



INPI
INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE
INDUSTRIAL
Assinado
Digitalmente

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA INDÚSTRIA, COMÉRCIO EXTERIOR E SERVIÇOS
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº PI 0822033-6

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: PI 0822033-6

(22) Data do Depósito: 16/12/2008

(43) Data da Publicação do Pedido: 25/06/2009

(51) Classificação Internacional: C07D 211/60; C07D 295/108; A61K 31/496; A61P 33/10; C07D 487/08; C07D 211/26.

(30) Prioridade Unionista: US 61/014,242 de 17/12/2007; EP 08101961.4 de 25/02/2008.

(54) Título: COMPOSTO OU SAL DO MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO OU SAL

(73) Titular: INTERVET INTERNATIONAL B.V., Companhia Holandesa. Endereço: P.O. BOX 31, WIM DE KÖRVERSTRAAT 35, NL-5831 AN BOXMEER, HOLANDA(NL)

(72) Inventor: CHRISTOPHE PIERRE ALAIN CHASSAING; JÖRG SCHRÖDER; THOMAS SIMON ILG; MANFRED UPHOFF; THORSTEN MEYER.

Prazo de Validade: 20 (vinte) anos contados a partir de 16/12/2008, observadas as condições legais

Expedida em: 11/12/2018

Assinado digitalmente por:
Liane Elizabeth Caldeira Lage
Diretora de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

“COMPOSTO OU SAL DO MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA,
E, USO DE UM COMPOSTO OU SAL”

REFERÊNCIA CRUZADA COM PEDIDOS DE PATENTES

RELACIONADOS

5 Esta patente reivindica prioridade relativamente ao Pedido de Patente Provisional dos E.U.A. nº 61/014.242 (depositado em 17 de dezembro de 2007); e Pedido de Patente Européia nº 08101961.4 (depositado em 25 de fevereiro de 2008). O texto integral de ambos os pedidos de patentes é incorporado com referência a esta patente.

10 CAMPO DA INVENÇÃO

 Esta invenção refere-se a compostos (e sais dos mesmos) que são geralmente úteis como agentes antelmínticos ou como intermediários em processos para a preparação de agentes antelmínticos. Esta invenção refere-se também a processos para a preparação dos compostos e sais, composições
15 farmacêuticas e kits compreendendo os compostos e sais, usos dos compostos e sais para preparar drogas, e tratamentos compreendendo a administração dos compostos e sais a animais que necessitam dos tratamentos.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

 Doenças parasíticas em humanos e animais causam substancial
20 sofrimento e perdas económicas em todo o mundo. Assim, o controle de infecções parasíticas permanece um empreendimento global importante. Os organismos causativos incluem endoparasitas, como nematódeos, cestódeos, e trematódeos. Estes organismos podem infectar, por exemplo, o estômago, trato intestinal, sistema linfático, tecidos, fígado, pulmões, coração, e cérebro.

25 Há muitas drogas conhecidas (ou "agentes antelmínticos") disponíveis para tratar várias infecções endoparasíticas. Estas incluem reportadamente, por exemplo, várias avermectinas (p. ex., ivermectina, selamectina, doramectina, abamectina, e eprinomectina); milbemicinas

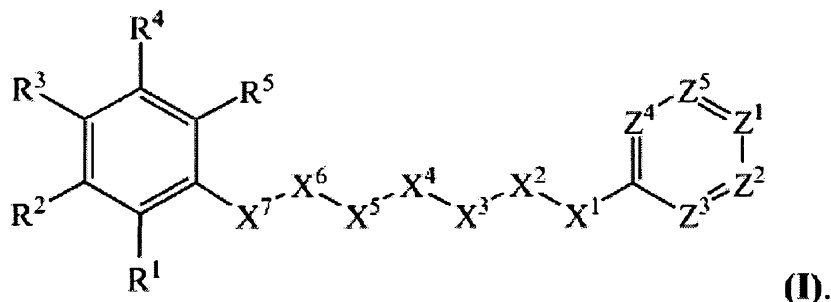
(moxidectina e milbemicin oxima); pró-benzimidazóis (p. ex., febantel, netobimina, e tiofanato); um derivado de tiazol benzimidazol (p. ex., tiabendazol e cambendazol); derivados de carbamato benzimidazol (p. ex., fenbendazol, albendazol (óxido), mebendazol, oxfendazol, parbendazol, oxibendazol, flubendazol, e triclabendazol); imidazotiazóis (p. ex., levamisol e tetramisol); tetraidropirimidina (morantel e pirantel), organofosfatos (p. ex., triclorofon, haloxon, diclorvós, e naftalofós); salicilanilidas (p. ex., closantel, oxiclozanida, rafoxanida, e niclosamida); compostos nitrofenólicos (p. ex., nitroxinila e nitroscanato); benzoenodisulfonamidas (p. ex., clorsulon); pirazinaisoquinolina (p. ex., praziquantel e epsiprantel); compostos heterocíclicos (p. ex., piperazina, dietilcarbamazina, diclorofen, e fenotiazina); arsênicos (p. ex., tiacetarsamida, melorsamina, e arsenamida); ciclooctadepsipeptídios (p. ex., emodepsida); e para-herquamidas. Ver, p. ex., McKellar, Q.A., *et al.*, "Veterinary anthelmintics: old and new," *Review: Trends in Parasitology*, 20(10), 456-61 (outubro de 2004).

Embora muitas infecções endoparasíticas possam ser tratadas com drogas conhecidas, o desenvolvimento evolucionário de resistência por parte dos parasitas pode tornar referidas drogas obsoletas ao longo do tempo. Ver, p. ex., Jabbar, A., *et al.*, "Anthelmintic resistance: the state of play revisited," *Life Sciences*, 79, 2413-31 (2006). Adicionalmente, drogas conhecidas podem apresentar outras deficiências, como limitado espectro de atividade, e a necessidade de tratamentos repetidos. Assim, ainda existe uma necessidade de novos agentes antelmínticos para assegurar tratamento seguro, efetivo e vantajoso de uma ampla faixa de infecções endoparasíticas durante um determinado período. A revelação a seguir descreve um grupo de referidos agentes, e também métodos para a preparação e uso dos mesmos.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Em resumo, esta invenção refere-se a compostos (e sais dos

mesmos) que podem ser usados geralmente como agentes antelmínticos. Os compostos correspondem, em termos de estrutura, à Fórmula I:



Na Fórmula (I), cada um de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 é selecionado independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, ciano, alquila, alcóxi, nitro, aminossulfonila, alcoxicarbonila, alquilsulfanila, arila, arilóxi, arilalcóxi, arilsulfanila, arilalquilsulfanila, heteroarila, heteroarilóxi, heteroarilalcóxi, heteroarilsulfanila, e heteroarilalquilsulfanila. O alquila, alcóxi, aminossulfonila, alcoxicarbonila, alquilsulfanila, arila, arilóxi, arilalcóxi, arilsulfanila, arilalquilsulfanila, heteroarila, heteroarilóxi, heteroarilalcóxi, heteroarilsulfanila, e heteroarilalquilsulfanila são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de halogênio, ciano, alquila, alcóxi, haloalquila, haloalcóxi, alquilsulfanila, e haloalquilsulfanila.

X^1 é selecionado do grupo que consiste de -O-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, e -NH-. O -NH- é opcionalmente substituído por um substituinte selecionado do grupo que consiste de alquila, alquenila, alquinila, alcoxialquila, carbociclila, e carbociclilalquila. Qualquer um destes substituintes é opcionalmente substituído por um ou mais halogênios selecionados independentemente.

X^2 é selecionado do grupo que consiste de C₃-C₅-alquila de cadeia reta, C₃-C₅-alquenila de cadeia reta, C₃-C₅-alquinila de cadeia reta, e C₄-C₆-carbociclila. O C₃-C₅-alquila de cadeia reta, C₃-C₅-alquenila de cadeia reta, C₃-C₅-alquinila de cadeia reta, e C₄-C₆-carbociclila são opcionalmente substituídos por um ou mais alquila selecionados independentemente.

X^3 é selecionado do grupo que consiste de $-CH_2-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, e $-NH-$. O $-CH_2-$ é opcionalmente substituído por de até dois substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de alquila e carbociclila. O $-NH-$ é opcionalmente substituído por um substituinte selecionado do grupo que consiste de alquila, alquenila, alquinila, alcoxialquila, carbociclila, e carbociclilalquila. Qualquer substituinte do tipo referido de $-NH-$ é opcionalmente substituído por um ou mais halogênios selecionados independentemente.

X^4 é selecionado do grupo que consiste de $-CH_2-$ e $-NH-$. O $-CH_2-$ é opcionalmente substituído por de até dois substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de alquila, haloalquila, e alquenila. O $-NH-$ é opcionalmente substituído por um substituinte selecionado do grupo que consiste de alquila, alquenila, alquinila, alcoxialquila, carbociclila, e carbociclilalquila. Qualquer substituinte do tipo referido de $-NH-$ é opcionalmente substituído por um ou mais halogênios selecionados independentemente.

X^5 é selecionado do grupo que consiste de $-CH_2-$, $-O-$, $-C(S)-$, $-C(O)-$, $-S(O)-$, e $-S(O)_2-$. O $-CH_2-$ é opcionalmente substituído por de até dois substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de alquila e carbociclila.

X^6 é um ligante. O ligando é um grupo hidrocarboneto, exceto que: (a) o ligante compreende um ou mais átomos de nitrogênio, e (b) um ou mais dos carbonos no hidrocarboneto são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de oxo, tiocarbonila, halogênio, hidróxi, e alcóxi. O ligante compreende pelo menos uma cadeia com de 3 a 6 átomos que liga em ponte X^5 a X^7 . De 1 a 2 dos átomos da cadeia são nitrogênio. O ligante não apresenta qualquer cadeia inferior a 3 átomos que liga em ponte X^5 e X^7 .

X^7 é selecionado do grupo que consiste de uma ligação, $-O-$, -

C(O)-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -C(O)-CH₂-, -CH₂-C(O)-, -O-CH₂-, -CH₂-O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -S-CH₂-, -CH₂-S-, -S(O)-CH₂-, -CH₂-S(O)-, -S(O)₂-CH₂-, e -CH₂-S(O)₂-. O -NH- é opcionalmente substituído por alquila. O -CH₂-, -CH₂CH₂-, -C(O)-CH₂-, -CH₂-C(O)-, -O-CH₂-, -CH₂-O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -S-CH₂-, -CH₂-S-, -S(O)-CH₂-, -CH₂-S(O)-, -S(O)₂-CH₂-, e -CH₂-S(O)₂- são opcionalmente substituídos por um ou mais alquila selecionados independentemente.

Z¹ é selecionado do grupo que consiste de N e CH. O CH é substituído por um substituinte selecionado do grupo que consiste de halogênio, nitro, ciano, aminossulfonila, alquila, alcóxi, alcoxicarbonila, alquilsulfanila, alquilsulfinila, alquilsulfonila, arila, arilsulfanila, arilsulfinila, arilsulfonila, heteroarila, heteroarilsulfanila, heteroarilsulfinila, e heteroarilsulfonila. O alquila, alcóxi, alcoxicarbonila, alquilsulfanila, alquilsulfinila, alquilsulfonila, alquilsulfanila, arila, arilsulfanila, arilsulfinila, arilsulfonila, heteroarila, heteroarilsulfanila, heteroarilsulfinila, e heteroarilsulfonila são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de halogênio e alquila; e o aminossulfonila é opcionalmente substituído por até dois alquila selecionados independentemente.

Z² é selecionado do grupo que consiste de N e CH. O CH é opcionalmente substituído por um substituinte selecionado do grupo que consiste de ciano, halogênio, nitro, alquila, alcóxi, haloalquila, e haloalquilsulfanila.

Cada um de Z³, Z⁴, e Z⁵ é selecionado independentemente do grupo que consiste de N e CH. O CH é opcionalmente substituído por um substituinte selecionado do grupo que consiste de halogênio, ciano, nitro, alquila, alcóxi, alquilsulfanila, haloalquila, haloalcóxi, e haloalquilsulfanila.

Esta invenção refere-se também, em parte, a métodos para a preparação dos compostos e sais desta invenção descritos acima.

Esta invenção refere-se também, em parte, a composições farmacêuticas. As composições farmacêuticas compreendem pelo menos um composto ou sal desta invenção, e pelo menos um excipiente.

5 Esta invenção refere-se também, em parte, a métodos para tratar uma doença em um animal, particularmente uma infecção parasítica. Os métodos compreendem administrar pelo menos um composto ou sal desta invenção ao animal.

10 Esta invenção refere-se também, em parte, a um uso de pelo menos um composto ou sal desta invenção para preparar uma droga para tratar uma doença (p. ex., uma infecção parasítica) em um animal.

15 Esta invenção refere-se também, em parte, a um kit. O kit compreende pelo menos um composto ou sal desta invenção. Adicionalmente, o kit compreende pelo menos um outro componente, como outro ingrediente (p. ex., um excipiente ou excipiente ativo), instruções e/ou um dispositivo para combinar o composto ou sal com outro ingrediente, instruções e/ou um dispositivo para administrar o composto ou sal, e/ou uma ferramenta diagnóstica.

Benefícios adicionais da invenção dos Requerentes poderão ser percebidas por alguém com prática na arte a que se refere esta descrição.

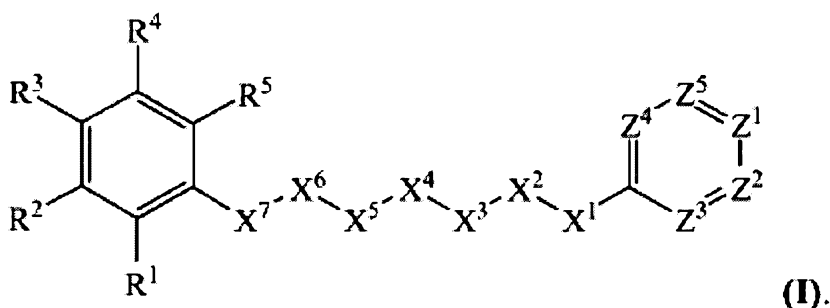
20 DESCRIÇÃO DETALHADA DE CONCRETIZAÇÕES PREFERIDAS

25 Esta descrição detalhada de concretizações preferidas destina-se apenas a familiarizar outras pessoas versadas na arte com a invenção dos Requerentes, seus princípios, e sua aplicação prática, de tal forma que outras pessoas versadas na arte possam adaptar e aplicar a invenção em suas numerosas formas, na medida em que sejam melhor adaptadas às exigências de um uso particular. Esta descrição detalhada e seus exemplos específicos, embora indicando concretizações preferidas desta invenção, destinam-se apenas a fins de ilustração. Portanto, esta invenção não é limitada às concretizações preferidas descritas nesta descrição, e pode ser modificada de

várias maneiras.

I. COMPOSTOS DESTA INVENÇÃO

Os compostos desta invenção correspondem geralmente, em termos de estrutura, à Fórmula (I):



Os substituintes na Fórmula (I) são definidos como a seguir:

A. Concretizações preferidas de R¹, R², R³, R⁴, e R⁵

Cada um de R¹, R², R³, R⁴, e R⁵ é selecionado independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, ciano, alquila, alcóxi, nitro, aminosulfonila, alcoxicarbonila, alquilsulfanila, arila, arilóxi, arilalcóxi, arilsulfanila, arilalquilsulfanila, heteroarila, heteroarilóxi, heteroarilalcóxi, heteroarilsulfanila, e heteroarilalquilsulfanila. O alquila, alcóxi, aminosulfonila, alcoxicarbonila, alquilsulfanila, arila, arilóxi, arilalcóxi, arilsulfanila, arilalquilsulfanila, heteroarila, heteroarilóxi, heteroarilalcóxi, heteroarilsulfanila, e heteroarilalquilsulfanila são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de halogênio, ciano, alquila, alcóxi, haloalquila, haloalcóxi, alquilsulfanila, e haloalquilsulfanila.

Em algumas concretizações, cada um de R¹, R², R³, R⁴, e R⁵ é selecionado independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, ciano, alquila, alcóxi, nitro, alcoxicarbonila, alquilsulfanila, arila, arilóxi, arilalcóxi, arilsulfanila, arilalquilsulfanila, heteroarila, heteroarilóxi, heteroarilalcóxi, heteroarilsulfanila, e heteroarilalquilsulfanila. O alquila, alcóxi, alcoxicarbonila, alquilsulfanila, arila, arilóxi, arilalcóxi, arilsulfanila, arilalquilsulfanila, heteroarila, heteroarilóxi, heteroarilalcóxi,

heteroarilsulfanila, e heteroarilalquilsulfanila são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de halogênio, ciano, alquila, alcóxi, haloalquila, haloalcóxi, alquilsulfanila, e haloalquilsulfanila.

5 Em algumas concretizações, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 são selecionados, cada um, do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, ciano, C_1 - C_6 -alquila, C_1 - C_6 -alcóxi, nitro, C_1 - C_6 -alcoxicarbonila, C_1 - C_6 -alquilsulfanila, arila, arilóxi, aril- C_1 - C_6 -alcóxi, arilsulfanila, aril- C_1 - C_6 -alquilsulfanila, heteroarila, heteroarilóxi, heteroaril- C_1 - C_6 -alcóxi, 10 heteroarilsulfanila, e heteroaril- C_1 - C_6 -alquilsulfanila. O C_1 - C_6 -alquila, C_1 - C_6 -alcóxi, C_1 - C_6 -alcoxicarbonila, C_1 - C_6 -alquilsulfanila, arila, arilóxi, aril- C_1 - C_6 -alcóxi, arilsulfanila, aril- C_1 - C_6 -alquilsulfanila, heteroarila, heteroarilóxi, heteroaril- C_1 - C_6 -alcóxi, heteroarilsulfanila, e heteroaril- C_1 - C_6 -alquilsulfanila são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados 15 independentemente do grupo que consiste de halogênio, ciano, C_1 - C_6 -alquila, C_1 - C_6 -alcóxi, halo- C_1 - C_6 -alquila, halo- C_1 - C_6 -alcóxi, C_1 - C_6 -alquilsulfanila, e halo- C_1 - C_6 -alksulfanila. Em algumas destas concretizações, cada arila é fenila, e cada heteroarila é um heteroarila com de 5 a 6 membros.

20 Em algumas concretizações, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 são selecionados, cada um, do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, ciano, C_1 - C_6 -alquila, C_1 - C_6 -alcóxi, fenila, fenóxi, e benzilóxi. O C_1 - C_6 -alquila, C_1 - C_6 -alcóxi, fenila, fenóxi, e benzilóxi são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de halogênio, ciano, C_1 - C_6 -alquila, C_1 - C_6 -alcóxi, halo- C_1 - C_6 -alquila, e halo- 25 C_1 - C_6 -alcóxi.

Em algumas concretizações, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 são selecionados, cada um, do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, ciano, C_1 - C_6 -alquila, C_1 - C_6 -alcóxi, fenila, fenóxi, e benzilóxi. O C_1 - C_6 -alquila, C_1 - C_6 -alcóxi, fenila, fenóxi, e benzilóxi são opcionalmente substituídos por um

ou mais substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de halogênio e halo- C_1 - C_6 -alquila.

Em algumas concretizações, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 são selecionados, cada um, do grupo que consiste de hidrogênio, cloro, flúor, ciano, nitro, metila, t- butila, n-propila, trifluorometila, etila, metóxi, etóxi, trifluorometóxi, trifluorometilsulfanila, iso-butóxi, fenila, fenóxi, benzilóxi, e 4-trifluorometilbenzilóxi.

Em algumas concretizações, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 são selecionados, cada um, do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, ciano, e C_1 - C_6 -alquila. Em algumas destas concretizações, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 são selecionados, cada um, do grupo que consiste de hidrogênio, flúor, cloro, ciano, metila, etila, n-propila, e t-butila.

Em algumas concretizações, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 são selecionados, cada um, do grupo que consiste de hidrogênio e halogênio. Em algumas destas concretizações, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 são selecionados, cada um, do grupo que consiste de hidrogênio, cloro, e flúor. Em outras concretizações, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 são selecionados, cada um, do grupo que consiste de hidrogênio e flúor. Em outras concretizações adicionais, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 são selecionados, cada um, do grupo que consiste de hidrogênio e cloro.

Em algumas concretizações, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 são selecionados, cada um, do grupo que consiste de hidrogênio e ciano.

Em algumas concretizações, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 são selecionados, cada um, do grupo que consiste de hidrogênio e trifluorometila.

Em algumas concretizações, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 são selecionados, cada um, do grupo que consiste de hidrogênio, fenila, e C_1 - C_6 -alquilfenila.

Em algumas concretizações, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 são selecionados, cada um, do grupo que consiste de hidrogênio e C_1 - C_6 -alquila. Em algumas destas concretizações, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 são selecionados, cada

um, do grupo que consiste de hidrogênio, metila, etila, n-propila, e t-butila. Em outras concretizações, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 são selecionados, cada um, do grupo que consiste de hidrogênio e metila. Em outras concretizações, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 são selecionados, cada um, do grupo que consiste de hidrogênio e etila. Em outras concretizações, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 são selecionados, cada um, do grupo que consiste de hidrogênio e n-propila. Em outras concretizações adicionais, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 são selecionados, cada um, do grupo que consiste de hidrogênio e t-butila.

Em algumas concretizações, um de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 é hidrogênio; e os restantes quatro de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 são, cada um, diferentes de hidrogênio. Em algumas destas concretizações, R^3 é um dos substituintes que é diferente de hidrogênio.

Em algumas concretizações, dois de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 são, cada um, hidrogênio; e os restantes três de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 são, cada um, diferentes de hidrogênio. Em algumas destas concretizações, R^3 é um dos substituintes que é diferente de hidrogênio. Por exemplo, em algumas destas concretizações, R^2 , R^3 , e R^4 são os três substituintes que são, cada um, diferentes de hidrogênio. Em outras concretizações, R^1 , R^3 , e R^5 são os substituintes que são, cada um, diferentes de hidrogênio. Em outras concretizações adicionais, R^1 , R^3 , e R^4 são os substituintes que são, cada um, diferentes de hidrogênio.

Em algumas concretizações, três de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 são, cada um, hidrogênio; e os dois restantes de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 são, cada um, diferentes de hidrogênio. Em algumas destas concretizações, R^3 é um dos substituintes que é diferente de hidrogênio. Por exemplo, em algumas destas concretizações, R^2 e R^3 são os dois substituintes que são, cada um, diferentes de hidrogênio. Em outras concretizações, R^1 e R^3 são os dois substituintes que são, cada um, diferentes de hidrogênio. Em outras concretizações, R^1 e R^2 são os dois substituintes que são, cada um, diferentes de hidrogênio.

Em algumas concretizações, quatro de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 são, cada um, hidrogênio; e o restante um de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 é diferente de hidrogênio. Em algumas destas concretizações, R^3 é o substituinte que é diferente de hidrogênio.

5 Em algumas concretizações, todos de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 são, cada um, hidrogênio.

Em algumas concretizações, R^3 é selecionado do grupo que consiste de halogênio, ciano, alquila, alcóxi, nitro, alcoxicarbonila, alquilsulfanila, arila, arilóxi, arilalcóxi, arilsulfanila, arilalquilsulfanila, heteroarila, heteroarilóxi, heteroarilalcóxi, heteroarilsulfanila, e heteroarilalquilsulfanila. O alquila, alcóxi, alcoxicarbonila, alquilsulfanila, arila, arilóxi, arilalcóxi, arilsulfanila, arilalquilsulfanila, heteroarila, heteroarilóxi, heteroarilalcóxi, heteroarilsulfanila, e heteroarilalquilsulfanila são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de halogênio, ciano, alquila, alcóxi, haloalquila, haloalcóxi, alquilsulfanila, e haloalquilsulfanila.

10

15

Em algumas concretizações, R^3 é selecionado do grupo que consiste de halogênio, ciano, C_1 - C_6 -alquila, C_1 - C_6 -alcóxi, nitro, C_1 - C_6 -alcoxicarbonila, C_1 - C_6 -alquilsulfanila, arila, arilóxi, aril- C_1 - C_6 -alcóxi, arilsulfanila, aril- C_1 - C_6 -alquilsulfanila, heteroarila, heteroarilóxi, heteroaril- C_1 - C_6 -alcóxi, heteroarilsulfanila, e heteroaril- C_1 - C_6 -alquilsulfanila. O C_1 - C_6 -alquila, C_1 - C_6 -alcóxi, C_1 - C_6 -alcoxicarbonila, C_1 - C_6 -alquilsulfanila, arila, arilóxi, aril- C_1 - C_6 -alcóxi, arilsulfanila, aril- C_1 - C_6 -alquilsulfanila, heteroarila, heteroarilóxi, heteroaril- C_1 - C_6 -alcóxi, heteroarilsulfanila, e heteroaril- C_1 - C_6 -alquilsulfanila são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de halogênio, ciano, C_1 - C_6 -alquila, C_1 - C_6 -alcóxi, halo- C_1 - C_6 -alquila, halo- C_1 - C_6 -alcóxi, C_1 - C_6 -alquilsulfanila, e halo- C_1 - C_6 -alquilsulfanila. Em algumas destas concretizações, cada arila é fenila, e cada heteroarila é um heteroarila com de 5 a 6 membros.

20

25

Em algumas concretizações, R^3 é selecionado do grupo que consiste de halogênio, ciano, C_1-C_6 -alquila, C_1-C_6 -alcóxi, fenila, fenóxi, e benzilóxi. O C_1-C_6 -alquila, C_1-C_6 -alcóxi, fenila, fenóxi, e benzilóxi são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de halogênio, ciano, C_1-C_6 -alquila, C_1-C_6 -alcóxi, halo- C_1-C_6 -alquila, e halo- C_1-C_6 -alcóxi.

