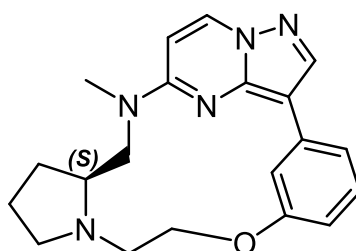
Composto O6



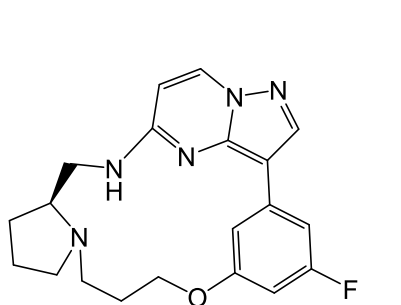
Composto O7



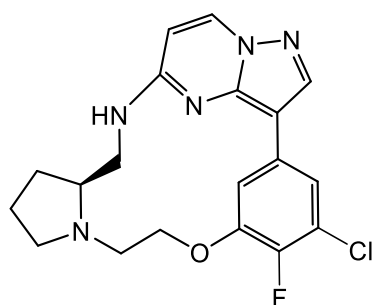
Composto O8



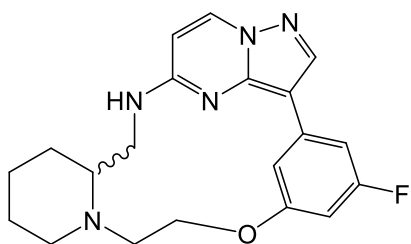
Composto O9



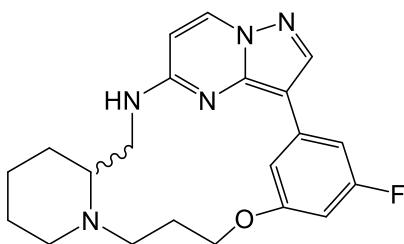
Composto O10



Composto O11



Composto O12



Composto O13

Composto O14.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que R_5 é ligado à porção arila ou heteroarila na posição Z_1 segundo a numeração fornecida na Fórmula Ia.

8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que o referido composto é o enantiômero S.

9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de ser para uso como medicamento.

10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de ser para uso no diagnóstico, na prevenção e/ou no tratamento de uma doença associada à RIP2-quinase; em que a doença associada à RIP2-quinase é um transtorno inflamatório, especificamente, doença de Crohn, doença intestinal, sarcoidose, psoríase, artrite reumatoide, asma, colite ulcerativa, lúpus, uveíte, síndrome de Blau, inflamação granulomatosa, especialmente doença de Behçet, esclerose múltipla e diabetes tipo 2 resistente à insulina.

11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de ser para uso no diagnóstico, na prevenção e/ou no tratamento de uma doença associada à RIP2-quinase.

12. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6.

13. Composição de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de ser para uso como medicamento.

14. Composição de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de ser para uso no diagnóstico, na prevenção e/ou no

tratamento de uma doença associada à RIP2-quinase.

15. Composição de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de ser para uso no diagnóstico, na prevenção e/ou no tratamento de uma doença associada à RIP2-quinase; em que a doença associada à RIP2-quinase é um transtorno inflamatório, especificamente, doença de Crohn, doença intestinal, sarcoidose, psoríase, artrite reumatoide, asma, colite ulcerativa, lúpus, uveíte, síndrome de Blau, inflamação granulomatosa, especialmente doença de Behçet, esclerose múltipla e diabetes tipo 2 resistente à insulina.