Em algumas concretizações, R^3 é selecionado do grupo que consiste de halogênio, ciano, C_1-C_6 -alquila, C_1-C_6 -alcóxi, fenila, fenóxi, e benzilóxi. O C_1-C_6 -alquila, C_1-C_6 -alcóxi, fenila, fenóxi, e benzilóxi são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de halogênio e halo- C_1-C_6 -alquila.

Em algumas concretizações, R^3 é selecionado do grupo que consiste de cloro, flúor, ciano, nitro, metila, t-butila, n-propila, trifluorometila, etila, metóxi, etóxi, trifluorometóxi, trifluorometilsulfanila, iso-butóxi, fenila, fenóxi, benzilóxi, e 4- trifluorometilbenzilóxi.

Em algumas concretizações, R^3 é cloro.

Em algumas concretizações, R^3 é flúor.

Em algumas concretizações, R^3 é ciano.

Em algumas concretizações, R^3 é metila.

Em algumas concretizações, R^3 é etila.

Em algumas concretizações, R^3 é n-propila.

Em algumas concretizações, R^3 é t-butila.

Em algumas concretizações, R^3 é trifluorometila.

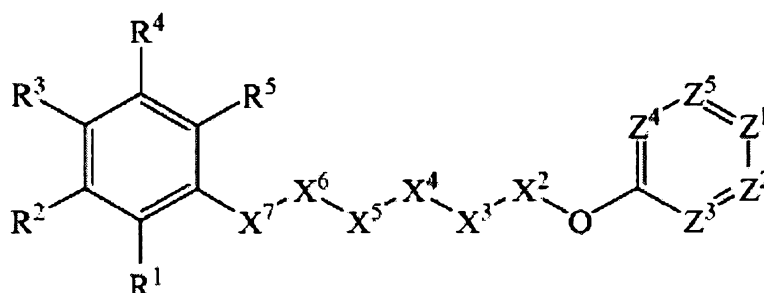
B. Concretizações preferidas de X^1

X^1 é selecionado do grupo que consiste de -O-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, e -NH-. Aqui, o -NH- é opcionalmente substituído por um substituinte selecionado do grupo que consiste de alquila, alquenila, alquinila, alcoxialquila, carbociclila, e carbociclilalquila. Qualquer um destes substituintes é opcionalmente substituído por um ou mais halogênios

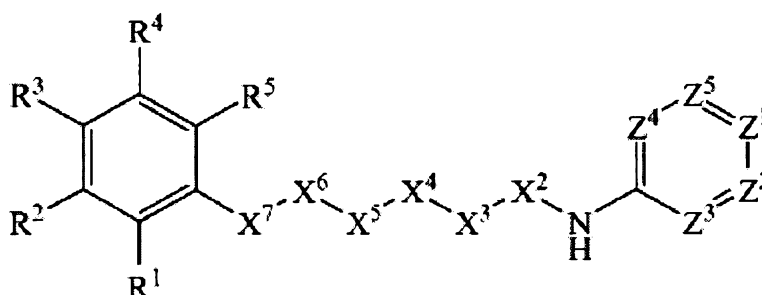
selecionados independentemente.

Em algumas concretizações, X^1 é selecionado do grupo que consiste de $-O-$, $-C(O)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, e $-NH-$. Aqui, o $-NH-$ é opcionalmente substituído por um substituinte selecionado do grupo que consiste de C_1-C_6 -alquila, C_2-C_6 -alquenila, C_2-C_6 -alquinila, C_1-C_6 -alcóxi- C_1-C_6 -alquila, C_3-C_6 -carbociclila, e C_3-C_6 -carbociclil- C_1-C_6 -alquila. Qualquer um destes substituintes é opcionalmente substituído por um ou mais halogênios selecionados independentemente.

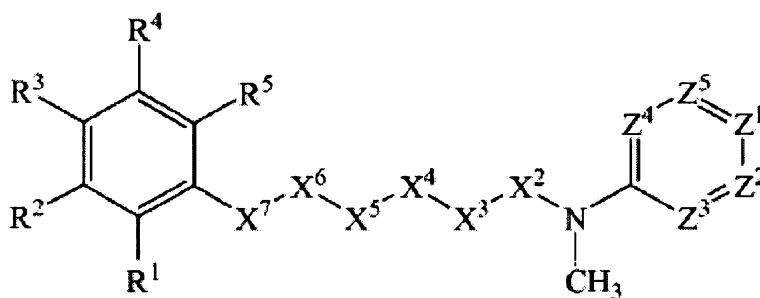
Em algumas concretizações, X^1 é $-O-$. Em concretizações do tipo referido, o composto é compreendido pela fórmula a seguir:



Em algumas concretizações, X^1 é $-NH-$ opcionalmente substituído por C_1-C_6 -alquila. Para ilustrar, em algumas destas concretizações, X^1 é $-NH-$. Em concretizações do tipo referido, o composto é compreendido pela fórmula a seguir:



Em outras concretizações, por exemplo, X é $-N(CH_3)-$. Aqui, o composto é compreendido pela fórmula a seguir:



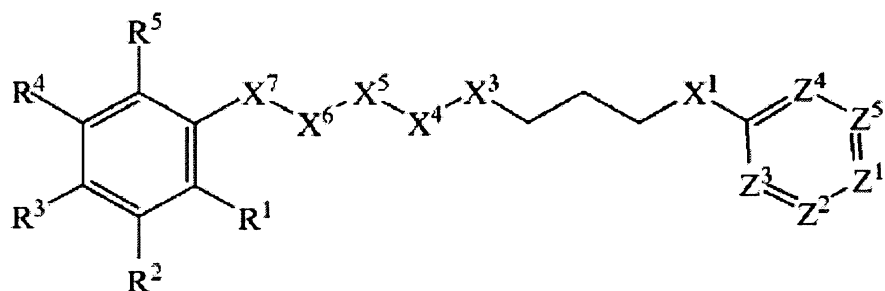
C. Concretizações preferidas de X^2

X^2 é selecionado do grupo que consiste de C_3 - C_5 -alquila de cadeia reta, C_3 - C_5 -alquenila de cadeia reta, C_3 - C_5 -alquinila de cadeia reta, e C_4 - C_6 -carbociclila. O C_3 - C_5 -alquila de cadeia reta, C_3 - C_5 -alquenila de cadeia reta, C_3 - C_5 -alquinila de cadeia reta, e C_4 - C_6 -carbociclila são opcionalmente substituídos por um ou mais alquila selecionados independentemente. Em algumas destas concretizações, o C_3 - C_5 -alquila de cadeia reta, C_3 - C_5 -alquenila de cadeia reta, C_3 - C_5 -alquinila de cadeia reta, e C_4 - C_6 -carbociclila são opcionalmente substituídos por um ou mais C_1 - C_6 -alquila selecionados independentemente.

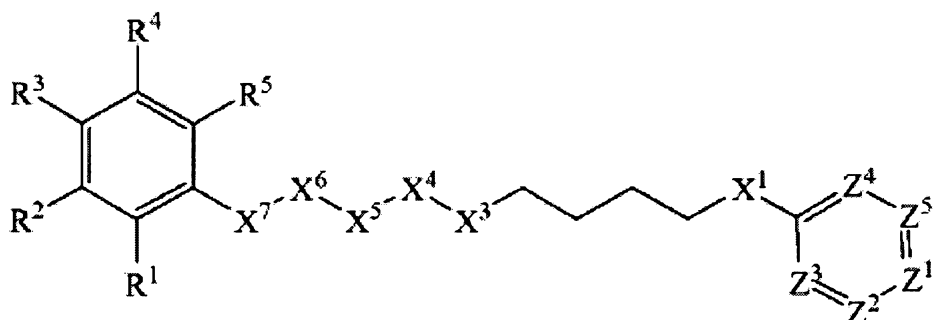
Em algumas concretizações, X^2 é selecionado do grupo que consiste de C_3 - C_5 -alquila de cadeia reta, C_3 - C_5 -alquenila de cadeia reta, e C_3 - C_5 -alquinila de cadeia reta. O C_3 - C_5 -alquila de cadeia reta, C_3 - C_5 -alquenila de cadeia reta, cadeia reta e C_3 - C_5 -alquinila são opcionalmente substituídos por um ou mais C_1 - C_6 -alquila selecionados independentemente.

Em algumas concretizações, X^2 é C_3 - C_4 -alquila de cadeia reta opcionalmente substituído por um ou mais C_1 - C_6 -alquila selecionados independentemente.

Em algumas concretizações, X^2 é C_3 -alquila de cadeia reta (i.e., n-propila). Nestas concretizações, o composto é compreendido pela fórmula a seguir:



Em algumas concretizações, X é C₄-alquila de cadeia reta (i.e., n-butila). Nestas concretizações, o composto é compreendido pela fórmula a seguir:



Em algumas concretizações, X² é C₃-C₄-alquenila de cadeia reta opcionalmente substituído por um ou mais C₁-C₆-alquila selecionados independentemente.

Em algumas concretizações, X² é C₃-C₄-alquenila de cadeia reta.

Em algumas concretizações, X² é C₃-C₄-alquinila de cadeia reta opcionalmente substituído por um ou mais C₁-C₆-alquila selecionados independentemente.

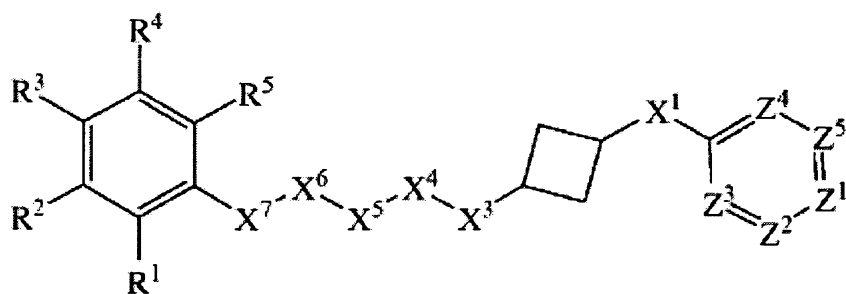
Em algumas concretizações, X² é C₃-C₄-alquinila de cadeia reta.

Em algumas concretizações, X² é C₄-C₆ carbociclila opcionalmente substituído por um ou mais C₁-C₆-alquila selecionados independentemente.

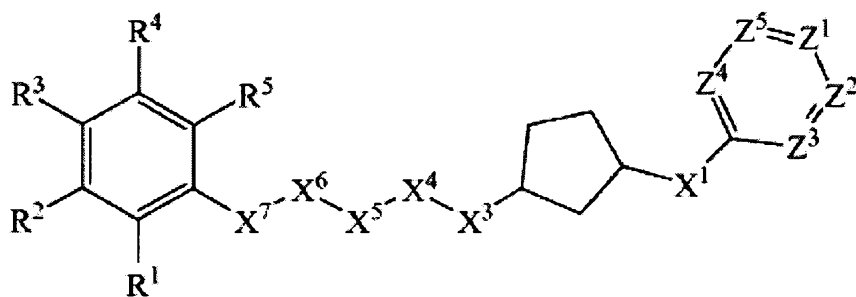
Em algumas concretizações, X² é uma estrutura em anel selecionada do grupo que consiste de ciclo butila, ciclopentila, ciclopentenila, cicloexila, e fenila. Qualquer destes grupos é opcionalmente substituído por

um ou mais C₁-C₆-alquila selecionados independentemente.

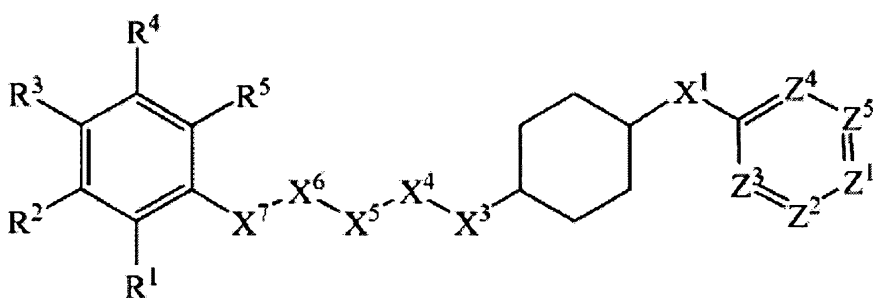
Em algumas concretizações, X² é ciclobutila. Em algumas destas concretizações, o composto é compreendido pela fórmula a seguir:



Em algumas concretizações, X² é ciclopentila. Em algumas destas concretizações, o composto é compreendido pela fórmula a seguir:



Em algumas concretizações, X² é cicloexila. Em algumas destas concretizações, o composto é compreendido pela fórmula a seguir:



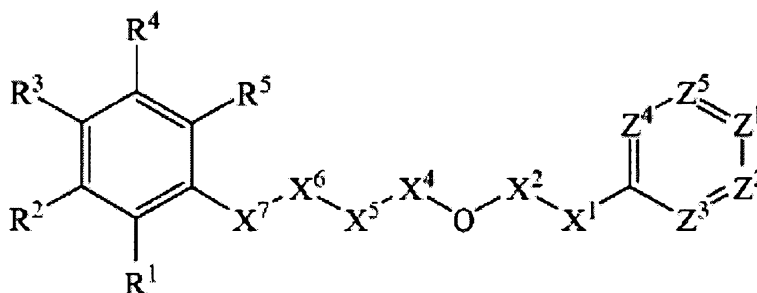
D. Concretizações preferidas de X³

X³ é selecionado do grupo que consiste de -O-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -CH₂-, e -NH-. O -CH₂- é opcionalmente substituído por de até dois substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de alquila e carbociclila. O -NH- é opcionalmente substituído por um substituinte selecionado do grupo que consiste de alquila, alquenila, alquinila, alcoxialquila, carbociclila, e carbociclilalquila. Qualquer substituinte do tipo

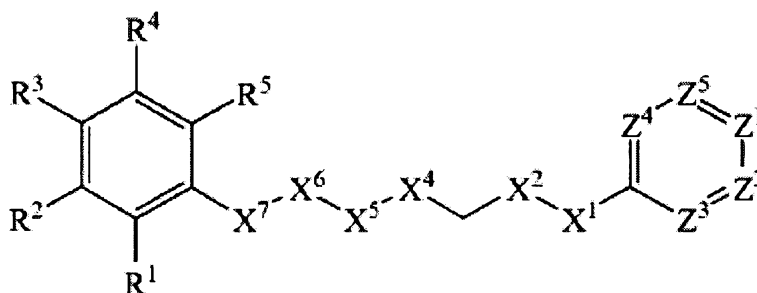
referido de -NH- é opcionalmente substituído por um ou mais halogênios selecionados independentemente.

Em algumas concretizações, X^3 é selecionado do grupo que consiste de -O-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -CH₂-, e -NH-. O -CH₂- é
 5 opcionalmente substituído por de até dois substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de C₁-C₆-alquila e cicloalquila (p. ex., C₃-C₆-cicloalquila, como ciclopropila). O -NH- é opcionalmente substituído por um substituinte selecionado do grupo que consiste de C₁-C₆-alquila, C₂-C₆-alquenila, C₂-C₆-alquinila, C₁-C₆-alcóxi-C₁-C₆-alquila, C₃-C₆-
 10 carbociclila, e C₃-C₆-carbociclil-C₁-C₆-alquila. Qualquer substituinte do tipo referido de -NH- é opcionalmente substituído por um ou mais halogênios selecionados independentemente.

Em algumas concretizações, X^3 é -O-. Em concretizações do tipo referido, o composto é compreendido pela fórmula a seguir:



15 Em algumas concretizações, X^3 é -CH₂-. Naquelas concretizações, o composto é compreendido pela fórmula a seguir:



E. Concretizações preferidas de X^4

X^4 é selecionado do grupo que consiste de -CH₂- e -NH-. O -CH₂- é opcionalmente substituído por de até dois substituintes selecionados

independentemente do grupo que consiste de alquila, haloalquila, e alquenila. O -NH- é opcionalmente substituído por um substituinte selecionado do grupo que consiste de alquila, alquenila, alquinila, alcoxialquila, carbociclila, e carbociclilalquila. Qualquer substituinte do tipo referido de -NH- é

5 opcionalmente substituído por um ou mais halogênios selecionados independentemente.

Em algumas concretizações, X^4 é selecionado do grupo que consiste de -CH₂- e -NH-. O -CH₂- é opcionalmente substituído por de até dois substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de

10 alquila e alquenila. O -NH- é opcionalmente substituído por um substituinte selecionado do grupo que consiste de alquila, alquenila, alquinila, alcoxialquila, carbociclila, e carbociclilalquila. Qualquer substituinte do tipo referido de -NH- é opcionalmente substituído por um ou mais halogênios selecionados independentemente.

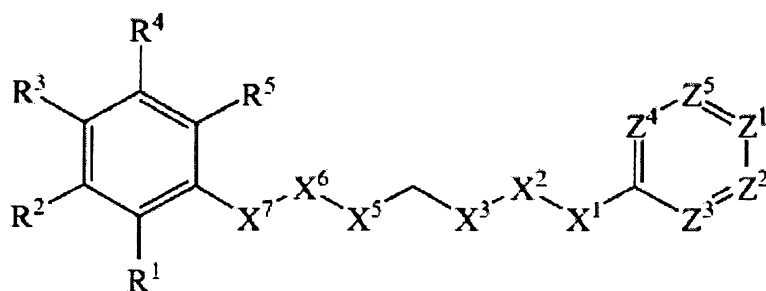
Em algumas concretizações, X^4 é selecionado do grupo que consiste de -CH₂- e -NH-. O -CH₂- é opcionalmente substituído por de até dois substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de

15 C₁-C₆-alquila e C₂-C₆-alquenila. O -NH- é opcionalmente substituído por um substituinte selecionado do grupo que consiste de C₁-C₆-alquila, C₂-C₆-alquenila, C₂-C₆-alquinila, C₁-C₆-alcóxi-C₁-C₆-alquila, C₃-C₆-carbociclila, e

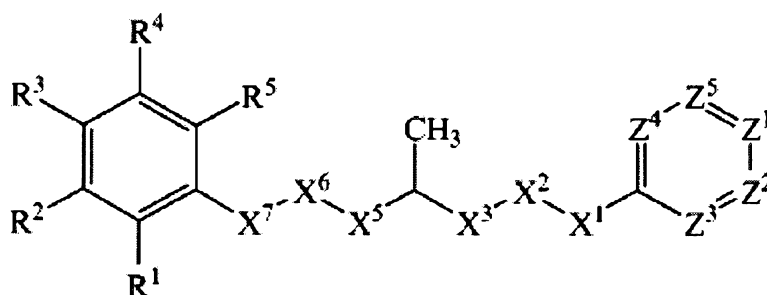
20 C₃-C₆-carbociclil-C₁-C₆-alquila. Qualquer substituinte do tipo referido de -NH- é opcionalmente substituído por um ou mais halogênios selecionados independentemente.

Em algumas concretizações, X^4 é -CH₂-. Em concretizações do

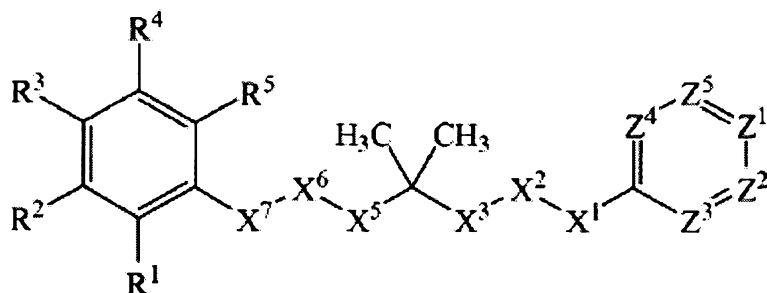
25 tipo referido, o composto é compreendido pela fórmula a seguir:



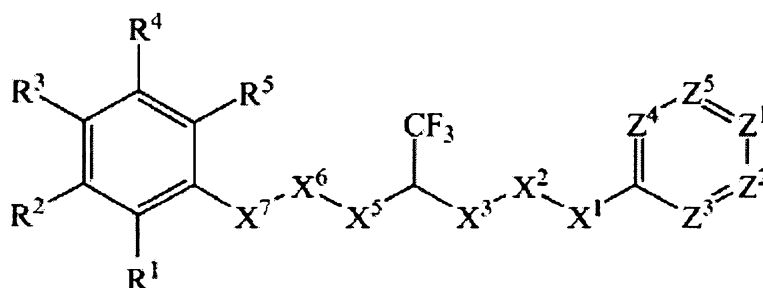
Em algumas concretizações, X^4 é $-\text{CH}_2-$ substituído com até dois C_1 - C_6 -alquila selecionados independentemente. Por exemplo, em algumas concretizações, X^4 é $-\text{CH}_2-$ substituído por metila. Em concretizações do tipo referido, o composto é compreendido pela fórmula a seguir:



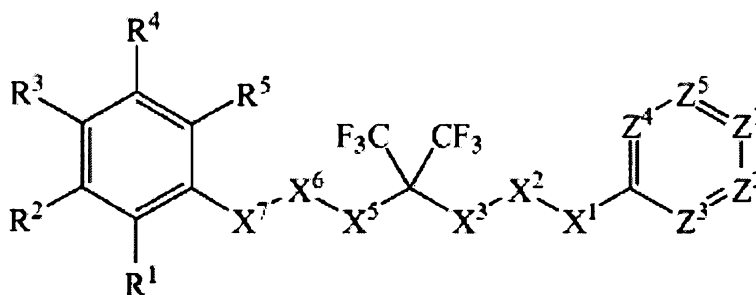
5 Em outras concretizações, X^4 é $-\text{CH}_2-$ substituído por dois grupos metila. Em concretizações do tipo referido, o composto é compreendido pela fórmula a seguir:



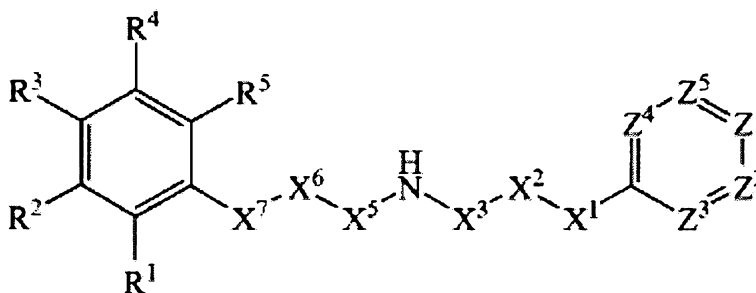
10 Em algumas concretizações, X^4 é $-\text{CH}_2-$ substituído por até dois C_1 - C_6 -haloalquila selecionados independentemente. Por exemplo, em algumas concretizações, X^4 é $-\text{CH}_2-$ substituído por trifluorometila. Em concretizações do tipo referido, o composto é compreendido pela fórmula a seguir:



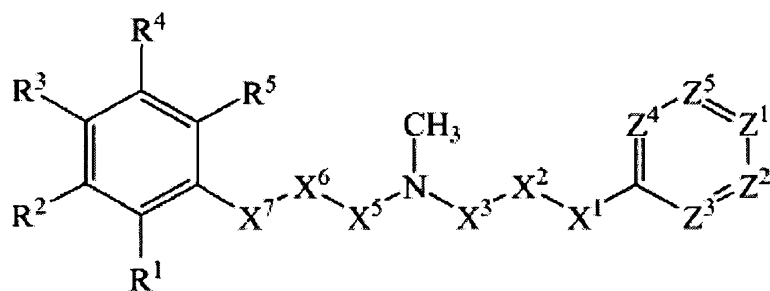
Em outras concretizações, X^4 é $-\text{CH}_2-$ substituído por dois grupos trifluorometila. Em concretizações do tipo referido, o composto é compreendido pela fórmula a seguir:



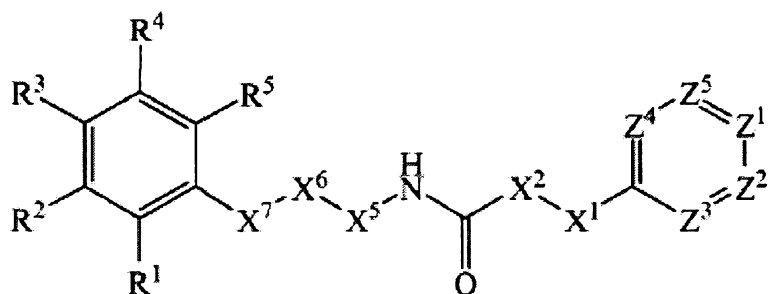
Em algumas concretizações, X^4 é $-\text{NH}-$. Em concretizações do tipo referido, o composto é compreendido pela fórmula a seguir:



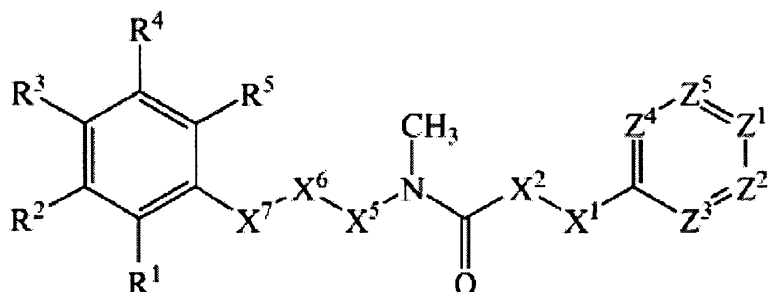
Em algumas concretizações, X^4 é $-\text{NH}-$ substituído por um substituinte selecionado do grupo que consiste de C_1 - C_6 -alquila, C_2 - C_6 -alquenila, C_2 - C_6 -alquinila, C_1 - C_6 -alcóxi- C_1 - C_6 -alquila, C_3 - C_6 -carbociclila, e C_3 - C_6 -carbociclil- C_1 - C_6 -alquila. Em algumas destas concretizações, X^4 é $-\text{NH}-$ substituído por C_1 - C_6 -alquila. Por exemplo, em algumas concretizações, X^4 é $-\text{N}(\text{CH}_3)-$. Naquelas concretizações, o composto é compreendido pela fórmula a seguir:



Em algumas concretizações, X^3 é $-C(O)-$, e X^4 é $-NH-$ substituído por um substituinte selecionado do grupo que consiste de C_1 - C_6 -alquila, C_2 - C_6 -alquenila, C_2 - C_6 -alquinila, C_1 - C_6 -alcóxi- C_1 - C_6 -alquila, C_3 - C_6 -carbociclila, e C_3 - C_6 -carbocicilil- C_1 - C_6 -alquila. Em algumas destas concretizações, X^3 é $-C(O)-$, e X^4 é $-NH-$. Naquelas concretizações, o composto é compreendido pela fórmula a seguir:



Em outras concretizações, X^3 é $-C(O)-$, e X^4 é $-NH-$ substituído por C_1 - C_6 -alquila. Por exemplo, em algumas destas concretizações, X^4 é $-N(CH_3)-$. Naquelas concretizações, o composto é compreendido pela fórmula a seguir:



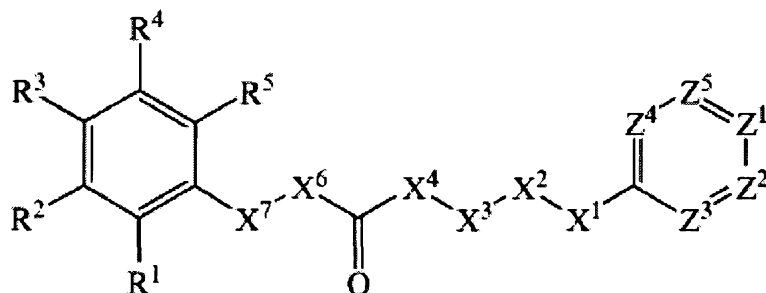
F. Concretizações preferidas de X^5

X^5 é selecionado do grupo que consiste de $-O-$, $-CH_2-$, $-C(S)-$, $-C(O)-$, $-S(O)-$, e $-S(O)_2-$. O $-CH_2-$ é opcionalmente substituído por de até dois substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de

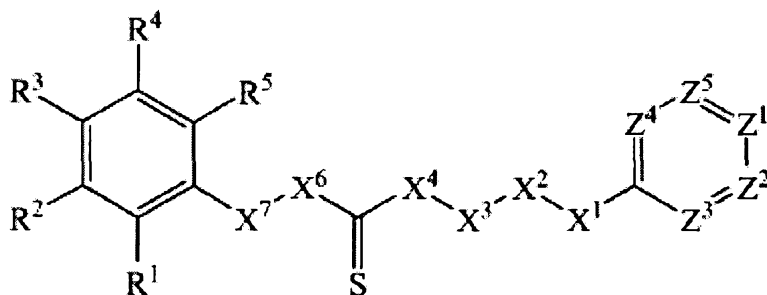
alquila e carbociclila.

- 5 Em algumas concretizações, X^5 é selecionado do grupo que consiste de $-O-$, $-CH_2-$, $-C(S)-$, $-C(O)-$, $-S(O)-$, e $-S(O)_2-$. O $-CH_2-$ é opcionalmente substituído por de até dois substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de C_1 - C_6 -alquila e cicloalquila (p. ex., C_3 - C_6 -cicloalquila, como ciclopropila).

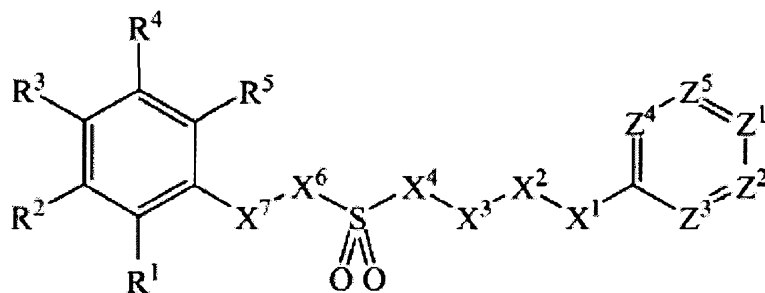
Em algumas concretizações, X^5 é $-C(O)-$. Naquelas concretizações, o composto é compreendido pela fórmula a seguir:



- 10 Em outras concretizações, X^5 é $-C(S)-$. Naquelas concretizações, o composto é compreendido pela fórmula a seguir:

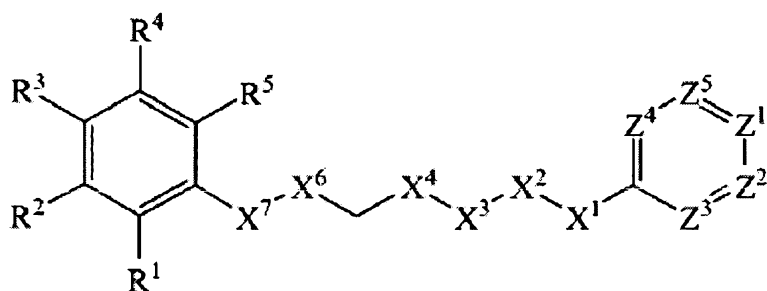


Em outras concretizações adicionais, X é $-S(O)_2-$. Naquelas concretizações, o composto é compreendido pela fórmula a seguir:

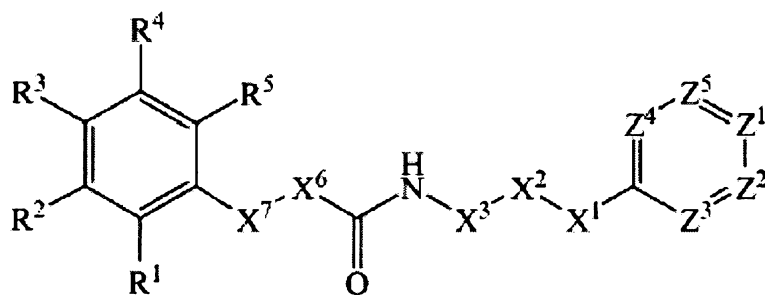


Em outras concretizações adicionais, X é $-CH_2-$. Em concretizações do tipo referido, o composto é compreendido pela fórmula a

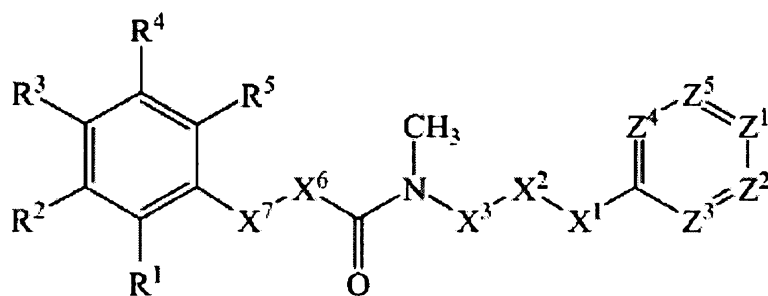
seguir:



- Em algumas concretizações, X^5 é $-C(O)-$, e X^4 é $-NH-$ substituído por um substituinte selecionado do grupo que consiste de C_1 - C_6 -alquila, C_2 - C_6 -alquenila, C_2 - C_6 -alquinila, C_1 - C_6 -alcóxi- C_1 - C_6 -alquila, C_3 - C_6 -carbociclila, e C_3 - C_6 -carbociclil- C_1 - C_6 -alquila. Em algumas destas concretizações, X^5 é $-C(O)-$, e X^4 é $-NH-$. Naquelas concretizações, o composto é compreendido pela fórmula a seguir:



- Em outras concretizações, X^5 é $-C(O)-$, e X^4 é $-NH-$ substituído por C_1 - C_6 -alquila. Por exemplo, em algumas destas concretizações, X^4 é $-N(CH_3)-$. Naquelas concretizações, o composto é compreendido pela fórmula a seguir:



De uma forma geral, não mais do que um de X^5 e X^3 é $-CH_2-$ opcionalmente substituído.

G. Concretizações preferidas de X^6

X^6 é um ligante. O ligante é um grupo hidrocarboneto, exceto que: (a) o ligante compreende um ou mais átomos de nitrogênio, e (b) um ou mais dos carbonos no hidrocarboneto são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de oxo, halogênio, hidróxi, e alcóxi. O ligante compreende pelo menos uma cadeia com de 3 a 6 átomos que liga em ponte X^5 a X^7 . De 1 a 2 dos átomos da cadeia são nitrogênio. O ligante não apresenta qualquer cadeia inferior a 3 átomos que liga em ponte X^5 e X^7 .

Em algumas concretizações, o ligante é um grupo hidrocarboneto, exceto que: (a) o ligante compreende um ou mais átomos de nitrogênio, e (b) um ou mais dos carbonos no hidrocarboneto são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de oxo, halogênio, hidróxi, e C_1 - C_6 -alcóxi.

Em algumas concretizações, o ligante é um grupo hidrocarboneto, exceto que: (a) o ligante compreende um ou mais átomos de nitrogênio, e (b) um ou mais dos carbonos no hidrocarboneto são opcionalmente substituídos por oxo.

Em algumas concretizações, o ligante é um grupo hidrocarboneto, exceto que: (a) o ligante compreende um ou mais átomos de nitrogênio, e (b) um carbono no hidrocarboneto é substituído por oxo.

Em algumas concretizações, o ligante é um grupo hidrocarboneto, exceto que compreende um ou mais átomos de nitrogênio.

Em algumas concretizações, o ligante compreende não mais do que um átomo de nitrogênio.

Em outras concretizações, o ligante compreende não mais e não menos que dois átomos de nitrogênio.

Em algumas concretizações, o ligante compreende pelo menos uma cadeia com de 3 a 5 átomos que liga em ponte X^5 a X^7 .

Em algumas concretizações, o ligante compreende pelo menos uma cadeia de 3 átomos que liga em ponte X^5 a X^7 .

5

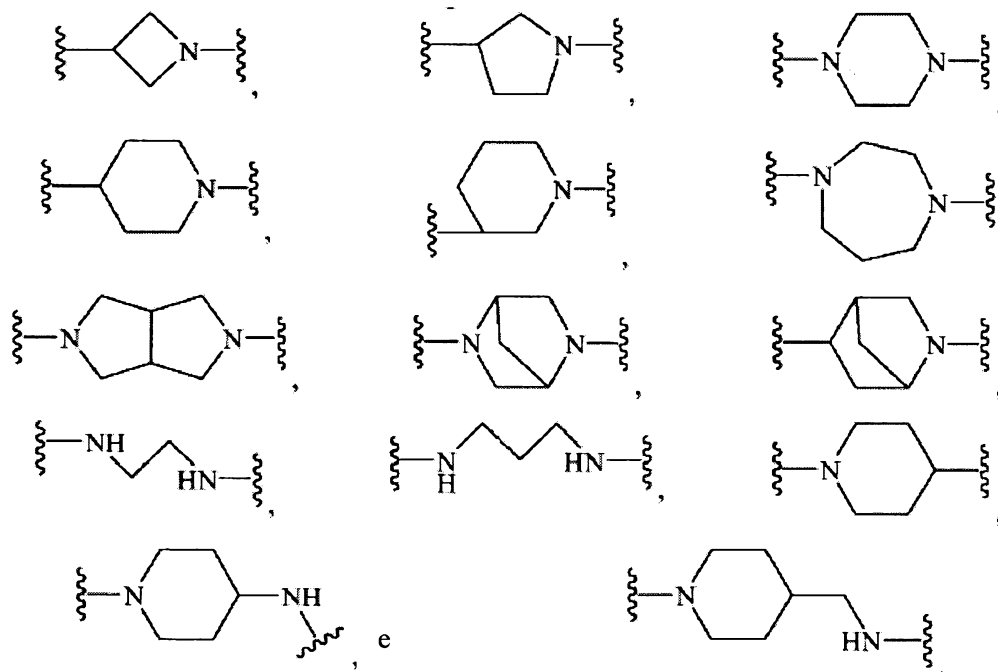
10

15

15

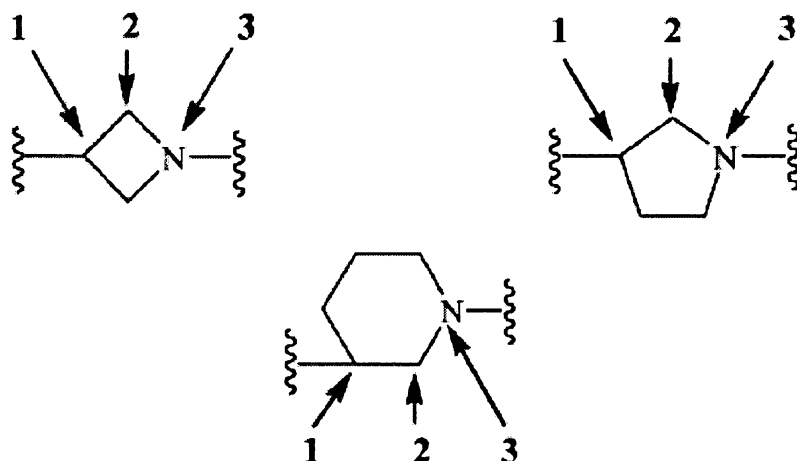
Tabela I

Exemplo de ligantes X⁶

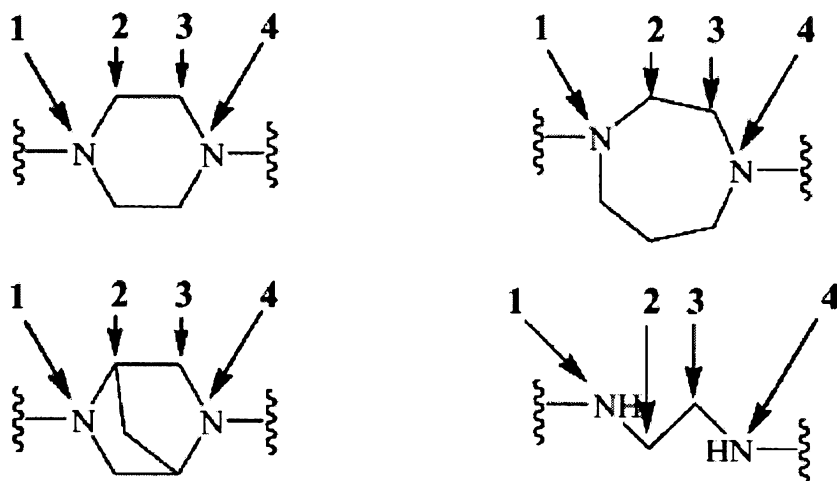


Qualquer destes grupos é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de halogênio, C₁-C₆-alquila, hidróxi, C₁-C₆-alcóxi, oxo, e tiocarbonila.

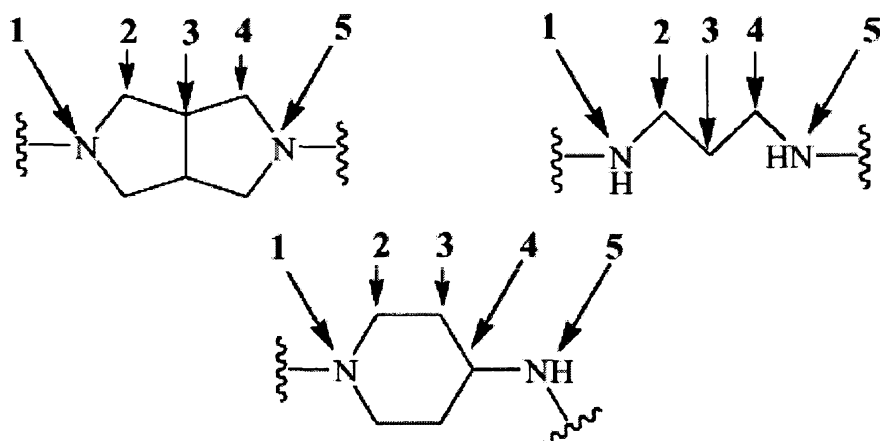
- 5 Em algumas concretizações, o ligante compreende pelo menos uma cadeia de 3 átomos que liga em ponte X⁵ a X⁷. Para ilustrar, os seguintes são algumas das estruturas da Tabela I que exemplificam referidos ligantes:



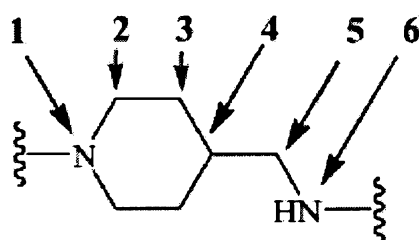
Em algumas concretizações, o ligante compreende pelo menos uma cadeia de 4 átomos que liga em ponte X⁵ a X⁷. Para ilustrar, os seguintes são algumas das estruturas da Tabela I que exemplificam referidos ligantes:



- 10 Em algumas concretizações, o ligante compreende pelo menos uma cadeia de 5 átomos que liga em ponte X⁵ a X⁷. Para ilustrar, os seguintes são algumas das estruturas da Tabela I que exemplificam referidos ligantes:

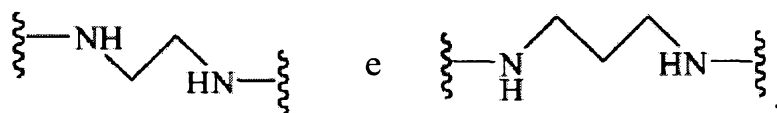


Em algumas concretizações, o ligante compreende pelo menos uma cadeia de 6 átomos que liga em ponte X^5 a X^7 . Para ilustrar, o seguinte é uma estrutura da Tabela I que exemplifica um ligante do tipo referido:



Em algumas concretizações, as estruturas na Tabela I não são substituídas por qualquer C_1 - C_6 -alquila ou oxo.

Em algumas concretizações, X^6 não compreende um anel. Em algumas destas concretizações, X^6 é um ligante selecionado do grupo que consiste de:



Qualquer destes grupos é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de C_1 - C_6 -alquila e oxo.

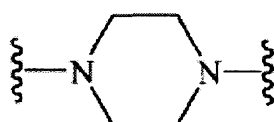
Em algumas concretizações, X^6 é uma das estruturas de anel simples ou duplo na Tabela I. O(s) anel/anéis é/são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de halogênio, hidróxi, C_1 - C_6 -alquila, C_1 - C_6 -alcóxi, oxo, e tiocarbonila.

Em algumas concretizações, X^6 é uma das estruturas de anel simples com de 4 a 7 membros na Tabela I. O anel é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de halogênio, hidróxi, C_1 - C_6 -alquila, C_1 - C_6 -alcóxi, oxo, e tiocarbonila.

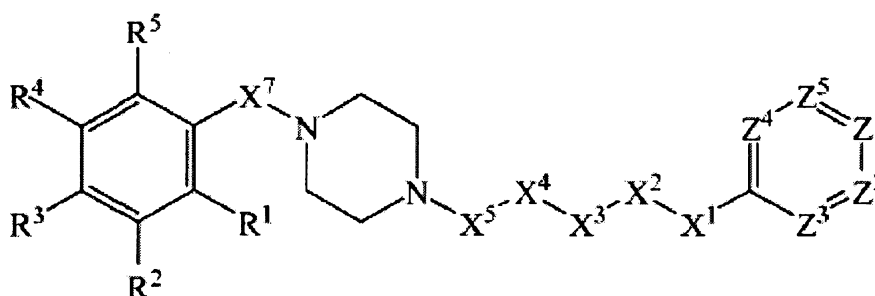
Em algumas concretizações, X^6 é uma das estruturas de anel simples com de 4 a 7 membros na Tabela I. O anel é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de halogênio, hidróxi, C_1 - C_6 -alquila, C_1 - C_6 -alcóxi, e oxo.

Em algumas concretizações, X^6 é uma das estruturas de anel simples com de 4 a 7 membros na Tabela I. O anel é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de C_1 - C_6 -alquila e oxo.

Em algumas concretizações, X^6 é:



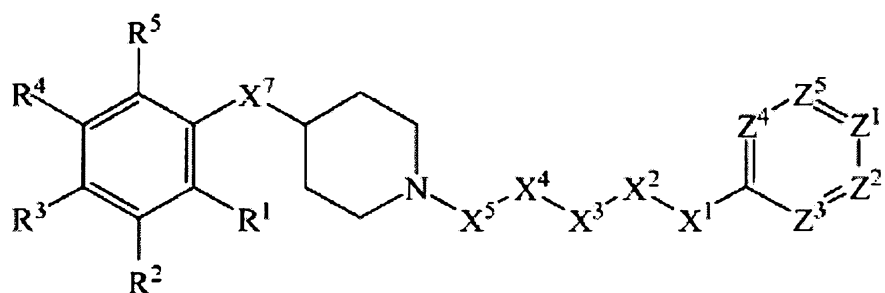
Naquelas concretizações, o composto é compreendido pela fórmula a seguir:



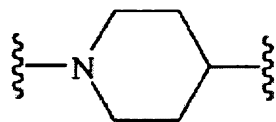
Em algumas concretizações, X^6 é:



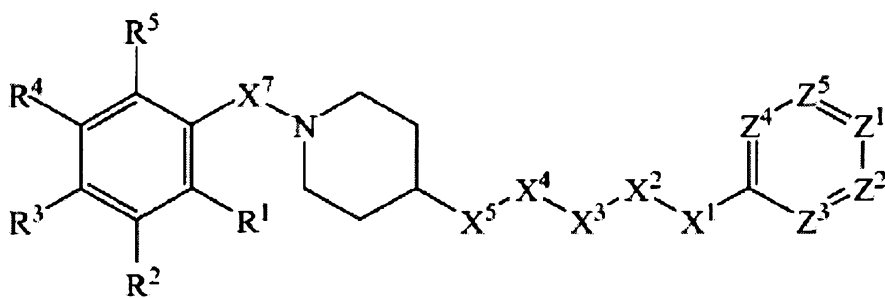
Em concretizações do tipo referido, o composto é compreendido pela fórmula a seguir:



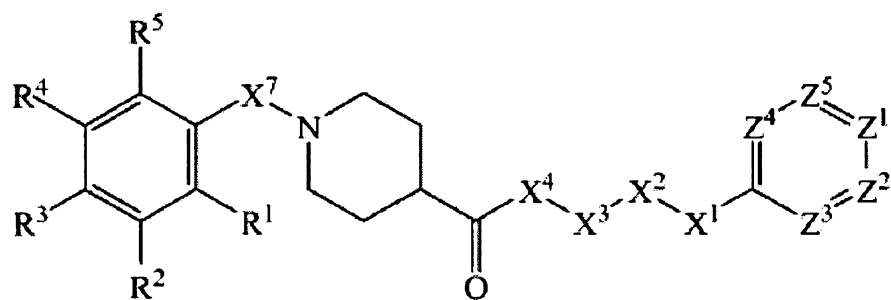
Em algumas concretizações, X^6 é:



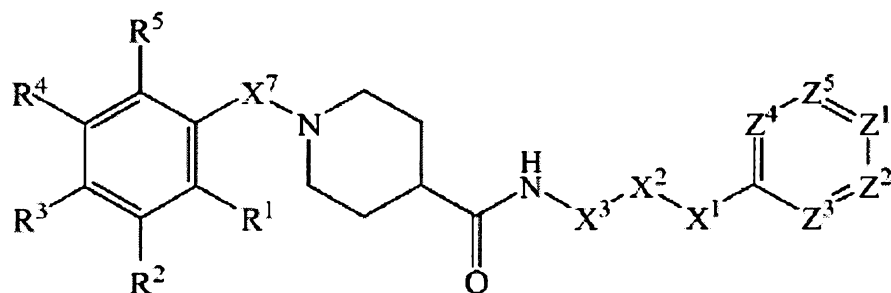
Em concretizações do tipo referido, o composto é compreendido pela fórmula a seguir:



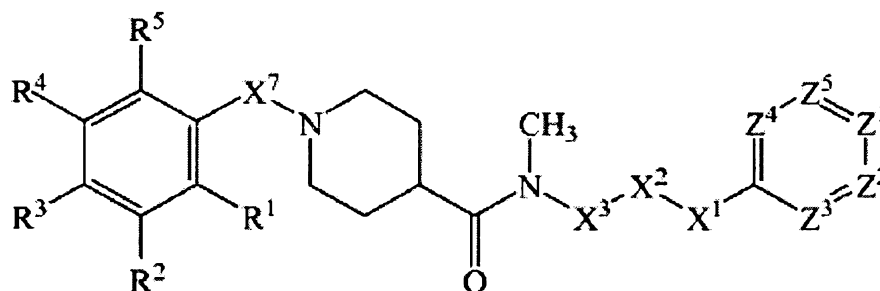
Em algumas destas concretizações, X^5 é $-C(O)-$, e o composto 5 é compreendido pela fórmula a seguir:



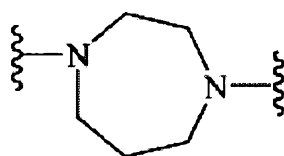
Em outras concretizações, X^5 é $-C(O)-$, X^4 é $-N(H)-$, e o composto é compreendido pela fórmula a seguir:



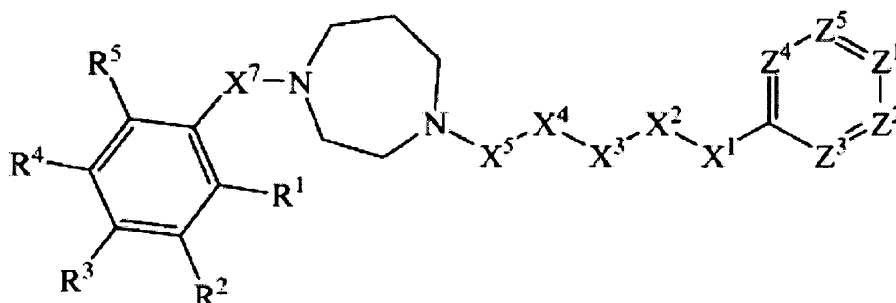
Em outras concretizações adicionais, X^5 é $-C(O)-$, X^4 é $-N(CH_3)-$, e o composto é compreendido pela fórmula a seguir:



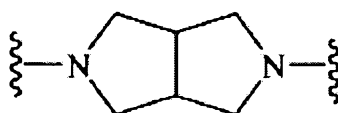
Em algumas concretizações, X^6 é:



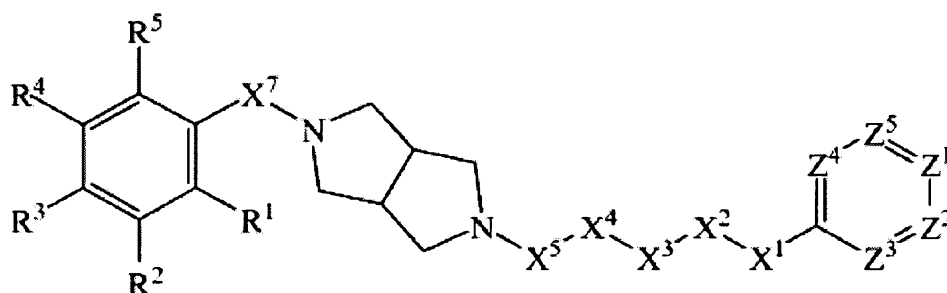
Em concretizações do tipo referido, o composto é
5 compreendido pela fórmula a seguir:



Em algumas concretizações, X^6 é:



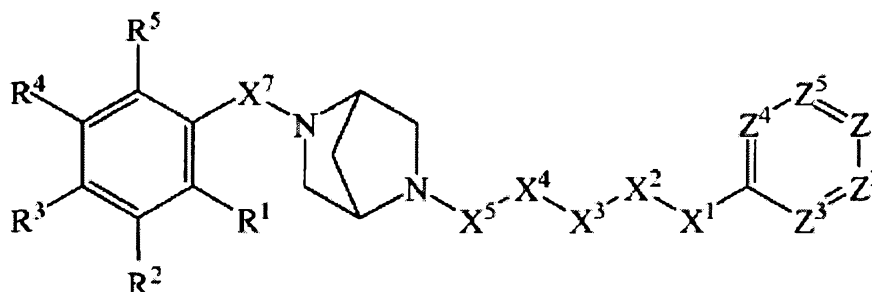
Em concretizações do tipo referido, o composto é
compreendido pela fórmula a seguir:



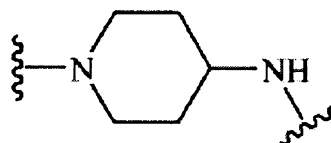
Em algumas concretizações, X^6 é:



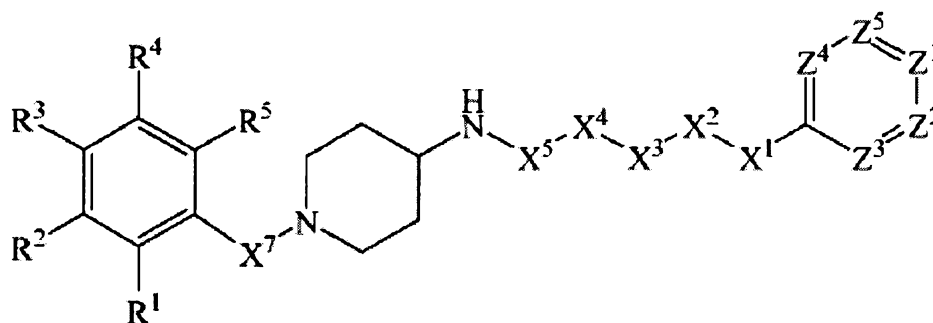
Em concretizações do tipo referido, o composto é compreendido pela fórmula a seguir:



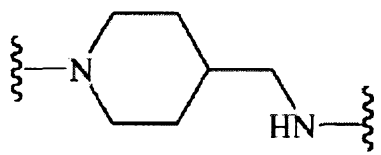
Em algumas concretizações, X^6 é:



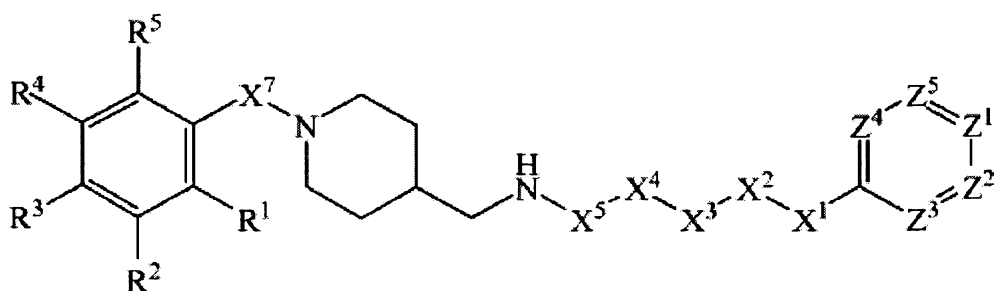
Em concretizações do tipo referido, o composto é
5 compreendido pela fórmula a seguir:



Em algumas concretizações, X^6 é:



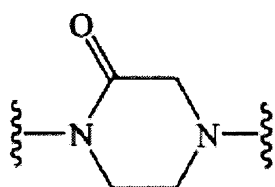
Em concretizações do tipo referido, o composto é compreendido pela fórmula a seguir:



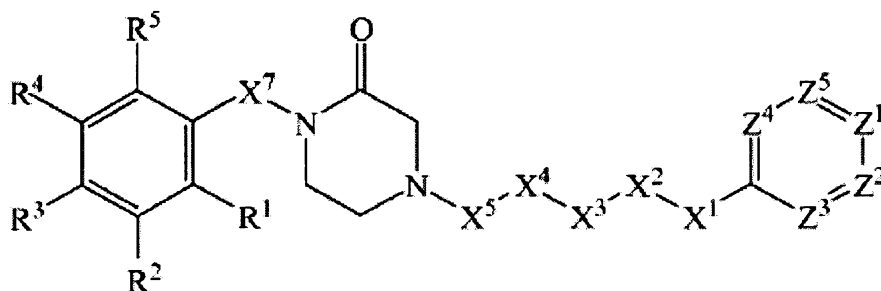
Em algumas concretizações, um ou mais átomos de carbono no ligante são substituídos por um ou dois substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de halogênio, hidróxi, C₁-C₆-alquila, C₁-C₆-alcóxi, oxo, e tiocarbonila.

- 5 Em algumas concretizações, um ou mais átomos de carbono no ligante são substituídos por um ou dois substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de halogênio, hidróxi, C₁-C₆-alquila, C₁-C₆-alcóxi, e oxo.

- 10 Em algumas concretizações, X⁶ é uma das estruturas de anel simples ou duplo na Tabela I, e um ou dois dos átomos do anel na estrutura de anel são substituídos por um substituinte selecionado independentemente do grupo que consiste de metila e oxo. Para ilustrar, em algumas concretizações, o um átomo do anel é substituído por um substituinte oxo. Em um caso destes, o ligante pode ser, por exemplo:

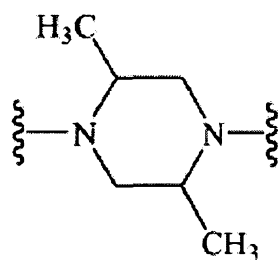


- 15 Aqui, o composto é compreendido pela fórmula a seguir:

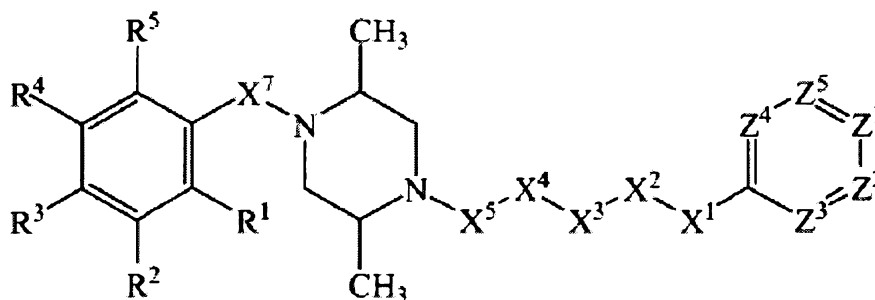


Em outras concretizações, por exemplo, um ou dois dos

átomos de anel são substituídos por metila. Para ilustrar, em um caso destes o ligante pode ser, por exemplo:

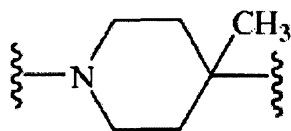


Aqui, o composto é compreendido pela fórmula a seguir:

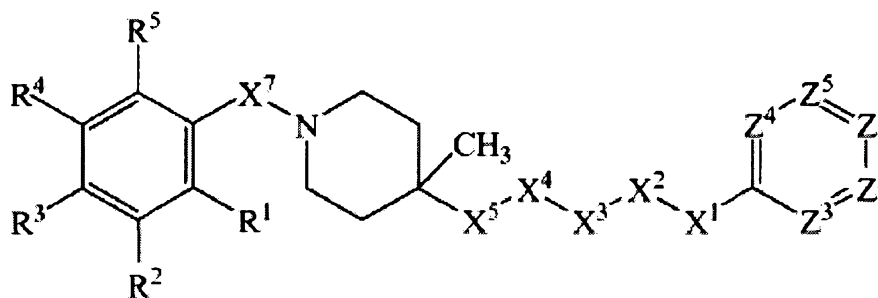


Para ilustrar ainda mais, o ligante pode ser alternativamente,

5 por exemplo:

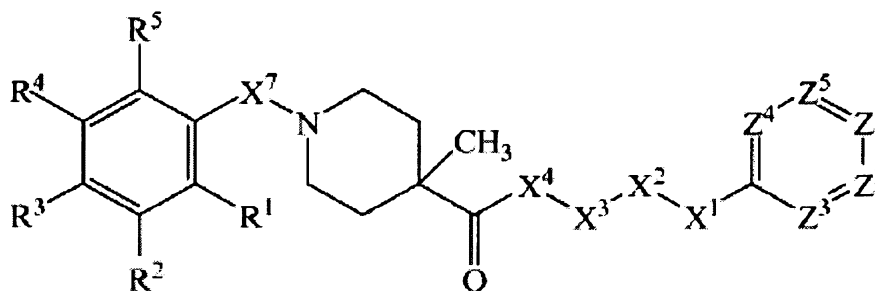


Aqui, o composto é compreendido pela fórmula a seguir:



Em algumas destas concretizações, por exemplo, X^5 é $-C(O)-$.

Naquelas concretizações, o composto é compreendido pela fórmula a seguir:



H. Concretizações preferidas de X⁷

X⁷ é selecionado do grupo que consiste de uma ligação, -O-, -C(O)-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -C(O)-CH₂-, -CH₂-C(O)-, -O-CH₂-, -CH₂-O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -S-CH₂-, -CH₂-S-, -S(O)-CH₂-, -CH₂-S(O)-, -S(O)₂-CH₂-, e -CH₂-S(O)₂-. O -NH- é opcionalmente substituído por alquila. e o -CH₂-, -CH₂CH₂-, -C(O)-CH₂-, -CH₂-C(O)-, -O-CH₂-, -CH₂-O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -S-CH₂-, -CH₂-S-, -S(O)-CH₂-, -CH₂-S(O)-, -S(O)₂-CH₂-, e -CH₂-S(O)₂- são opcionalmente substituídos por um ou mais alquila selecionados independentemente.

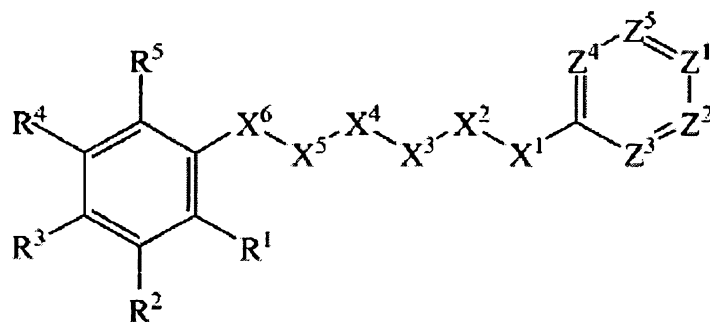
10

Em algumas concretizações, X⁷ é selecionado do grupo que consiste de uma ligação, -O-, -C(O)-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -C(O)-CH₂-, -CH₂-C(O)-, -O-CH₂-, -CH₂-O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -S-CH₂-, -CH₂-S-, -S(O)-CH₂-, -CH₂-S(O)-, -S(O)₂-CH₂-, e -CH₂-S(O)₂-. O -NH- é opcionalmente substituído por C₁-C₆-alquila. e o -CH₂-, -CH₂CH₂-, -C(O)-CH₂-, -CH₂-C(O)-, -O-CH₂-, -CH₂-O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -S-CH₂-, -CH₂-S-, -S(O)-CH₂-, -CH₂-S(O)-, -S(O)₂-CH₂-, e -CH₂-S(O)₂- são opcionalmente substituídos por um ou mais C₁-C₆-alquila selecionados independentemente.

15

Em algumas concretizações, X⁷ é uma ligação. Em concretizações do tipo referido, o composto é compreendido pela fórmula a seguir:

20



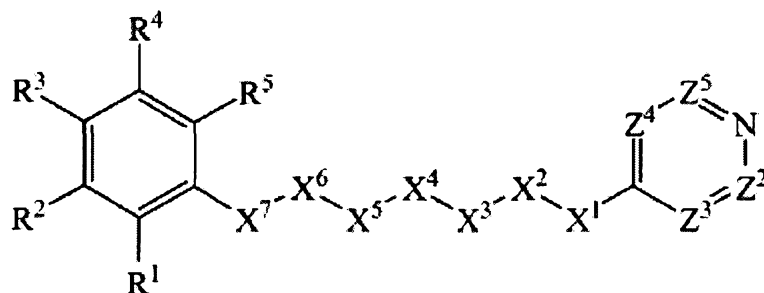
1. Concretizações preferidas de Z¹, Z², Z³, Z⁴, e Z⁵

Z¹ é selecionado do grupo que consiste de N e CH. O CH é substituído por um substituinte selecionado do grupo que consiste de halogênio, nitro, ciano, aminossulfonila, alquila, alcóxi, alcoxycarbonila, alquilsulfanila, alquilsulfinila, alquilsulfonila, arila, arilsulfanila, arilsulfinila, arilsulfonila, heteroarila, heteroarilsulfanila, heteroarilsulfinila, e heteroarilsulfonila. O alquila, alcóxi, alcoxycarbonila, alquilsulfanila, alquilsulfinila, alquilsulfonila, alquilsulfanila, arila, arilsulfanila, arilsulfinila, arilsulfonila, heteroarila, heteroarilsulfanila, heteroarilsulfinila, e heteroarilsulfonila são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de halogênio e alquila. O aminossulfonila é opcionalmente substituído por até dois alquila selecionados independentemente.

Em algumas concretizações, Z¹ é selecionado do grupo que consiste de N e CH. O CH é substituído por um substituinte selecionado do grupo que consiste de halogênio, nitro, ciano, aminossulfonila, C₁-C₆-alquila, C₁-C₆-alcóxi, C₁-C₆-alcoxycarbonila, C₁-C₆-alquilsulfanila, C₁-C₆-alquilsulfinila, C₁-C₆-alquilsulfonila, arila, arilsulfanila, arilsulfinila, arilsulfonila, heteroarila, heteroarilsulfanila, heteroarilsulfinila, e heteroarilsulfonila. O C₁-C₆-alquila, C₁-C₆-alcóxi, C₁-C₆-alcoxycarbonila, C₁-C₆-alquilsulfanila, C₁-C₆-alquilsulfinila, C₁-C₆-alquilsulfonila, C₁-C₆-alquilsulfanila, arila, arilsulfanila, arilsulfinila, arilsulfonila, heteroarila, heteroarilsulfanila, heteroarilsulfinila, e heteroarilsulfonila são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados independentemente do

grupo que consiste de halogênio e C₁-C₆-alquila. O aminossulfonila é opcionalmente substituído por até dois C₁-C₆-alquila selecionados independentemente. Em algumas destas concretizações, cada arila é fenila, e cada heteroarila é um heteroarila com de 5 a 6 membros.

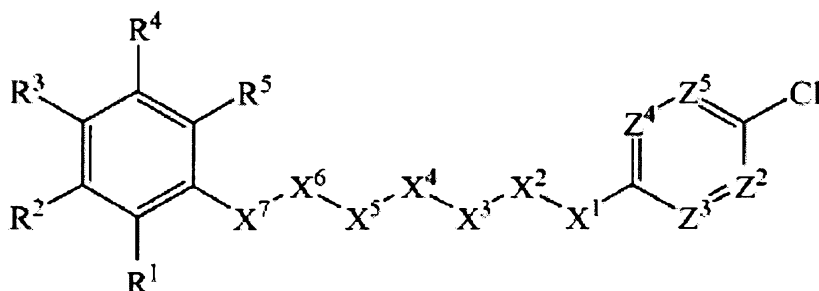
5 Em algumas concretizações, Z¹ é N. Referidas concretizações são compreendidas pela seguinte estrutura:



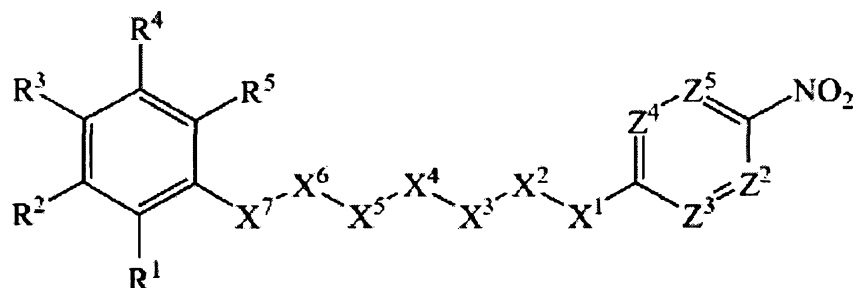
10 Em algumas concretizações, Z¹ é CH substituído por um substituinte selecionado do grupo que consiste de halogênio, nitro, ciano, C₁-C₆-alcóxi, e C₁-C₆-alquilsulfanila. O C₁-C₆-alcóxi e C₁-C₆-alquilsulfanila são opcionalmente substituídos por um ou mais halogênios selecionados independentemente.

15 Em algumas concretizações, Z¹ é CH substituído por um substituinte retirador de elétron. Referidos substituintes incluem, por exemplo, halogênio, nitro, ciano, halo-C₁-C₆-alquila, halo-C₁-C₆-alcóxi, e halo-C₁-C₆-alquilsulfanila.

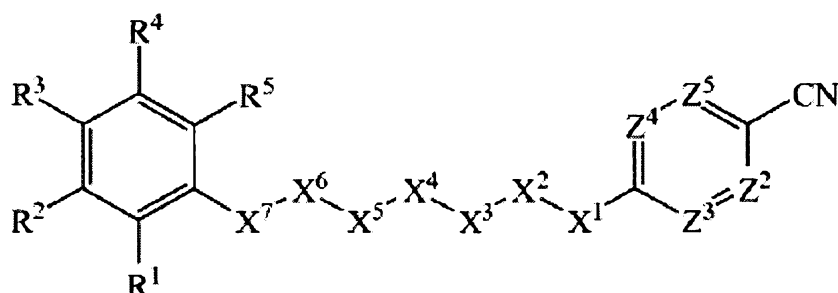
Em algumas concretizações, Z¹ é CH substituído por um halogênio. Por exemplo, em algumas destas concretizações, Z¹ é CH substituído por cloro. Estas concretizações são compreendidas pela seguinte estrutura:



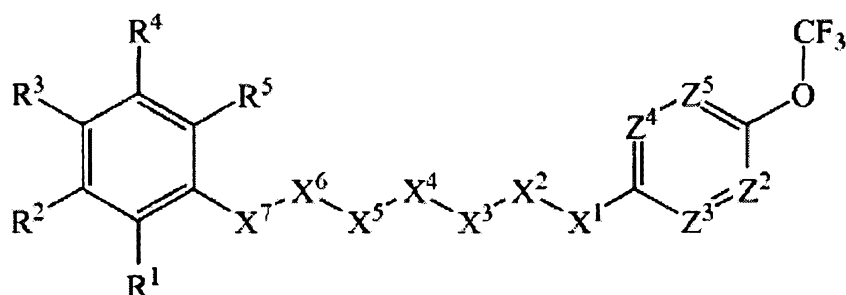
Em algumas concretizações, Z^1 é CH substituído por nitro. Referidas concretizações são compreendidas pela seguinte estrutura:



Em algumas concretizações, Z^1 é CH substituído por ciano. Referidas concretizações são compreendidas pela seguinte estrutura:



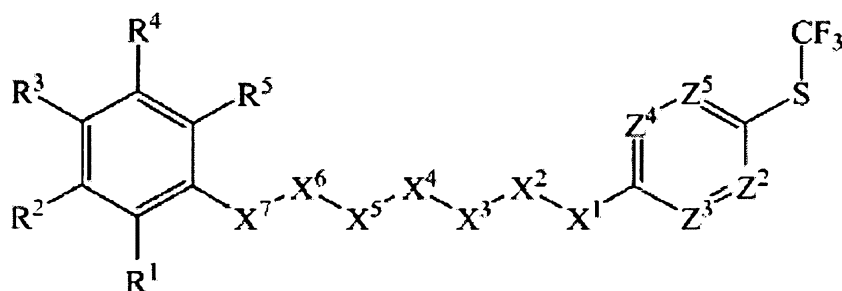
- 5 Em algumas concretizações, Z^1 é CH substituído por halo- C_1 - C_6 -alcóxi. Por exemplo, em algumas destas concretizações, Z^1 é CH substituído por fluoro- C_1 - C_6 -alcóxi. Para ilustrar, Z^1 pode ser, por exemplo, trifluorometóxi substituído por CH de tal forma que o composto é compreendido pela seguinte estrutura:



- 10 Em algumas concretizações, Z^1 é CH substituído por halo- C_1 - C_6 -alquilsulfanila. Por exemplo, em algumas destas concretizações, Z^1 é CH substituído por fluoro- C_1 - C_6 -alquilsulfanila. Para ilustrar, Z^1 pode ser, por exemplo, trifluorometilsulfanila substituído por

CH de tal forma que o composto é compreendido pela seguinte

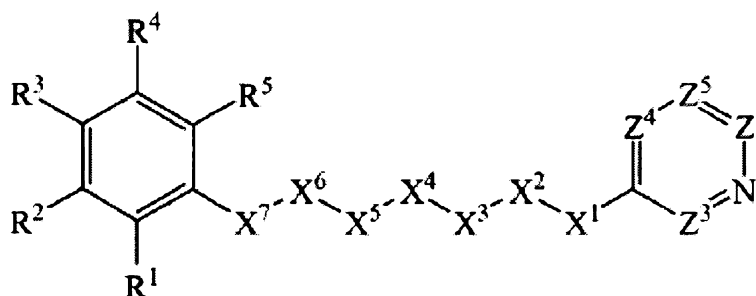
estrutura:



5 Z^2 é selecionado do grupo que consiste de N e CH. O CH é opcionalmente substituído por um substituinte selecionado do grupo que consiste de ciano, halogênio, nitro, alquila, alcóxi, haloalquila, e haloalquilsulfanila.

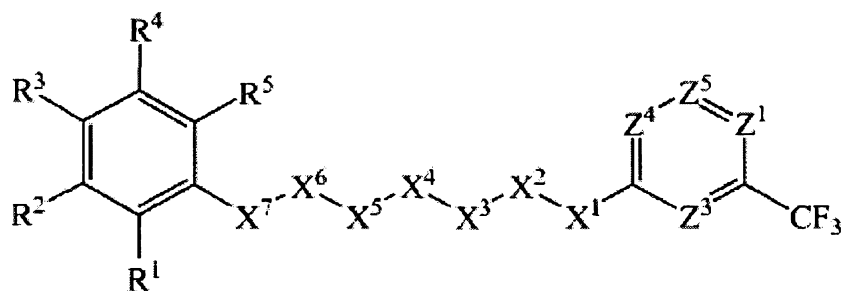
Em algumas concretizações, Z^2 é selecionado do grupo que consiste de N e CH. O CH é opcionalmente substituído por um substituinte selecionado do grupo que consiste de ciano, halogênio, nitro, C₁-C₆-alquila, C₁-C₆-alcóxi, halo-C₁-C₆-alquila, e halo-C₁-C₆-alquilsulfanila.

10 Em algumas concretizações, Z^2 é N. Referidas concretizações são compreendidas pela seguinte estrutura:



Em algumas concretizações, Z^2 é CH substituído por um substituinte selecionado do grupo que consiste de ciano, halogênio, nitro, C₁-C₆-alquila, C₁-C₆-alcóxi, halo-C₁-C₆-alquila, e halo-C₁-C₆-alquilsulfanila.

15 Em algumas concretizações, Z^2 é CH substituído por halo-C₁-C₆-alquila. Em algumas destas concretizações, por exemplo, Z^2 é CH substituído por trifluorometila. Referidas concretizações são compreendidas pela seguinte estrutura:



Cada um de Z³, Z⁴, e Z⁵ é selecionado independentemente do grupo que consiste de N e CH. O CH é opcionalmente substituído por um substituinte selecionado do grupo que consiste de halogênio, ciano, nitro, alquila, alcóxi, alquilsulfanila, haloalquila, haloalcóxi, e haloalquilsulfanila .

5 Cada um de Z³, Z⁴, e Z⁵ é selecionado independentemente do grupo que consiste de N e CH. O CH é opcionalmente substituído por um substituinte selecionado do grupo que consiste de halogênio, ciano, nitro, C₁-C₆-alquila, C₁-C₆-alcóxi, C₁-C₆-alquilsulfanila, halo-C₁-C₆-alquila, halo-C₁-C₆-alcóxi, e halo-C₁-C₆-alquilsulfanila.

10 Em algumas concretizações, um de Z³, Z⁴, e Z⁵ é CH.

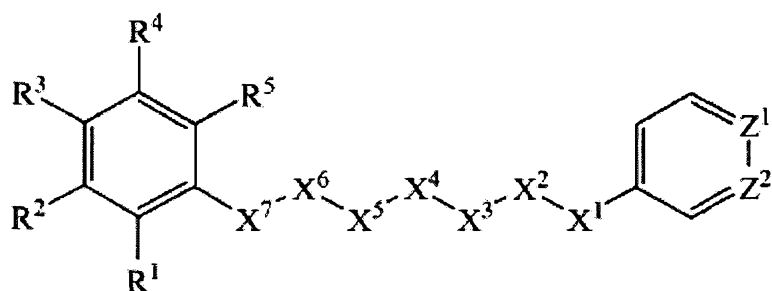
Em algumas concretizações, dois de Z³, Z⁴, e Z⁵ são selecionados, cada um, do grupo que consiste de N e CH opcionalmente substituído por C₁-C₆-alquila.

15 Em algumas concretizações, um de Z³, Z⁴, e Z⁵ é CH; e os restantes dois de Z³, Z⁴, e Z⁵ são selecionados, cada um, do grupo que consiste de N e CH opcionalmente substituído por C₁-C₆-alquila.

Em algumas concretizações, um de Z³, Z⁴, e Z⁵ é CH; e os restantes dois de Z³, Z⁴, e Z⁵ são selecionados, cada um, do grupo que consiste de N, CH, e C(CH₃).

20 Em algumas concretizações, dois de Z³, Z⁴, e Z⁵ são, cada um, CH.

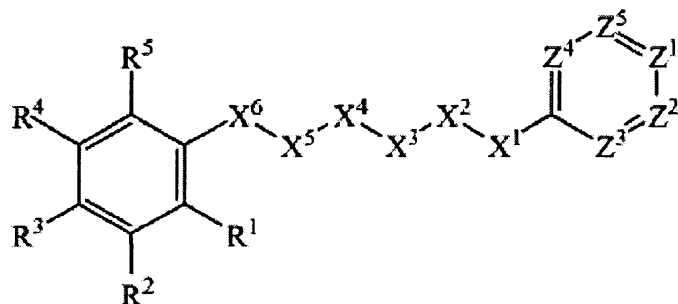
Em algumas concretizações, todos de Z³, Z⁴, e Z⁵ são, cada um, CH. Referidas concretizações são compreendidas pela seguinte estrutura:



Em algumas concretizações, dois de Z¹, Z², Z³, Z⁴, e Z⁵ são, cada um, N. Em outras concretizações, apenas um de Z¹, Z², Z³, Z⁴, e Z⁵ é N. E, em outras concretizações adicionais, nenhum de Z¹, Z², Z³, Z⁴, e Z⁵ são N.

J. Exemplos de várias concretizações específicas preferidas

5 Em algumas concretizações desta invenção, o composto é definido como, correspondendo à estrutura, à fórmula a seguir:



Em algumas destas concretizações:

Dois de R¹, R², R³, R⁴, e R⁵ são, cada um, hidrogênio. Os restantes três de R¹, R², R³, R⁴, e R⁵ são selecionados, cada um, do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, ciano, C₁-C₆-alquila, C₁-C₆-alcóxi, fenila, fenóxi, e benzilóxi. O C₁-C₆-alquila, C₁-C₆-alcóxi, fenila, fenóxi, e benzilóxi são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de halogênio e halo-C₁-C₆-alquila.

10 X¹ é selecionado do grupo que consiste de -O e -NH-. O -NH- é opcionalmente substituído por C₁-C₆-alquila.

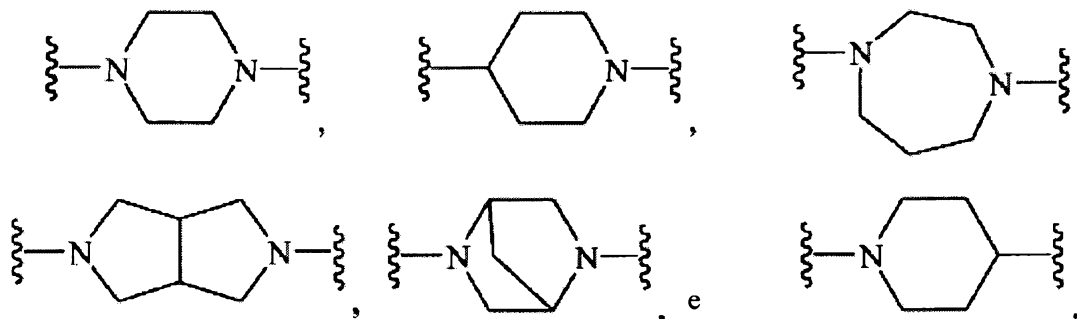
X² é selecionado do grupo que consiste de ciclo butila, ciclopentila, e cicloexila.

X³ é selecionado do grupo que consiste de -CH₂-, -O-, e -C(O)-. X⁴ é selecionado do grupo que consiste de -CH₂- e -NH-. O -CH₂- é

opcionalmente substituído por até dois C₁-C₆-alquila selecionados independentemente. O -NH- é opcionalmente substituído por C₁-C₆-alquila.

X⁵ é selecionado do grupo que consiste de -CH₂-, -C(S)-, -C(O)-, e -S(O)₂-.

5 X⁶ é selecionado do grupo de ligantes que consiste de:



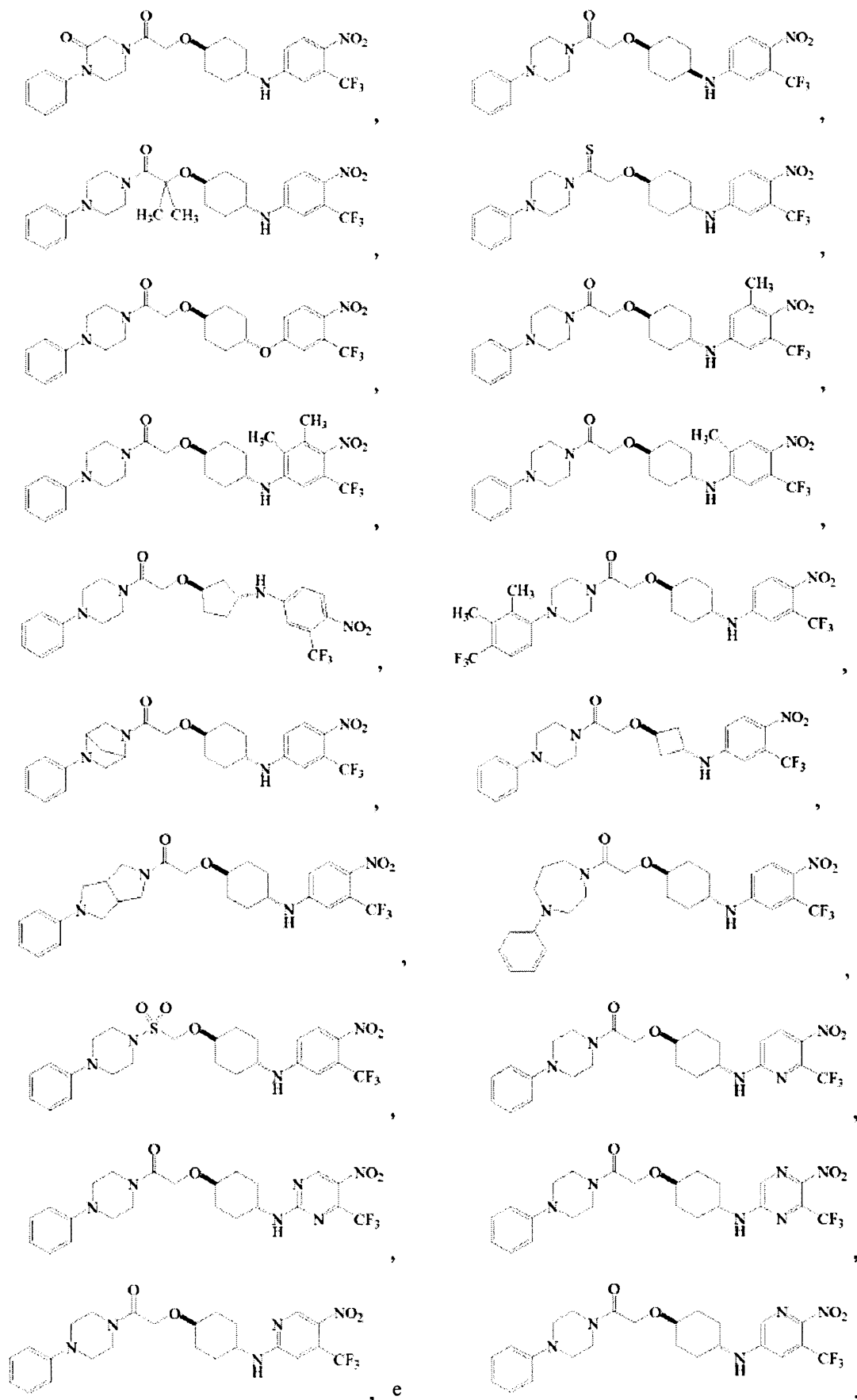
Aqui, qualquer destes grupos é opcionalmente substituído por de até dois substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de C₁-C₆-alquila e oxo.

10 Z¹ é CH substituído por um substituinte selecionado do grupo que consiste de halogênio, nitro, ciano, C₁-C₆-alcóxi, e C₁-C₆-alquilsulfanila. O C₁-C₆-alcóxi e C₁-C₆-alquilsulfanila são opcionalmente substituídos por um ou mais halogênios selecionados independentemente.

Z² é CH opcionalmente substituído por halo-C₁-C₆-alquila.

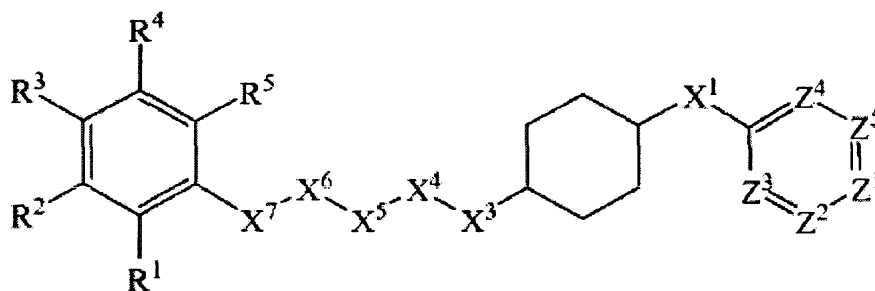
15 Um de Z³, Z⁴, e Z⁵ é CH. Os restantes dois de Z³, Z⁴, e Z⁵ são selecionados independentemente do grupo que consiste de N e CH, sendo que o CH é opcionalmente substituído por C₁-C₆-alquila.

Compostos compreendidos por estas concretizações incluem, por exemplo:



Em algumas concretizações desta invenção, o composto é

definido como, correspondendo à estrutura, à fórmula a seguir:



Em algumas destas concretizações:

- 5 Dois de R¹, R², R³, R⁴, e R⁵ são, cada um, hidrogênio. Os restantes três de R¹, R², R³, R⁴, e R⁵ são selecionados, cada um, do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, ciano, C₁-C₆-alquila, C₁-C₆-alcóxi, fenila, fenóxi, e benzilóxi. O C₁-C₆-alquila, C₁-C₆-alcóxi, fenila, fenóxi, e benzilóxi são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de halogênio e halo-C₁-C₆-alquila.

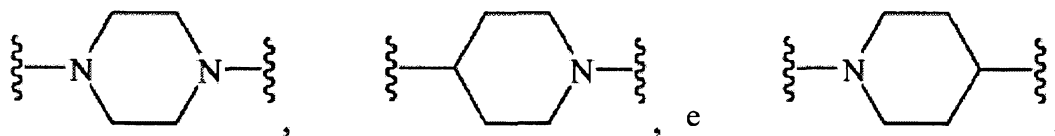
X¹ é -NH- opcionalmente substituído por C₁-C₆-alquila.

- 10 X³ é selecionado do grupo que consiste de -CH₂-, -O-, e -C(O)-.

X⁴ é selecionado do grupo que consiste de -CH₂- e -NH-. O -CH₂- é opcionalmente substituído por até dois C₁-C₆-alquila selecionados independentemente. O -NH- é opcionalmente substituído por C₁-C₆-alquila.

- 15 X⁵ é selecionado do grupo que consiste de -CH₂- e -C(O)-.

X⁶ é selecionado do grupo de ligantes que consiste de:



Qualquer destes grupos é opcionalmente substituído por de até dois substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de C₁-C₆-alquila e oxo.

- 20 Z¹ é CH substituído por um substituinte selecionado do grupo que consiste de halogênio, nitro, ciano, C₁-C₆-alcóxi, e C₁-C₆-alquilsulfanila. O C₁-C₆-alcóxi e C₁-C₆-alquilsulfanila são opcionalmente substituídos por um

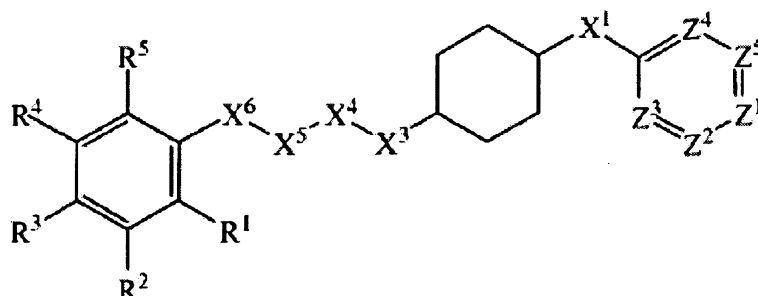
ou mais halogênios selecionados independentemente.

Z^2 é CH opcionalmente substituído por halo- C_1 - C_6 -alquila.

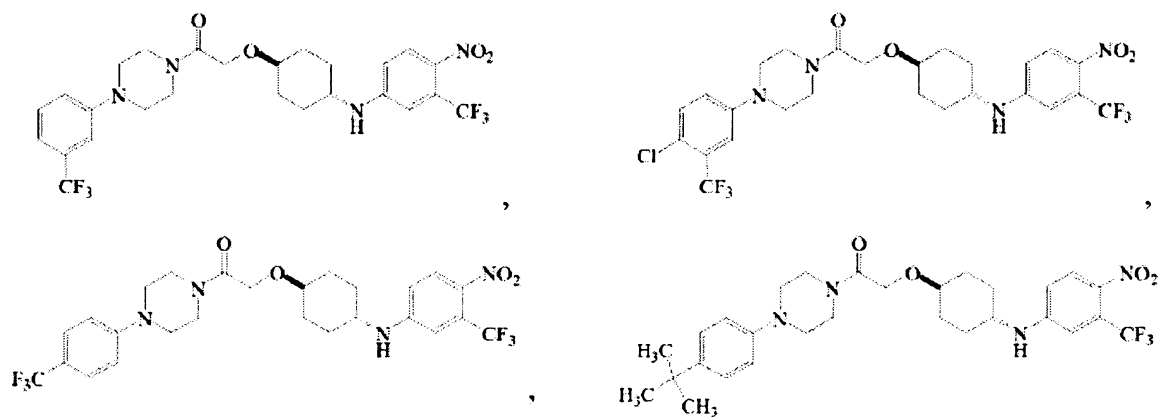
Z^3 , Z^4 , e Z^5 são, cada um, CH.

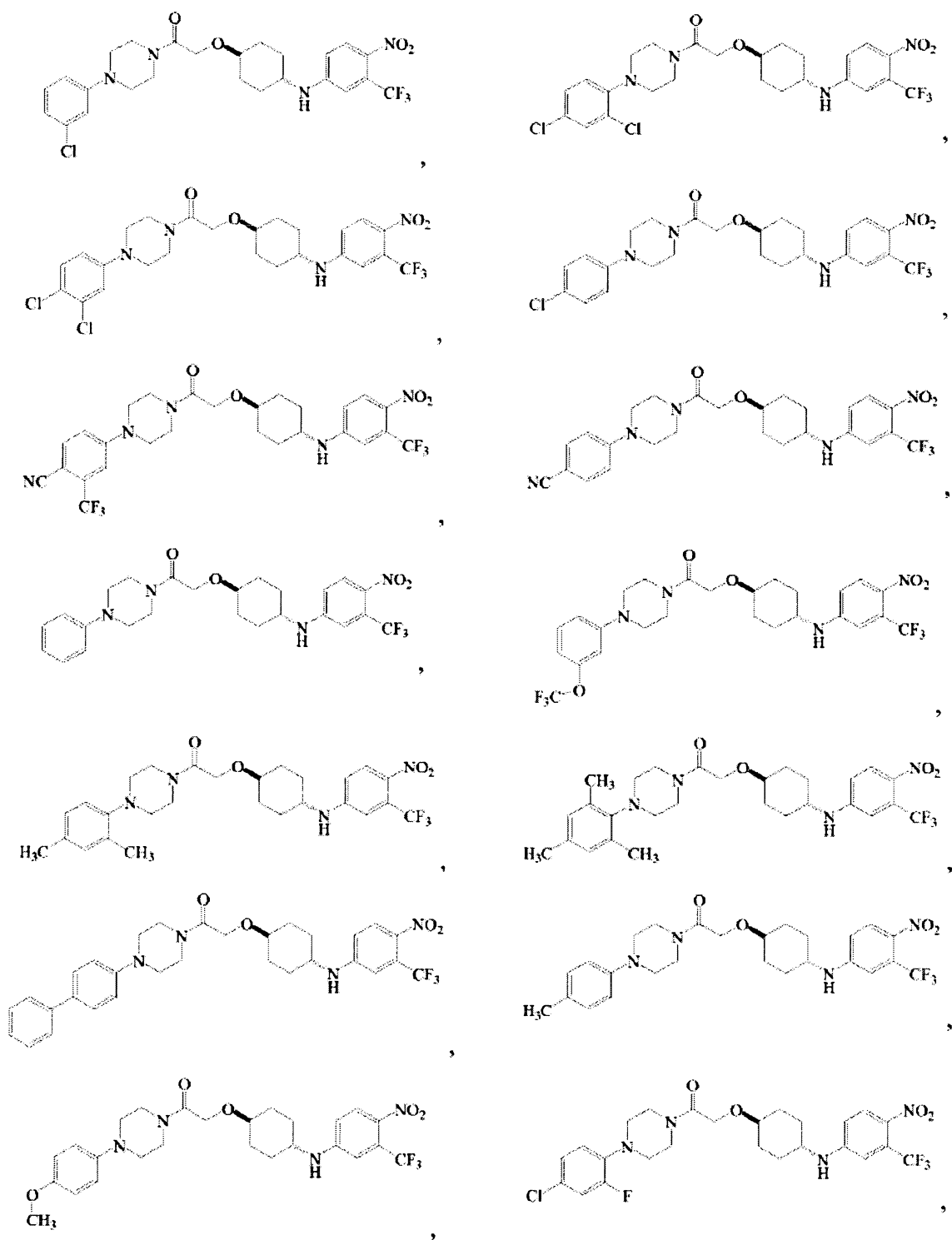
Em algumas destas concretizações, X^7 é uma ligação tal que o

5 composto corresponde, em termos de estrutura, à fórmula:

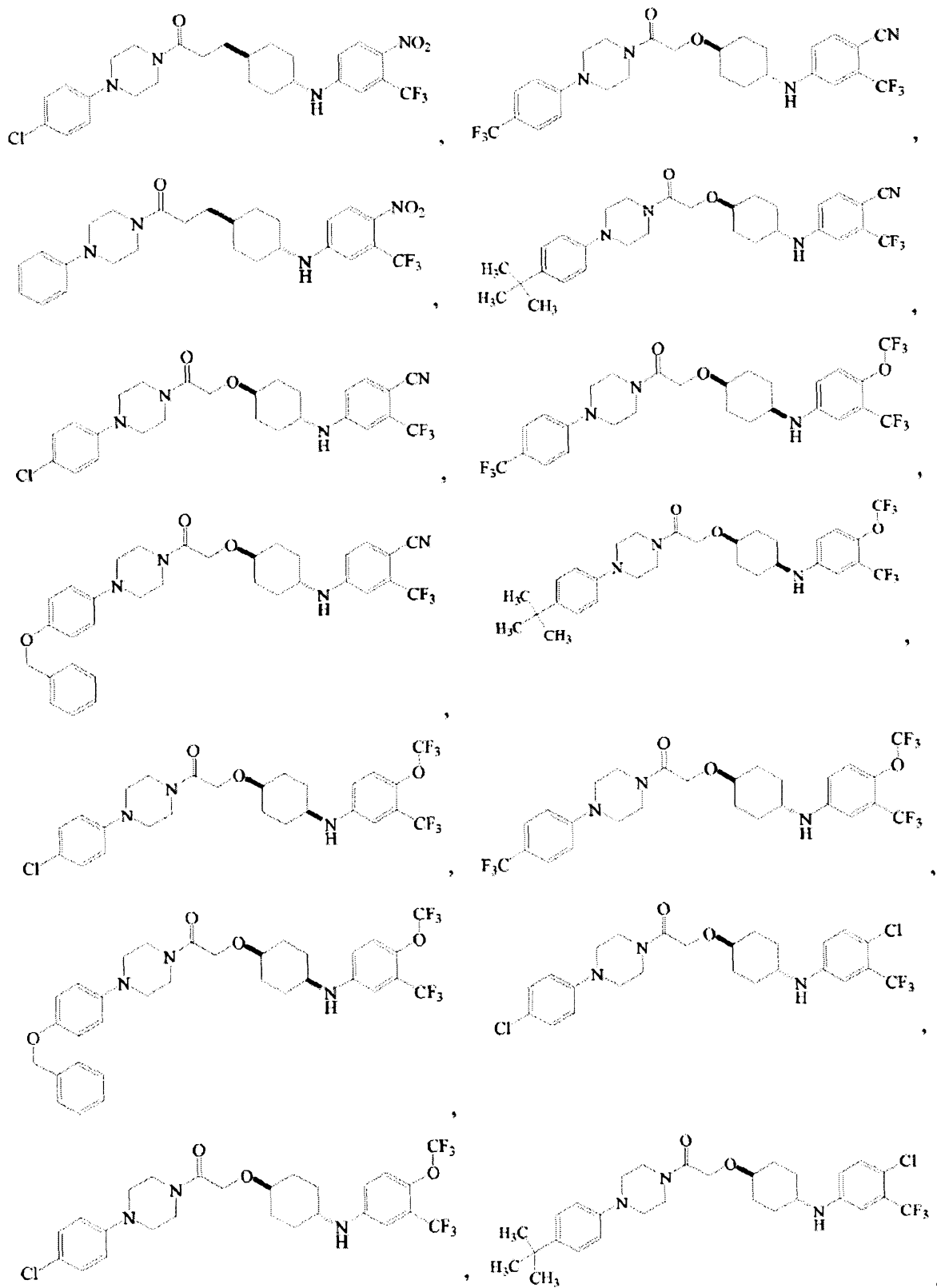


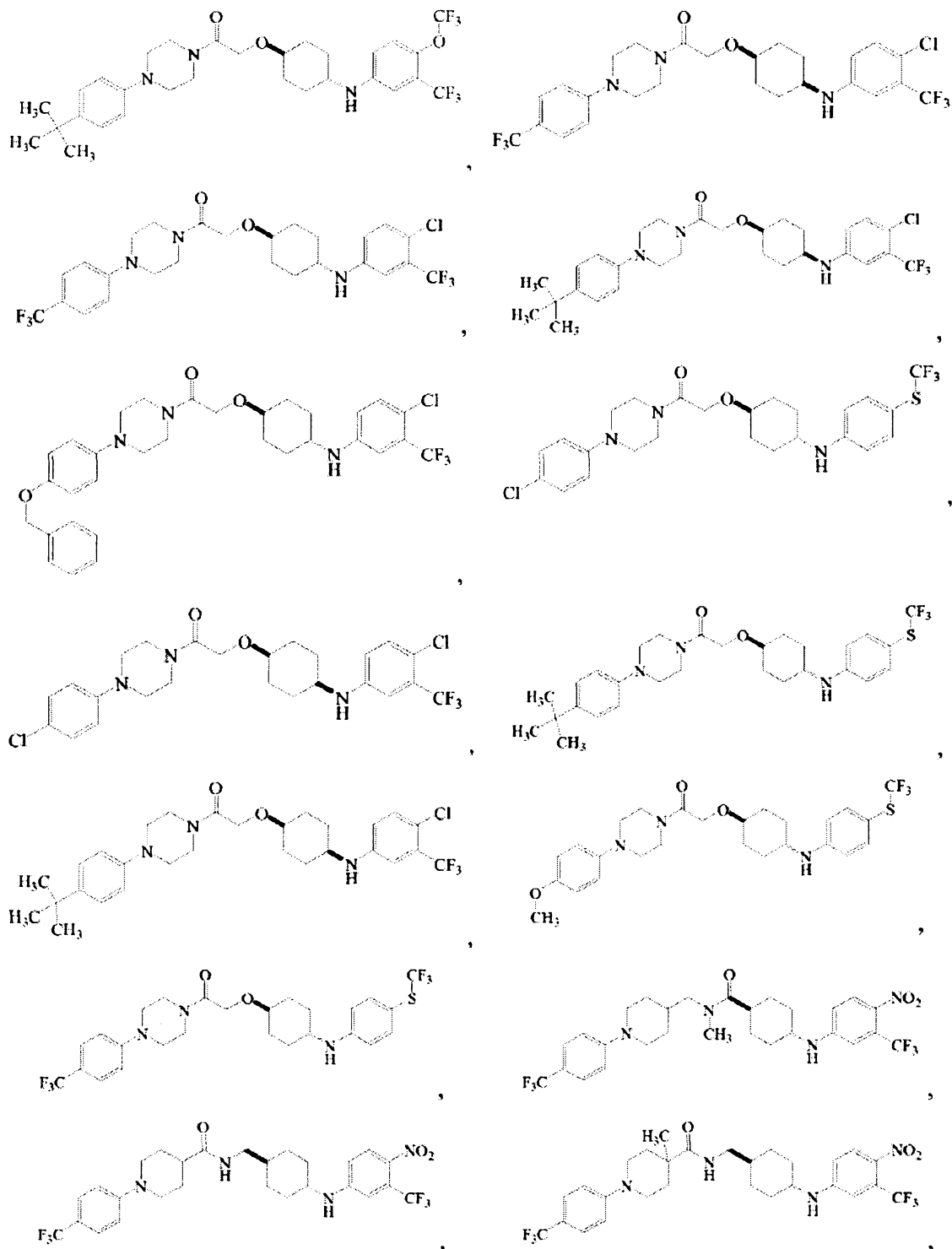
Compostos compreendidos por estas concretizações incluem, por exemplo:

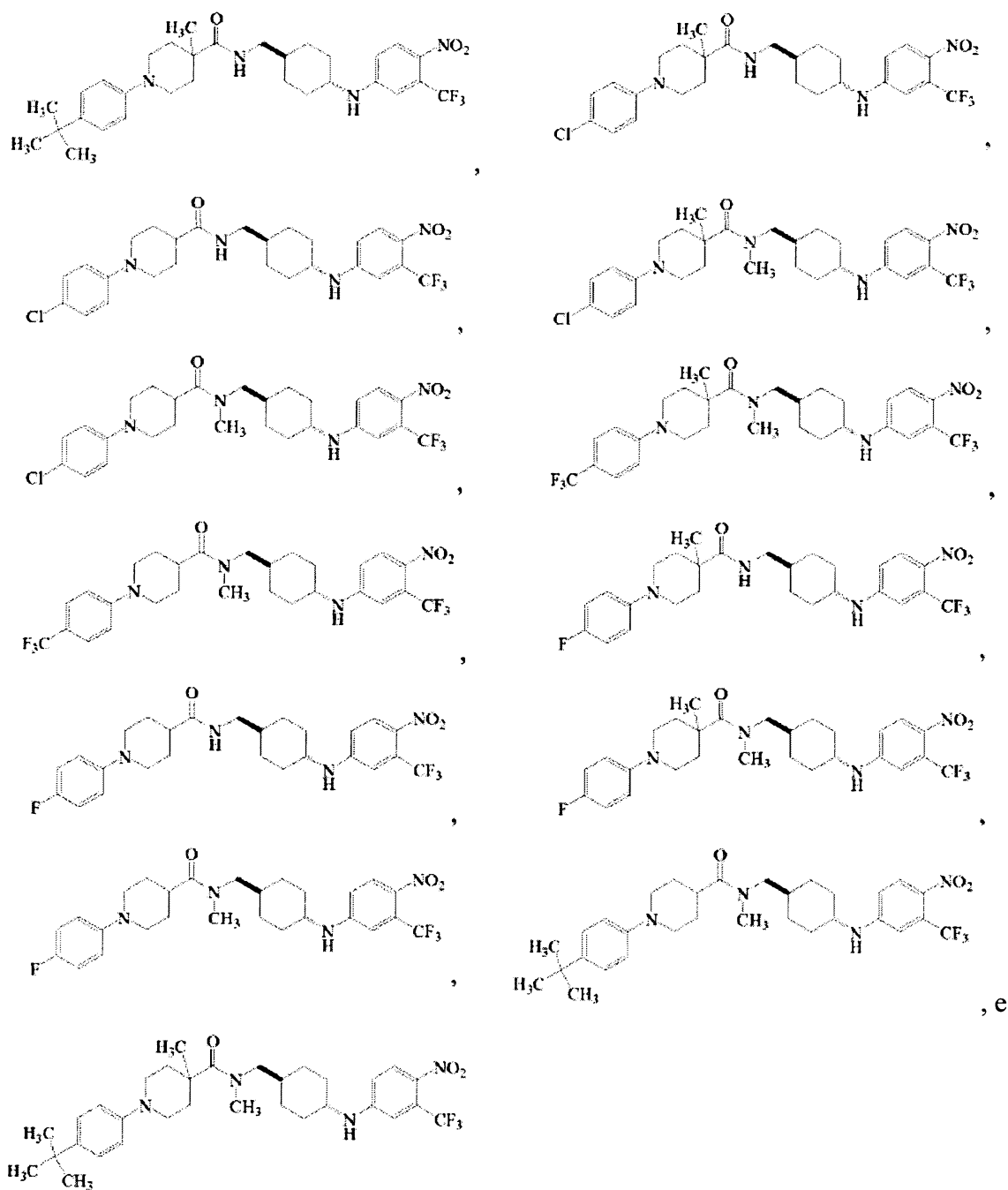




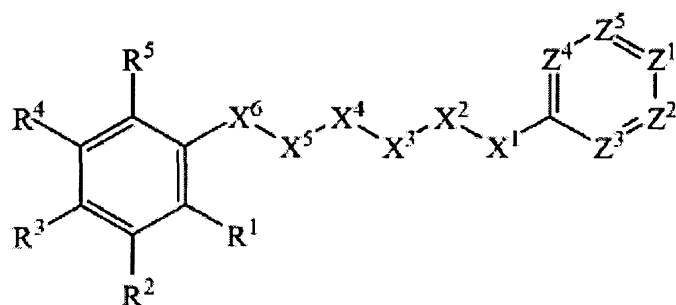








Em algumas concretizações desta invenção, o composto é definido como, correspondendo à estrutura, à fórmula a seguir:



Em algumas destas concretizações:

Três de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 são selecionados, cada um, do grupo que consiste de hidrogênio, cloro, flúor, ciano, nitro, metila, t-butila, n-propila, trifluorometila, etila, metóxi, etóxi, trifluorometóxi, trifluorometilsulfanila, iso-butóxi, fenila, fenóxi, benzilóxi, e 4-trifluorometilbenzilóxi. Os restantes dois de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 são, cada um, hidrogênio.

X^1 é selecionado do grupo que consiste de -O-, -NH-, e -N(CH₃)-

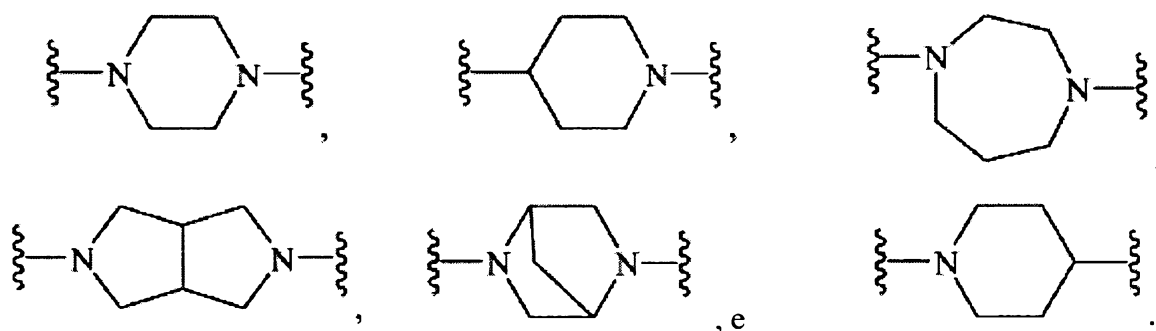
X^2 é selecionado do grupo que consiste de ciclo butila, ciclopentila, e cicloexila.

X^3 é selecionado do grupo que consiste de -CH₂-, -O-, e -C(O)-.

X^4 é selecionado do grupo que consiste de -CH₂-, -C(H)(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -NH-, e -N(CH₃)-

X^5 é selecionado do grupo que consiste de -CH₂-, -C(S)-, -C(O)-, e -S(O)₂-.

X^6 é selecionado do grupo de ligantes que consiste de:



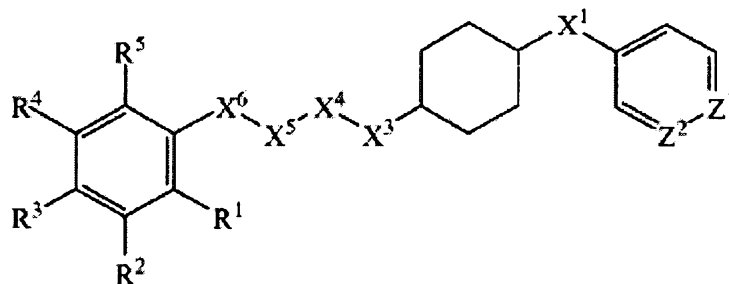
Qualquer destes grupos é opcionalmente substituído por de até dois substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de metila e oxo.

Z^1 é CH substituído por um substituinte selecionado do grupo que consiste de cloro, nitro, ciano, trifluorometóxi, e trifluorometilsulfanila.

Z^2 é CH opcionalmente substituído por trifluorometila. Dois de Z^3 , Z^4 , e Z^5 são selecionados independentemente do grupo que consiste de N,

CH, e C(CH₃). O restante um de Z³, Z⁴, e Z⁵ é CH.

Em algumas concretizações desta invenção, o composto é definido como, correspondendo à estrutura, à fórmula a seguir:



Em algumas destas concretizações:

- 5 Três de R¹, R², R³, R⁴, e R⁵ são selecionados, cada um, do grupo que consiste de hidrogênio, cloro, flúor, ciano, nitro, metila, t-butila, n-propila, trifluorometila, etila, metóxi, etóxi, trifluorometóxi, trifluorometilsulfanila, iso-butóxi, fenila, fenóxi, benzilóxi, e 4-trifluorometilbenzilóxi. Os restantes dois de R¹, R², R³, R⁴, e R⁵ são, cada um,
- 10 hidrogênio.

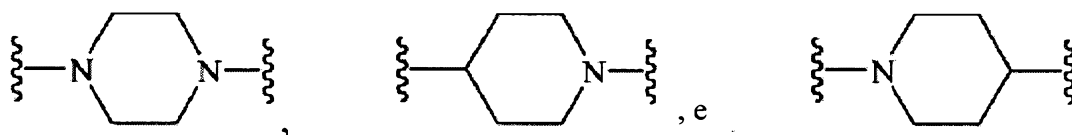
X¹ é selecionado do grupo que consiste de -NH- e -N(CH₃)-.

X³ é selecionado do grupo que consiste de -CH₂-, -O-, e -C(O)-.

- 15 X⁴ é selecionado do grupo que consiste de -CH₂-, -C(H)(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -NH-, e -N(CH₃)-.

X⁵ é selecionado do grupo que consiste de -CH₂- e -C(O)-.

X⁶ é selecionado do grupo de ligantes que consiste de:

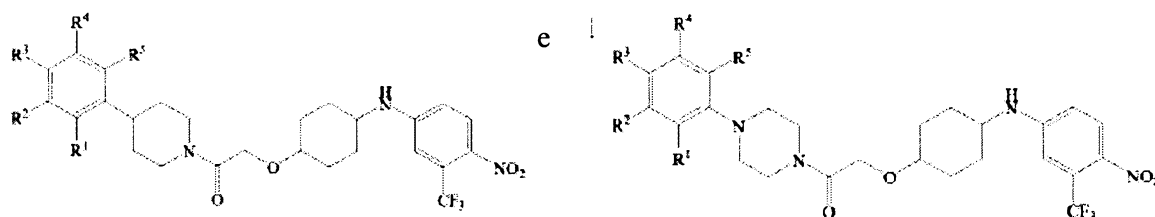


Qualquer destes grupos é opcionalmente substituído por até dois grupos metila.

- 20 Z¹ é CH substituído por um substituinte selecionado do grupo que consiste de cloro, nitro, ciano, trifluorometóxi, e trifluorometilsulfanila.

Z² é CH opcionalmente substituído por trifluorometila.

Em algumas concretizações desta invenção, o composto é definido, com relação à estrutura, como correspondendo à fórmula selecionada do grupo que consiste de:

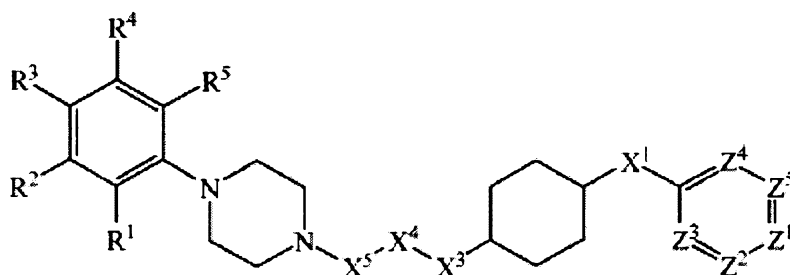


Em algumas destas concretizações:

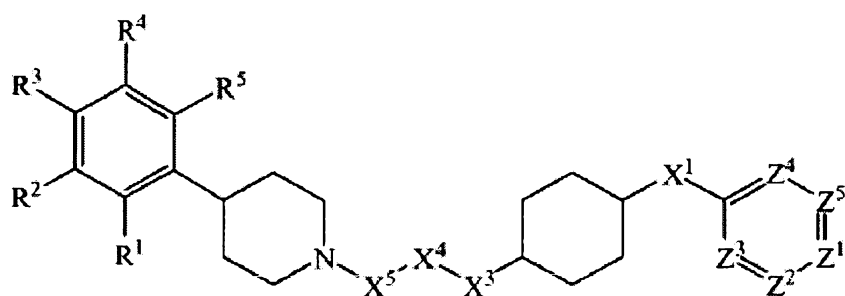
- 5 R^3 é selecionado do grupo que consiste de halogênio, ciano, C_1 - C_6 -alquila, C_1 - C_6 -alcóxi, fenila, fenóxi, e benzilóxi. O C_1 - C_6 -alquila, C_1 - C_6 -alcóxi, fenila, fenóxi, e benzilóxi são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de halogênio, ciano, C_1 - C_6 -alquila, C_1 - C_6 -alcóxi, halo- C_1 - C_6 -alquila, e halo- C_1 - C_6 -alcóxi.

- 10 Pelo menos dois de R^1 , R^2 , R^4 , e R^5 são, cada um, hidrogênio. Os restantes dois de R^1 , R^2 , R^4 , e R^5 são selecionados, cada um, do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, ciano, C_1 - C_6 -alquila, C_1 - C_6 -alcóxi, fenila, fenóxi, e benzilóxi. O C_1 - C_6 -alquila, C_1 - C_6 -alcóxi, fenila, fenóxi, e benzilóxi são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de halogênio, ciano, C_1 - C_6 -alquila, C_1 - C_6 -alcóxi, halo- C_1 - C_6 -alquila, e halo- C_1 - C_6 -alcóxi.

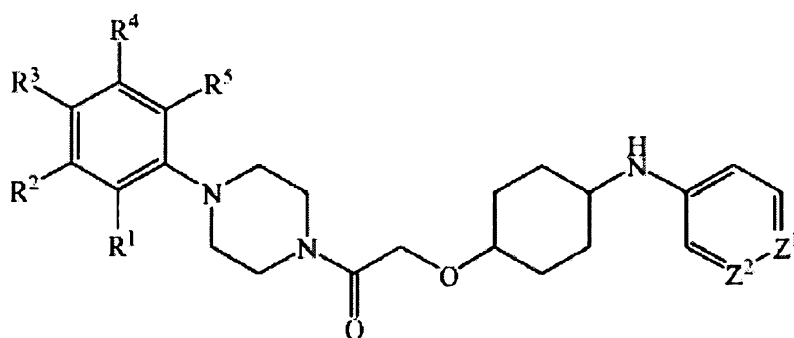
Em algumas concretizações desta invenção, o composto é definido como, correspondendo à estrutura, à fórmula a seguir:



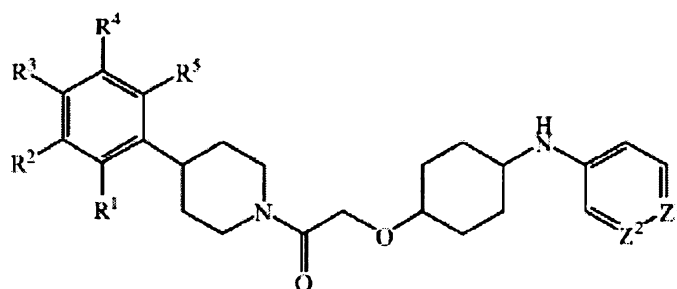
- 20 Em algumas concretizações desta invenção, o composto é definido como, correspondendo à estrutura, à fórmula a seguir:



Em algumas concretizações desta invenção, o composto corresponde, em termos de estrutura, à fórmula:

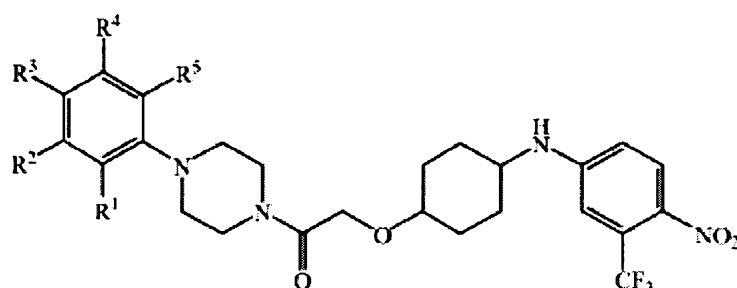


Em algumas concretizações desta invenção, o composto corresponde, em termos de estrutura, à fórmula:

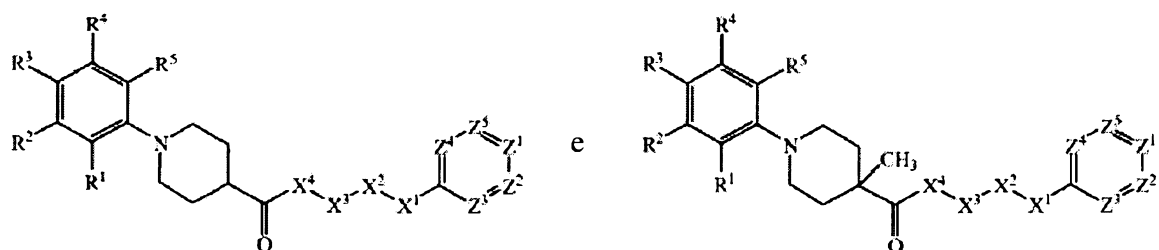


5

Em algumas concretizações, o composto é definido como, correspondendo à estrutura, à fórmula a seguir:

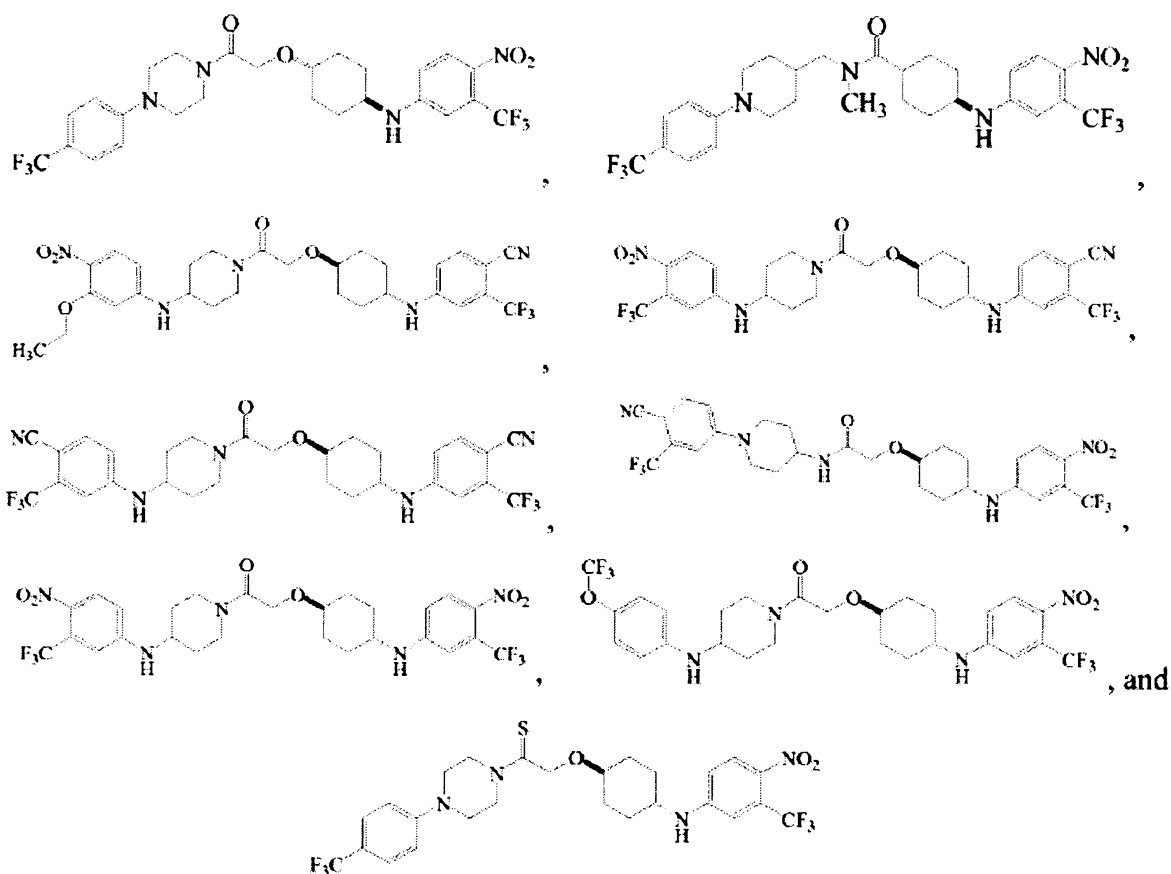


Em algumas concretizações, o composto é definido, com relação à estrutura, como correspondendo a uma das seguintes fórmulas:



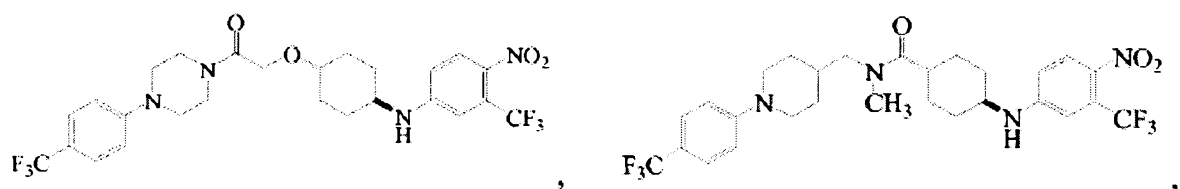
Em algumas destas concretizações, X^4 é -NH- opcionalmente substituído por C_1 - C_6 -alquila.

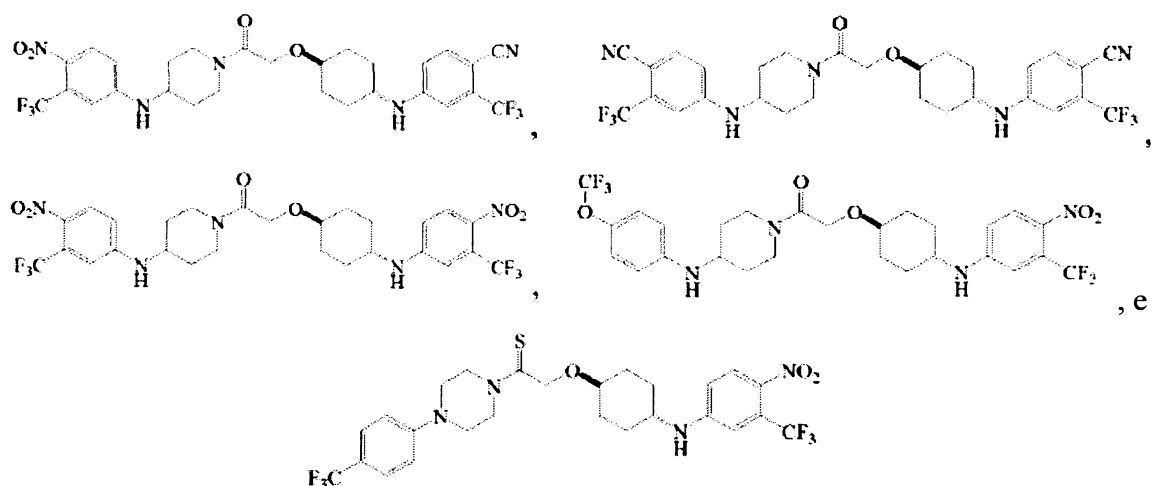
Em algumas concretizações, o composto é selecionado do grupo que consiste de:



5

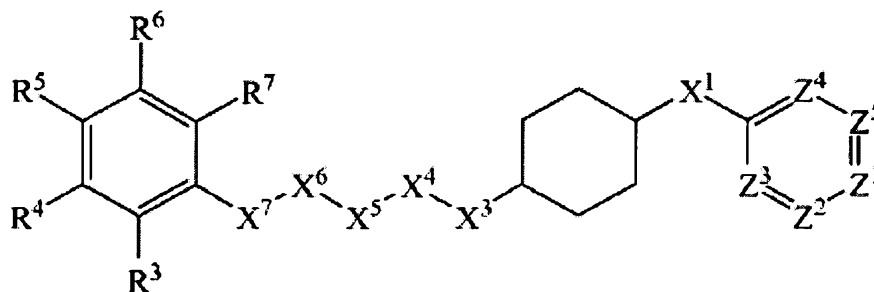
Estes compostos apresentaram uma falta de níveis de toxicidade indesejáveis em pelo menos um estudo de toxicidade realizado pelos Requerentes. Em algumas concretizações, o composto é selecionado do grupo que consiste de:





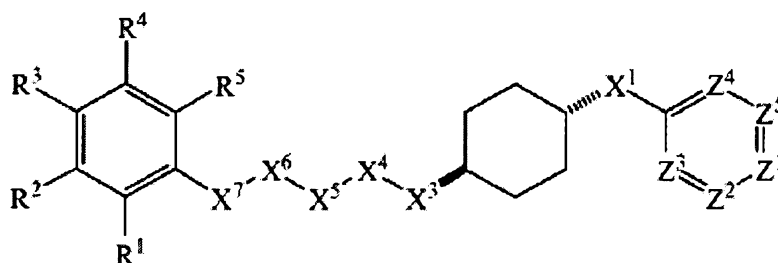
K. Isômeros K

Em algumas concretizações, um composto desta invenção pode apresentar duas ou mais estruturas conformacionais. Por exemplo, o composto a seguir pode apresentar a configuração cis ou trans:

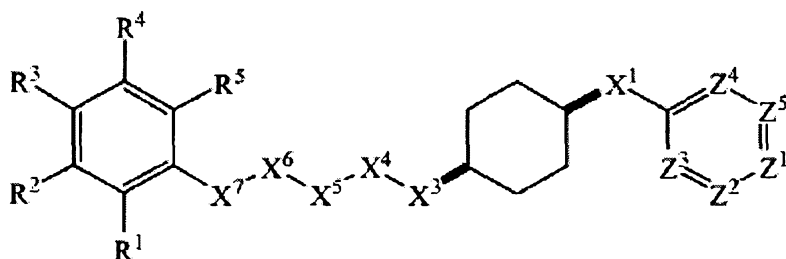


5

Em algumas concretizações, este composto tem a configuração trans de tal forma que o composto é compreendido pela seguinte fórmula:



Em outras concretizações, o composto tem a configuração cis de tal forma que o composto é compreendido pela fórmula a seguir:



Exceto se indicado de outra forma, uma estrutura de composto que não indica uma conformação particular destina-se a compreender composições de todos os isômeros conformacionais possíveis do composto, e também as composições compreendendo menos que todos os isômeros conformacionais possíveis.

Em algumas concretizações, o composto desta invenção é um composto quiral.

Em algumas concretizações, o composto desta invenção é um composto não-quiral.

II. SAIS DE COMPOSTOS DESTA INVENÇÃO

Um sal dos compostos descritos acima pode ser vantajoso devido a uma ou mais das propriedades físicas do sal, como estabilidades farmacêutica em temperaturas e umidades diferentes; propriedades cristalinas; e/ou uma solubilidade desejável em água, óleo, ou outros solvente. Em alguns casos, um sal pode ser usado como um auxiliar no isolamento, purificação, e/ou resolução do composto. Sais de ácido ou de base podem ser formados tipicamente por meio de, p. ex., mistura do composto com um ácido ou base, respectivamente, usando-se vários métodos conhecidos na arte. Na medida em que se pretende administrar um sal do composto *in vivo* (i.e., a um animal) para um benefício terapêutico, o sal é, de preferência, farmacologicamente aceitável.

De uma forma geral, um sal de adição de ácido pode ser preparado reagindo-se um composto de base livre com uma quantidade aproximadamente estequiométrica de um ácido inorgânico ou orgânico. Exemplos de ácidos inorgânicos frequentemente vantajosos para a preparação

de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem ácido clorídrico, bromídrico, iodídrico, nítrico, carbônico, sulfúrico, e fosfórico. Exemplos de ácidos orgânicos frequentemente vantajosos para a preparação de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem geralmente, por exemplo, classes

5 alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, aralifáticas, heterocíclicas, carboxílicos, e sulfônicas de ácidos orgânicos. Exemplos específicos de ácidos orgânicos frequentemente vantajosos incluem ácido cólico, sórbico, láurico, acético, trifluoroacético, fórmico, propiônico, succínico, glicólico, glucônico, diglucônico, láctico, málico, tartárico, ácido cítrico, ascórbico, glucurônico,

10 maléico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutâmico, arilcarboxílico (p. ex., benzóico), ácido antranílico, mesílico, esteárico, salicílico, p-hidroxibenzóico, fenilacético, mandélico, embônico (pamóico), alquilsulfônico (p. ex., etanossulfônico), arilsulfônico (p. ex., benzenossulfônico), pantotênico, 2-hidroxietanossulfônico, sulfanílico, cicloexilaminossulfônico, β -

15 hidroxibutírico, galactárico, galacturônico, adípico, algínico, butírico, canfórico, canforsulfônico, ciclopentanepropiônico, dodecilsulfônico, glicoeptanóico, glicerofósfico, heptanóico, hexanóico, nicotínico, 2-naftalesulfônico, oxálico, palmóico, pectínico, 3-fenilpropiônico, pícrico, piválico, tiociânico, tosílico, e undecanóico. Em algumas destas

20 concretizações, por exemplo, o sal compreende um trifluoroacetato, mesilato, ou sal de tosilato. Em outras concretizações, o sal compreende um sal de ácido clorídrico.

De uma forma geral, um sal de adição de base pode ser preparado reagindo-se um composto de ácido livre com uma quantidade

25 aproximadamente estequiométrica. Exemplos de sais de adição de base podem incluir, por exemplo, sais metálicos e sais orgânicos. Sais metálicos, por exemplo, incluem sais de metal alcalino (grupo Ia), sais de metal alcalino terroso (grupo IIa), e outros sais metálicos fisiologicamente aceitáveis. Referidos sais podem ser preparados de alumínio, cálcio, lítio, magnésio,

potássio, sódio, e zinco. Por exemplo, um composto de ácido livre pode ser misturado com hidróxido de sódio para formar um sal de adição de base do tipo referido. Sais orgânicos podem ser preparados de aminas, como trimetilamina, dietilamina, N,N'-dibenziletilenodiamina, cloroprocaína, etanolamina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina (N-metilglucamina), e procaína. Grupos contendo nitrogênio básico podem ser quaternizados com agentes, como halogenetos de C₁-C₆-alquila (p. ex., cloretos, brometos e iodetos de metila, etila, propila), sulfatos de dialquila (p. ex., sulfatos de dimetila, dietila, dibutila, e diamila), halogenetos de cadeia longa (p. ex., cloretos, brometos e iodetos de decila, laurila, miristila, e estearila), arilalquila halides (p. ex., brometos de benzila e phenetila), e outros.

III. MÉTODOS DE TRATAMENTO USANDO COMPOSTOS E SAIS

DESTA INVENÇÃO

Compostos e sais desta invenção podem ser usados geralmente como antelmínticos. De acordo com esta invenção, verificou-se que estes compostos e sais são particularmente úteis para tratar infecções por nematódeos, como infecções por *Trichostrongylus axei*, *Trichostrongylus colubriformis*, *Haemonchus contortus*, *Ascaridia galli*, e/ou *Oesophagostomum dentatum*. Considera-se que os compostos e sais desta invenção podem ser usados para tratar uma faixa de animais, particularmente mamíferos. Referidos mamíferos incluem, por exemplo, humanos. Outros mamíferos incluem, por exemplo, mamíferos da pecuária ou fazenda (p. ex., suínos, bovinos, ovelhas, cabras, etc.), mamíferos de laboratório (p. ex., camundongos, ratos, gerbilos, etc.), mamíferos de companhia (p. ex., cães, gatos, equinos, etc.), e mamíferos selvagens e de zoológico (p. ex., búfalos, cervos, etc.). Em algumas concretizações, os compostos e sais são usados para tratar cabras. Em outras concretizações, os compostos e sais são usados para tratar ovelhas. Considera-se que os compostos e sais desta invenção também são vantajosos para tratar não-mamíferos, como aves (p. ex., perus, frangos,

etc.) e peixes (p. ex., salmão, truta, carpa, etc.).

Em algumas concretizações, um ou mais compostos ou sais desta invenção são usados para tratar uma infecção por um nematódeo (por exemplo, *H. contortus*) que é resistente a um ou mais outros agentes antelmínticos. Em algumas concretizações, o composto ou sal é ativo contra um nematódeo (por exemplo, *H. contortus*) resistente a um ou mais dos seguintes: uma avermectina (p. ex., ivermectina, selamectina, doramectina, abamectina, e eprinomectina); uma milbemicina (moxidectina e milbemicina oxima); um pró-benzimidazol (p. ex., febantel, netobimina, e tiofanato); um derivado de benzimidazol, como um derivado de tiazol benzimidazol (p. ex., tiabendazol e cambendazol) ou um derivado de carbamato benzimidazol (p. ex., fenbendazol, albendazol (óxido), mebendazol, oxfendazol, parbendazol, oxibendazol, flubendazol, e triclabendazol); um imidazotiazol (p. ex., levamisol e tetramisol); uma tetraidropirimidina (morantel e pirantel), um organofosfato (p. ex., triclorofon, haloxon, diclorvós, e naftalofós); uma salicilanilida (p. ex., closantel, oxiclozanida, radoxanida, e niclosamida); um composto nitrofenólico (p. ex., nitroxinila e nitroscanato); benzoenodissulfonamida (p. ex., clorsulon); uma pirazinaisoquinolina (p. ex., praziquantel e epsiprantel); um composto heterocíclico (p. ex., piperazina, dietilcarbamazina, diclorofeno, e fenotiazina); um arsênico (p. ex., tiacetarsamida, melorsamina, e arsenamida); ciclooctadepsipeptídio (p. ex., emodepsida); e uma para-herquamida. Em algumas destas concretizações, por exemplo, o composto ou sal é ativo contra um nematódeo (por exemplo, *H. contortus*) resistente a uma avermectina, como ivermectina. Em outras concretizações, o composto ou sal é alternativamente ou adicionalmente ativo contra um nematódeo (por exemplo, *H. contortus*) resistente a derivado de benzimidazol, como fenbendazol. Em outras concretizações, o composto ou sal é alternativamente ou adicionalmente ativo contra um nematódeo (por exemplo, *H. contortus*) resistente a levamisol. E, em outras concretizações, o

composto ou sal é alternativamente ou adicionalmente ativo contra um nematódeo (por exemplo, *H. contortus*) resistente a pirantel.

Os compostos e sais desta invenção podem ser administrados oralmente. Por exemplo, o composto ou sal pode ser adicionado na
5 alimentação destinada ao recipiente, seja diretamente ou como parte de uma pré-mistura. Alternativamente, o composto ou sal pode ser administrado como, por exemplo, uma forma de dosagem sólida separada (p. ex., um tablete, uma cápsula dura ou mole, grânulos, pós, etc.), pasta, ou forma de dosagem líquida (p. ex., uma solução, suspensão, xarope, etc).

10 Uma forma de dosagem pode compreender um ou mais excipientes vantajosos. Referidos excipientes incluem geralmente, por exemplo, agentes adoçantes, agentes aromatizantes, agentes corantes, agentes conservantes, diluentes inertes (p. ex., carbonato de cálcio, carbonato de sódio, lactose, fosfato de cálcio, fosfato de sódio, ou caulim), agentes de
15 granulação e desintegrantes (p. ex., amido de milho ou ácido algínico), agentes ligantes (p. ex., gelatina, acácia, ou carboximetil celulose), e agentes lubrificantes (p. ex., estearato de magnésio, ácido esteárico, ou talco). Composições líquidas compreenderão geralmente um solvente, como, por exemplo, um ou mais de dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida,
20 pirrolidona, N-metilpirrolidona, polietilenoglicol, éster de dietilenoglicolmonoetila, dimetilsulfóxido, lactato de andetila. O solvente apresenta, de preferência, suficientes propriedades químicas e quantidade para manter o composto ou sal solubilizado em condições normais de armazenamento. Em alguns casos, pode ser desejável que as composições
25 compreendam um ou mais conservantes. A presença de um conservante pode permitir, por exemplo, que as composições sejam armazenadas durante períodos mais longos. Cada excipiente na composição é, de preferência, farmacologicamente aceitável.

Considera-se que os compostos e sais desta invenção podem,

alternativamente, ser administrados por vias não-orais, como por via retal, via inalação (p. ex., via uma névoa ou aerosol), transdermicamente (p. ex., via um adesivo transdérmico), ou parenteralmente (p. ex., injeção subcutânea, injeção intravenosa, injeção intramuscular, etc).

5 De uma forma geral, as composições desta invenção são administradas em uma forma de dosagem que proporciona uma quantidade terapêuticamente efetiva do composto ou sal no sítio de infecção. Uma "quantidade terapêuticamente efetiva" é uma quantidade que é suficiente para melhorar, suprimir, ou erradicar uma infecção pelo(s) patógeno(s) alvo(s). De
10 uma maneira geral, a quantidade terapêuticamente efetiva é definida como a quantidade necessária para se obter uma concentração eficaz para controlar o(s) patógeno(s) alvo(s) no sítio de infecção. A concentração no sítio de infecção é, de preferência, pelo menos igual ao nível da concentração inibidora mínima MIC₉₀ (*minimum inhibitory concentration*, i.e., a
15 concentração que inibe o crescimento de 90 % do patógeno-alvo) do composto ou sal do mesmo para o patógeno-alvo. Na medida em que o composto ou sal é administrado com outro(s) excipiente(s) ativo(s) (p. ex., um ou mais outros antelmínticos), a dosagem compreende, de preferência, uma quantidade do composto ou sal que, juntamente com a quantidade de outro(s)
20 excipiente(s) ativo(s), constitui uma quantidade terapêuticamente efetiva.

Uma administração simples do composto ou sal é tipicamente suficiente para tratar uma infecção por nematódeo. Embora uma dose simples do tipo referido seja preferida tipicamente, considera-se que é possível usar doses múltiplas. Quando o composto ou sal é administrado oralmente, a dose
25 total para tratar uma infecção é geralmente maior do que cerca de 0,01 mg/kg (i.e., miligrama do composto ou sal por quilograma de peso corporal). Em algumas destas concretizações, a dose total é de cerca de 0,01 a cerca de 100 mg/kg, de cerca de 0,01 a cerca de 50 mg/kg, de cerca de 0,1 a cerca de 25 mg/kg, ou de cerca de 1 a cerca de 20. Para ovelhas, por exemplo, a dose é

geralmente de cerca de 1 a cerca de 15 mg/kg, de cerca de 8 a cerca de 12 mg/kg, ou cerca de 10 mg/kg. A mesma faixa de dosagem pode ser vantajosa para outras vias de administração. Por exemplo, em algumas concretizações, usa-se a mesma faixa de dosagem para administração subcutânea. No entanto, a dose desejada pode ser inferior em alguns casos em que o composto ou sal é administrado parenteralmente, em particular intravenosamente. Por exemplo, em algumas destas concretizações, a dose é de cerca de 0,01 a cerca de 50 mg/kg, de cerca de 0,01 a cerca de 15 mg/kg, ou de cerca de 0,1 a cerca de 10. Para ovelhas, por exemplo, uma dose intravenosa vantajosa pode ser de cerca de 0,01 a cerca de 10 mg/kg, de cerca de 0,1 a cerca de 5 mg/kg, ou cerca de 1 mg/kg.

Se o composto ou sal é administrado parenteralmente via uma injeção, a concentração do composto ou sal na forma de dosagem é, de preferência, suficiente para proporcionar a desejada quantidade terapêuticamente efetiva do composto ou sal em um volume que é aceitável para administração parenteral.

Fatores que afetam a dosagem preferida podem incluir, por exemplo, o tipo (p. ex., espécie e raça), idade, tamanho, sexo, dieta, atividade, e condição do recipiente intencionado; a via de administração; considerações farmacológicas, como a atividade, eficácia, farmacocinética, e perfis de toxicologia da composição particular administrada; e se o composto ou sal está sendo administrado como parte de uma combinação de excipientes ativos. Assim, a quantidade preferida do composto ou sal pode variar, e, portanto, pode desviar-se das dosagens típicas apresentadas acima. A determinação de referidos ajustes de dosagem encontra-se geralmente dentro da capacidade daqueles versados na arte.

Esta invenção refere-se também a kits que são, por exemplo, vantajosos para uso na realização dos métodos de tratamento descritos acima. O kit compreende uma quantidade terapêuticamente efetiva de pelo menos um

composto ou sal desta invenção, e um componente adicional. O(s) componente(s) adicional/adicionais pode(m) ser, por exemplo, um ou mais dos seguintes: outro ingrediente (p. ex., um excipiente ou excipiente ativo), instruções para combinar o composto ou sal com outro ingrediente, um dispositivo para combinar o composto ou sal com outro ingrediente e/ou administrar o composto ou sal, instruções para usar um dispositivo para combinar o composto ou sal com outro ingrediente e/ou administrar o composto ou sal, ou uma ferramenta diagnóstica.

EXEMPLOS

Os exemplos a seguir são meramente ilustrativos, e não limitam de qualquer forma o restante desta descrição.

Exemplo 1. Protocolos para analisar compostos preparados de acordo com esta invenção

Requerentes prepararam uma plethora de compostos desta invenção. As identidades e purezas foram caracterizadas e verificadas usando-se vários protocolos analíticos de cromatografia líquida de alto desempenho ("HPLC") e espectroscopia de massa ("MS"). Estes protocolos são discutidos abaixo.

Sistema I

Em alguns casos, a análise do composto foi realizada usando-se um HPLC/MSD 1100 (Agilent, Santa Clara, CA, E.U.A.) com uma bomba binária (G1312A) com um desgaseificador (G1379A), um coletador de amostras de placa de poços (G1367A), uma estufa de coluna (G1316A), um detector de conjunto de diodos (G1315B), um detector de massa (G1946D SL) com uma fonte de ESI, e um detector de luz evaporativo (Sedex 75). Usou-se para este sistema quatro diferentes colunas e métodos de detecção:

Protocolo I-A

A coluna usada para este protocolo foi uma Zorbax SB-C 18 (Agilent), com um diâmetro de 4,6 mm, um comprimento de 30 mm, e

empacotamento de 3,5 μm . A coluna foi operada a 30°C (temperatura ambiente). O volume de injeção foi de 5,0 μl , a taxa de fluxo foi de 1,0 ml/min, e o tempo de operação foi de 8 min (equilíbrio incluído). Usou-se dois eluentes com os seguintes gradientes:

Tempo (min)	Solvente A (%) água/ácido fórmico, 99,9/0,1 (vol/vol)	Solvente B (%) acetonitrilo/ácido fórmico, 99,9/0,1(vol/vol)
0,0	90	10
0,2	90	10
4,2	2	98
5,5	2	98

5 As amostras foram diluídas em uma mistura de solventes A e B a 1 : 1 antes da análise. Os métodos de detecção foram UV a 210 e 254 nm; ESI/MS (100-1000 m/z), íons positivos; e ELSD (Sedex 75).

Protocolo I-B

10 A coluna usada para este protocolo foi uma Atlantis dC18 (Waters, Milford, MA, E.U.A.), com um diâmetro de 4,6 mm, um comprimento de 50 mm, e empacotamento de 3 μm . A coluna foi operada a 30°C. O volume de injeção foi de 2,0 μl , a taxa de fluxo foi de 1,0 ml/min, e o tempo de operação foi de 10 min (equilíbrio incluído). Usou-se dois eluentes com os seguintes gradientes:

Tempo (min)	Solvente A (%) água/ácido fórmico, 99,9/0,1 (vol/vol)	Solvente B (%) acetonitrilo/ácido fórmico, 99,9/0,1(vol/vol)
0,0	95	5
1,0	95	5
5,0	2	98
7,0	2	98

15 As amostras foram diluídas em uma mistura de solventes A e B a 1 : 1 antes da análise. Os métodos de detecção foram UV a 210 e 254 nm; ESI/MS (100-1000 m/z), íons positivos; e ELSD (Sedex 75).

Protocolo I-C

20 A coluna usada para este protocolo foi uma Atlantis dC18, com um diâmetro de 4,6 mm, um comprimento de 50 mm, e empacotamento de 3 μm . A coluna foi operada a 30°C. O volume de injeção foi de 2,0 μl , a taxa de fluxo foi de 1,5 ml/min, e o tempo de operação foi de 6 min (equilíbrio incluído). Usou-se dois eluentes com os seguintes

gradientes:

Tempo (min)	Solvente A (%) água/ácido fórmico, 99,9/0,1 (vol/vol)	Solvente B (%) acetonitrilo/ácido fórmico, 99,9/0,1(vol/vol)
0,0	90	10
0,5	90	10
3,0	2	98
4,0	2	98

As amostras foram diluídas em uma mistura de solventes A e B a 1 : 1 antes da análise. Os métodos de detecção foram UV a 210 e 254 nm; ESI/MS (85-1000 m/z), íons positivos; e ELSD (Sedex 75).

5

Protocolo I-D

A coluna usada para este protocolo foi uma Zorbax SB-C 18 (Agilent), com um diâmetro de 4,6 mm, um comprimento de 30 mm, e empacotamento de 3,5 µm. A coluna foi operada a 30°C (temperatura ambiente). O volume de injeção foi de 5,0 µL, a taxa de fluxo foi de 1,0 ml/min, e o tempo de operação foi de 8 min (equilíbrio incluído). Usou-se dois eluentes com os seguintes gradientes:

10

Tempo (min)	Solvente A (%) água/ácido fórmico, 99,9/0,1 (vol/vol)	Solvente B (%) acetonitrilo/ácido fórmico, 99,9/0,1(vol/vol)
0,0	50	50
0,2	50	50
4,2	2	98
5,5	2	98

As amostras foram diluídas em uma mistura de solventes A e B a 1 : 1 antes da análise. Os métodos de detecção foram UV a 210 e 254 nm; ESI/MS (100-1000 m/z), íons positivos; e ELSD (Sedex 75).

15

Sistema II

Em alguns casos, a análise do composto foi realizada usando-se uma armadilha LC/MSD Trap 1100 (Agilent, Santa Clara, CA, E.U.A.) com uma bomba binária (G1 312A) com um desgaseificador (G1379A), um coletador de amostras de placas de poços (G1367A), uma estufa de coluna (G1316A), um detector de conjunto de diodos (G1 315B), um detector de massa (G2445D SL) com uma fonte APCI, e um detector de luz evaporativo (Alltech ELSD2000). Com este sistema usou-se três diferentes colunas e métodos de detecção:

20

Protocolo II-A

A coluna usada para este protocolo foi uma Zorbax SB-C 18 (Agilent), com um diâmetro de 4,6 mm, um comprimento de 30 mm, e empacotamento de 3,5 μ m. A coluna foi operada a 30°C. O volume de injeção foi de 5,0 μ L, a taxa de fluxo foi de 1,0 ml/min, e o tempo de operação foi de 8 min (equilíbrio incluído). Usou-se dois eluentes com os seguintes gradientes:

Tempo (min)	Solvente A (%) água/ácido fórmico, 99,9/0,1 (vol/vol)	Solvente B (%) acetonitrilo/ácido fórmico, 99,9/0,1 (vol/vol)
0,0	90	10
0,2	90	10
4,2	2	98
5,5	2	98

As amostras foram diluídas em uma mistura de solventes A e B a 1 : 1 mistura antes da análise. Os métodos de detecção foram UV a 210 e 254 nm; e APCI/MS (80-1000 m/z), íons positivos.

Protocolo H-B

A coluna usada para este protocolo foi uma XBridge C18 (Waters), com um diâmetro de 4,6 mm, um comprimento de 50 mm, e empacotamento de 2,5 μ m. A coluna foi operada a 40°C. O volume de injeção foi de 2,0 μ L, a taxa de fluxo foi de 1,0 ml/min, e o tempo de operação foi de 10 min (equilíbrio incluído). Usou-se dois eluentes com os seguintes gradientes:

Tempo (min)	Solvente A (%) água/ácido fórmico, 99,9/0,1 (vol/vol)	Solvente B (%) acetonitrilo
0,0	75	25
5,0	0	100
7,0	0	100
7,5	75	25

As amostras foram diluídas em uma mistura de solventes A e B a 1 : 1 antes da análise. Os métodos de detecção foram UV a 254 e 210 nm; e APCI/MS (100-1500 m/z), íons positivos.

Protocolo II-C

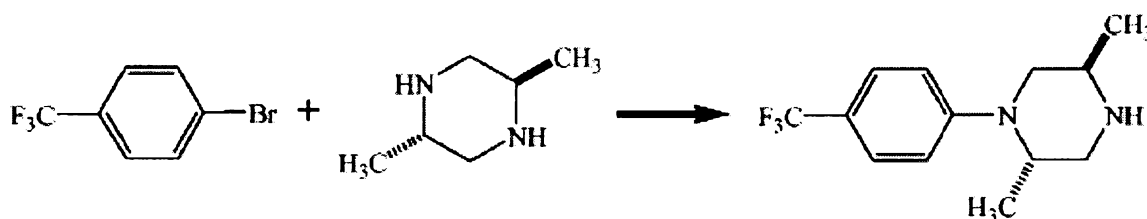
A coluna usada para este protocolo foi uma Gemini® C18 (Phenomenex Inc., CA) com um diâmetro de 4,6 mm, um comprimento de 50

mm, e empacotamento de 5,0 μm . A coluna foi operada a 35°C. O volume de injeção foi de 2,0 μL , e a taxa de fluxo foi de 1,0 ml/min. Usou-se dois eluentes com os seguintes gradientes:

Tempo (min)	Solvente A (%) água/ácido fórmico, 99,9/0,1 (vol/vol)	Solvente B (%) acetonitrilo/ácido fórmico, 99,9/0,1 (vol/vol)
0,0	98	2
3,5	2	98
6,0	2	98

As amostras foram diluídas em uma mistura de solventes A e B a 1 : 1 mistura antes da análise. Os métodos de detecção foram UV a 270 nm; e APCI/MS (100-800 m/z), íons positivos e negativos.

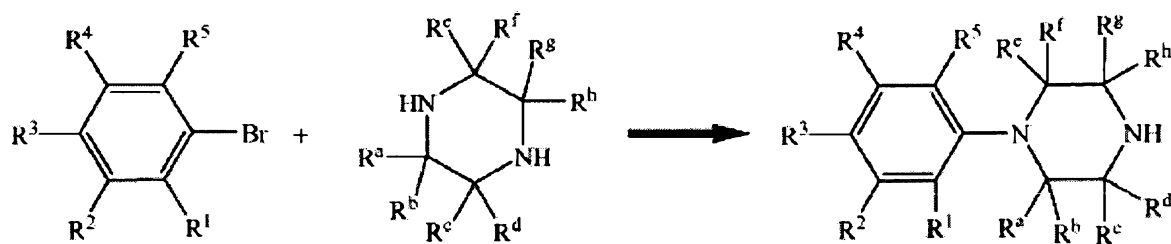
Exemplo 2. Preparação do intermediário 1-(4-trifluormetil-fenil)-2,5-dimetilpiperazina (também conhecido como trans-2,5-dimetil-1-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina).



4-Bromobenzotrifluoreto (1,35 g, 6,0 mmol), trans-2,5-dimetilpiperazina (582 mg, 5,1 mmol), tris-(dibenzilidenoacetona)-dipaládio (240 mg, 0,26 mmol), 2-(dicicloexilfosfino)-bifenila (252 mg, 0,72 mmol) foram dissolvidos em tolueno (6 ml). Adicionou-se então uma solução molar de bis(trimetilsilil)-amida de lítio (12 ml, 12 mmol). A mistura resultante foi aquecida a 85°C e agitada àquela temperatura durante 6,5 h. A mistura foi então resfriada à temperatura ambiente e diluída com éter de dietila (20 ml). O precipitado foi separado por meio de filtração, e o filtrado foi concentrado em vácuo. Purificação por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (diclorometano/metanol 1:0, 8:2) deu o produto desejado como um óleo castanho (760 mg, 58 % de rendimento).

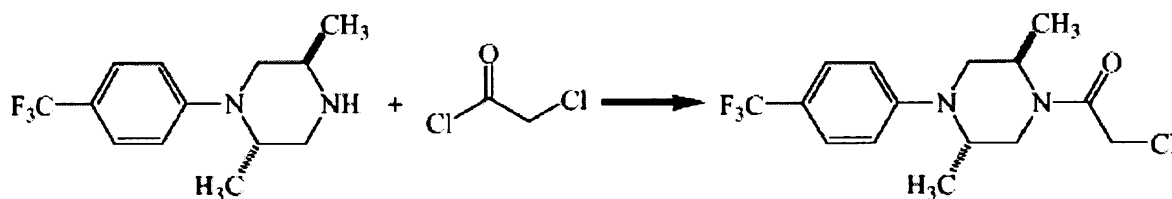
Em muitos casos, o método do Exemplo 2 pode ser preparado para preparar outros compostos que são úteis como intermediários para a preparação dos compostos e sais desta invenção. Um esquema ilustrativo

genérico é como a seguir:



Aqui, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 são como definido acima para os compostos desta invenção. R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , e R^h são selecionados, cada um, do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, hidróxi, alquila, e alcóxi, sendo que pelo menos um dos mesmos é hidrogênio. A determinação da adequabilidade do método (e quaisquer adaptações de rotina necessárias) para a preparação de um intermediário particular encontra-se geralmente dentro da capacidade daqueles com prática na arte após a leitura desta patente.

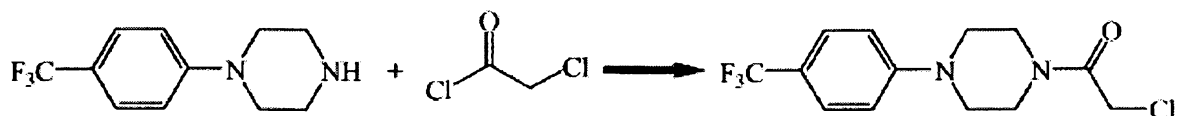
Exemplo 3. Preparação do intermediário 1-cloroacetil-4-(4-trifluormetil-fenil)-2,5-dimetilpiperazina (também conhecido como 2-cloro-1-[trans-2,5-dimetil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-etanona).



1-(4-Trifluormetil-fenil)-2,5-dimetilpiperazina (760 mg, 2,94 mmol, preparado de acordo com o Exemplo 2) e trietilamina (820 μ l, 5,88 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (5 ml). Adicionou-se lentamente então cloreto de cloroacetila (234 μ l, 2,94 mmol) sob agitação. Após agitação durante mais 20 min à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com diclorometano (10 ml), lavada com água (10 ml), e lavada com hidrogeniocarbonato de sódio aquoso saturado (10 ml). A camada orgânica foi coletada, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada em vácuo. O produto desejado foi isolado como um óleo amarelo claro (340 mg, 35 % de rendimento).

Exemplo 4. Preparação do intermediário 1-cloroacetil-4-(4-

trifluorometil-fenil)-piperazina (também conhecido como 2-cloro-1-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-etanona).

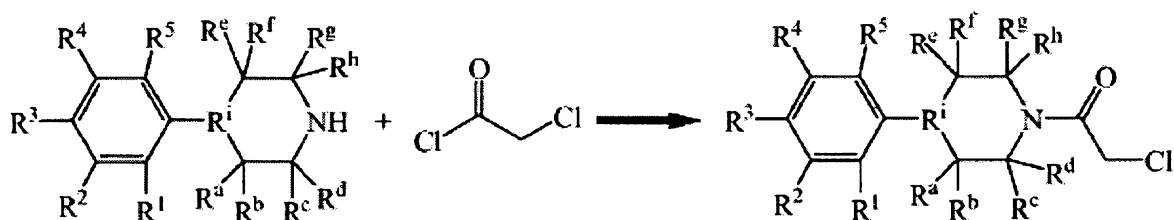


1-(4-Trifluormetil-fenil)-piperazina (283 mg, 1 mmol) e trietilamina (220 µl, 2 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (8 ml).

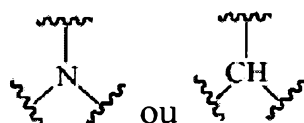
- 5 Adicionou-se então lentamente cloreto de cloroacetila (110 µl, 1 mmol) sob agitação. Após agitação durante mais 10 min à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com diclorometano (10 ml), lavada com água (10 ml), e lavada com hidrogeniocarbonato de sódio aquoso saturado (10 ml). A camada orgânica foi coletada, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, e
- 10 concentrada em vácuo. O produto desejado foi isolado como um óleo amarelo claro (292 mg, 95 % de rendimento).

Em muitos casos, os métodos dos Exemplos 3 e 4 podem ser preparados para preparar outros compostos que são úteis como intermediários para a preparação dos compostos e sais desta invenção. Um esquema

15 ilustrativo genérico é como a seguir:



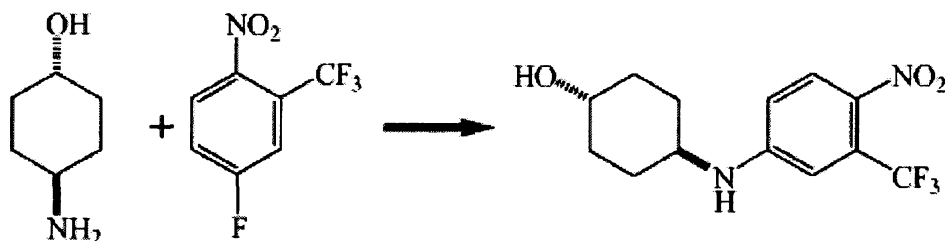
Aqui, R¹, R², R³, R⁴, e R⁵ são como definido acima para os compostos desta invenção. R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, e R^h são selecionados, cada um, do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, hidróxi, alquila, e alcóxi. E Rⁱ é, ou



- 20 opcionalmente substituído por halogênio, hidróxi, alquila, e alcóxi. A determinação da adequabilidade dos métodos (e quaisquer adaptações de

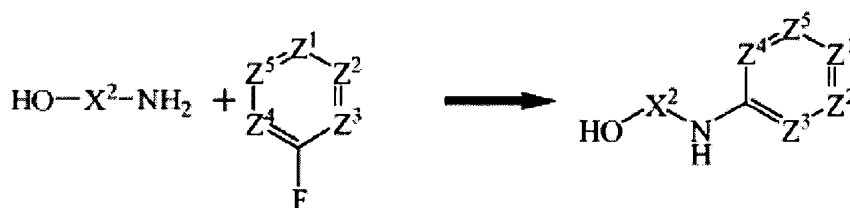
rotina necessárias) para a preparação de um intermediário particular encontra-se geralmente dentro da capacidade daqueles com prática na arte após a leitura desta patente.

Exemplo 5. Preparação do intermediário trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexanol.

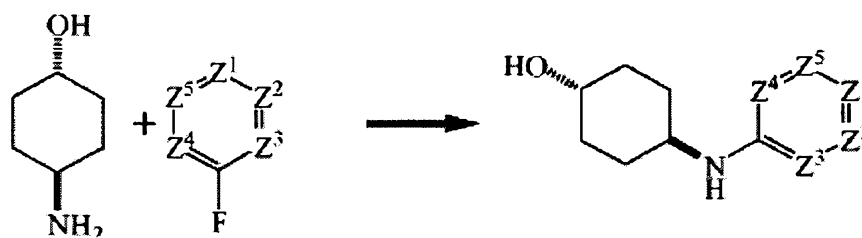


5-Fluoro-2-nitrobenzotrifluoreto (400 mg, 1,91 mmol) e trans-4-aminocicloexanol (220 mg, 1,91 mmol) foram dissolvidos em dimetilsulfóxido (10 ml). A mistura resultante foi aquecida a 95°C durante 3,5 h. Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com diclorometano (15 ml) e lavada com água (3x10 ml). A fase orgânica foi recolhida e secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada em vácuo. O produto bruto foi re-cristalizado a partir de éter de petróleo. O produto desejado foi então isolado como um sólido amarelo (490 mg, 84 % de rendimento).

Em muitos casos, o método do Exemplo 5 pode ser preparado para preparar outros compostos que são úteis como intermediários para a preparação dos compostos e sais desta invenção. Um esquema ilustrativo genérico é como a seguir:

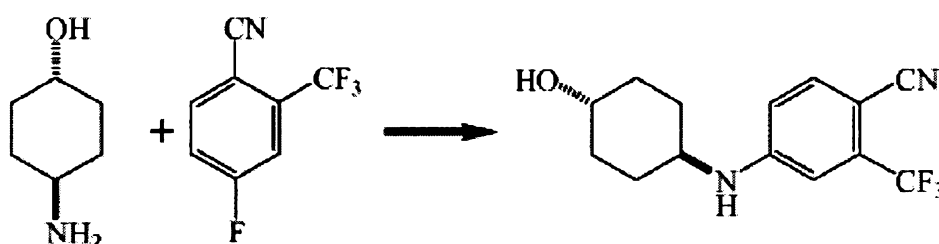


Aqui, X^2 , Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , e Z^5 são como definido acima para os compostos desta invenção. Outro esquema genérico ilustrativo é como a seguir:



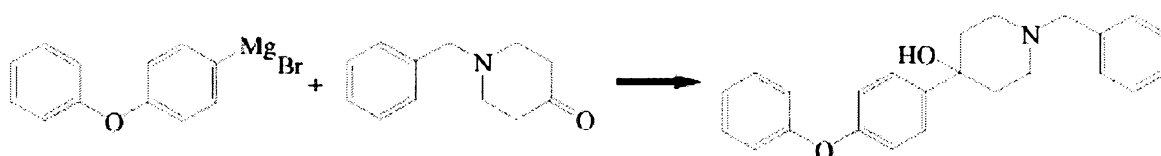
A determinação da adequabilidade do método (e quaisquer adaptações de rotina necessárias) para a preparação de um intermediário particular encontra-se geralmente dentro da capacidade daqueles com prática na arte após a leitura desta patente.

5 Exemplo 6. Preparação do intermediário 4-(trans-4-hidróxi-cicloexilamino)-2-trifluorometil-benzonitrilo.



Carbonato de potássio (304 mg, 2,2 mmol) foi dissolvido em uma quantidade mínima de água. Em seguida, adicionou-se 4-fluoro-2-trifluorometilbenzonitrilo (378 mg, 2,0 mmol) e trans-4-aminocicloexanol (460 mg, 4,0 mmol) dissolvido em acetonitrilo (10 ml). A mistura resultante foi então aquecida a 80°C durante 3 dias. Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura foi concentrada em vácuo, recolhida em acetato de etila (15 ml), lavada com cloreto de amônio aquoso saturado (2x10 ml), e lavada com água (10 ml). A fase orgânica foi recolhida e secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada em vácuo. O produto desejado foi isolado como um sólido incolor (456 mg, 80 % de rendimento).

15 Exemplo 7. Preparação do intermediário 1-benzil-4-(4-fenóxi-fenil)-piperidin-4-ol.



Uma solução 0,5 M de brometo de 4-fenóxi-fenilmagnésio em

tetraidrofurano (30 ml, 15 mmol) foi introduzido em um frasco secado a chama colocado em uma atmosfera de argônio. Adicionou-se então por gotejamento uma solução de 1-benzil-4-piperidona (2,84 g, 15 mmol) em tetraidrofurano seco (12 ml), enquanto que a temperatura era mantida a menos

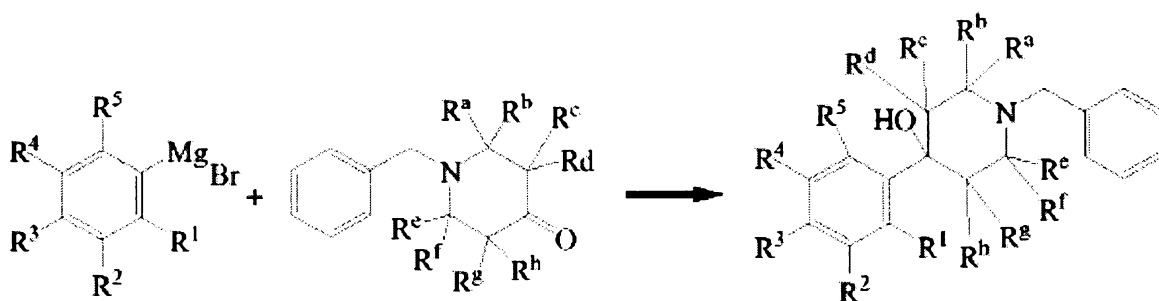
5 de 20°C com um banho de gelo. Após o completamento da adição, a mistura foi deixada atingir a temperatura ambiente e agitada adicionalmente durante 2 h. Adicionou-se então gelo à mistura, e adicionou-se HCl 1 N até que o precipitado resultante se dissolvesse completamente. A reação foi então

10 diluída com éter de dietila (100 ml) e lavada com água (50 ml). A camada aquosa foi extraída com éter de dietila (2x50 ml), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas sequencialmente com hidrogeniocarbonato de sódio aquoso saturado (2x50 ml) e água (50 ml), secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas, e concentradas em vácuo. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (diclorometano e então éter

15 de dietila). O produto desejado foi então isolado como um sólido incolor (1,74 g, 33 % de rendimento).

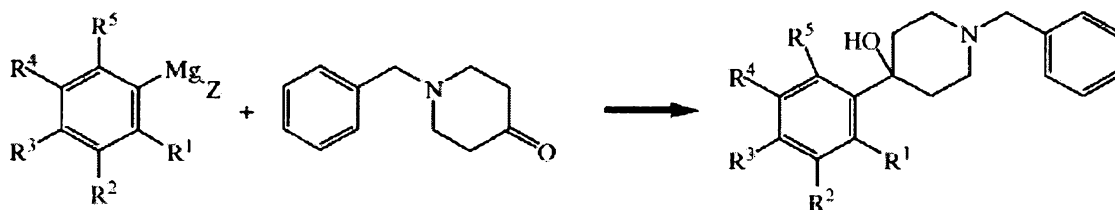
Em muitos casos, o método do Exemplo 7 pode ser preparado para preparar outros compostos que são úteis como intermediários para a preparação dos compostos e sais desta invenção. Um esquema ilustrativo

20 genérico é como a seguir:



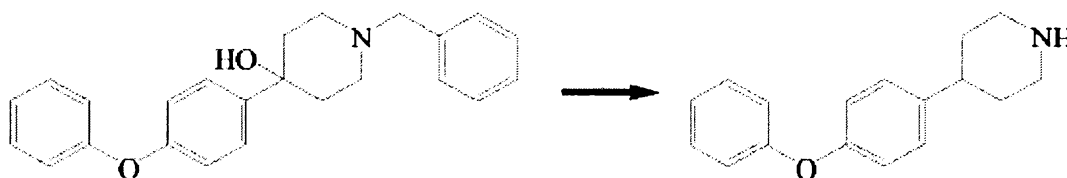
Aqui, R¹, R², R³, R⁴, e R⁵ são como definido acima para os compostos desta invenção. e R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, e R^h, cada um, são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, hidróxi, alquila, e alcóxi, sendo que pelo menos um dos mesmos é

hidrogênio. Outro esquema genérico ilustrativo é como a seguir:



Aqui, Z pode ser, por exemplo, halogênio, como bromo. A determinação da adequabilidade do método (e quaisquer adaptações de rotina necessárias) para a preparação de um intermediário particular encontra-se geralmente dentro da capacidade daqueles com prática na arte após a leitura desta patente.

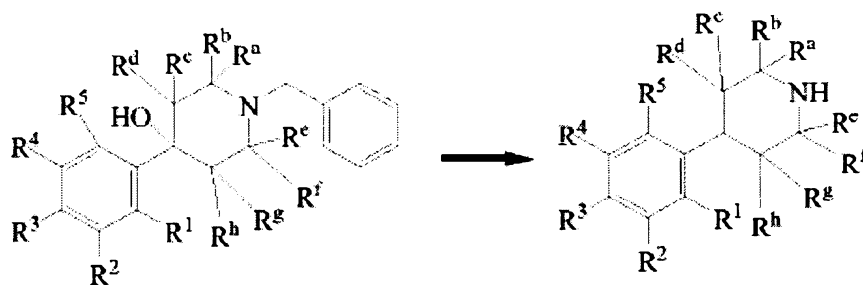
Exemplo 8. Preparação do intermediário 4-(4-fenóxi-fenil)-piperidina.



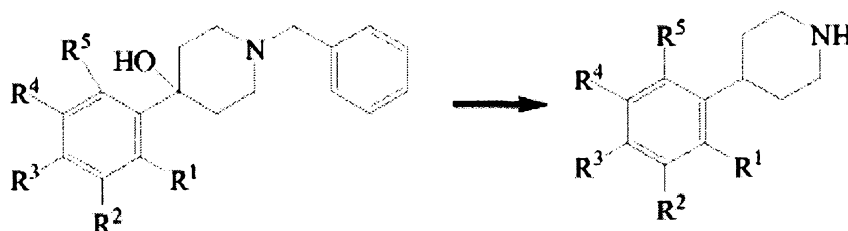
1-Benzil-4-(4-fenóxi-fenil)-piperidin-4-ol (3,47 g, 9,6 mmol, preparado de acordo com o Exemplo 7) foi combinado com ácido trifluoroacético (6 ml). A mistura resultante foi irradiada a 130°C em um forno de microondas de mono-modo durante 15 min. A mistura foi então concentrada em vácuo, e o resíduo obtido foi triturado com éter de dietila (20 ml). Após o solvente ter sido removido em vácuo, o produto isolado (6,6 g) foi dissolvido em metanol (350 ml). A esta mistura adicionou-se 10 % de Pd/C (800 mg). A suspensão resultante foi reagida sob pressão de H₂ (4 bar) durante 5 h a 75°C. Após remoção do catalisador por meio de filtração, o filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo obtido foi triturado com éter de dietila (50 ml), e o precipitado foi filtrado e secado em vácuo. O produto desejado foi obtido como um sólido amarelo claro (3,26 g, 92 % de rendimento).

Em muitos casos, o método do Exemplo 8 pode ser preparado para preparar outros compostos que são úteis como intermediários para a

preparação dos compostos e sais desta invenção. Um esquema ilustrativo genérico é como a seguir:

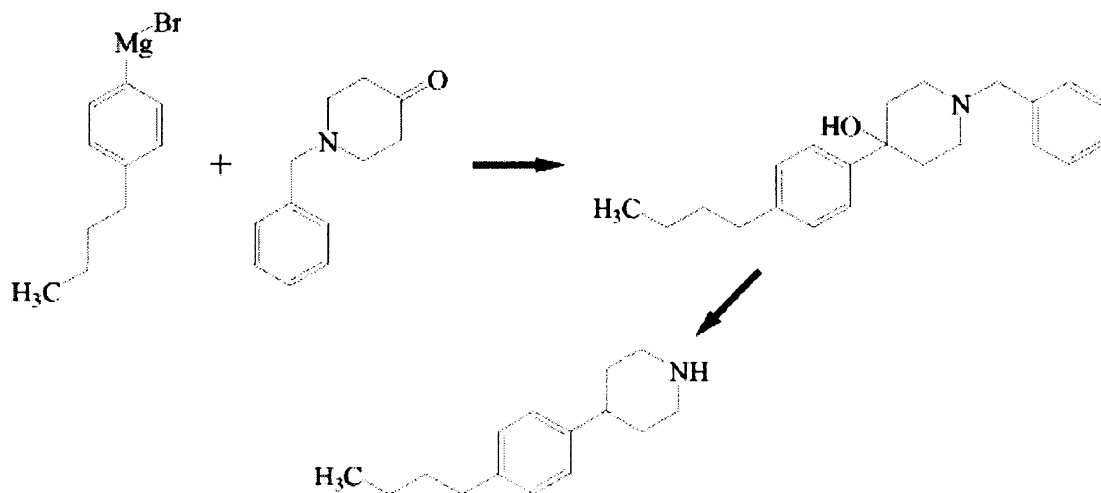


Aqui, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 são como definido acima para os compostos desta invenção. e R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , e R^h são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, hidróxi, alquila, e alcóxi. Um esquema ilustrativo genérico é como a seguir:



A determinação da adequabilidade do método (e quaisquer adaptações de rotina necessárias) para a preparação de um intermediário particular encontra-se geralmente dentro da capacidade daqueles com prática na arte após a leitura desta patente.

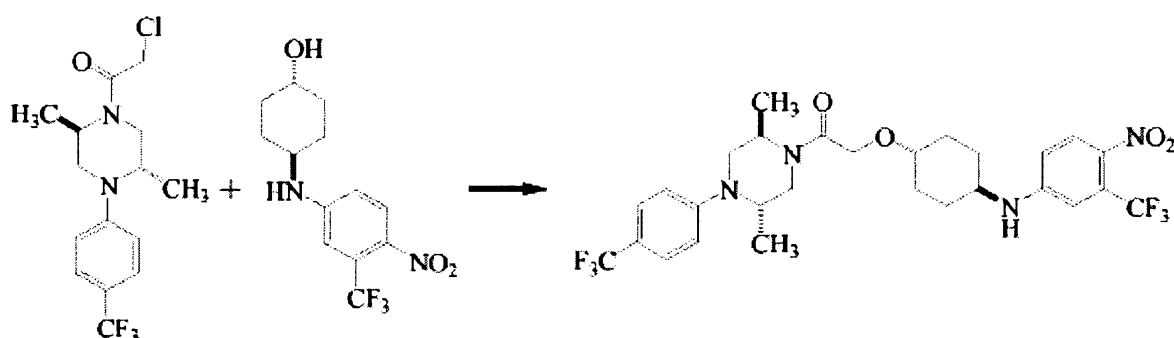
Exemplo 9. Preparação do intermediário 4-(4-butil-fenil)-piperidina.



4-(4-Butil-fenil)-piperidina foi preparada usando-se um

procedimento em duas etapas. Na primeira etapa, 1-benzil-4-(4-butil-fenil)-piperidin-4-ol foi preparado a partir de brometo de (4-butil-fenil)magnésio e 1-benzil-4-piperidona usando-se o procedimento ilustrado no Exemplo 7, e na segunda etapa, o 1-benzil-4-(4-butil-fenil)-piperidin-4-ol foi convertido a 4-(4-butil-fenil)-piperidina usando-se o procedimento ilustrado no Exemplo 8. Isto deu um rendimento quantitativo do produto como um óleo amarelo.

Exemplo 10. Preparação do intermediário 1-[trans-2,5-dimetil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-2-[trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexilóxi]-etanona.



10 Trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexanol (118 mg, 0,39 mmol, preparado de acordo com o Exemplo 5) foi colocado sob uma atmosfera inerte, dissolvido em dimetilformamida seca (2 ml). Adicionou-se então lentamente uma solução molar de bis(trimetilsilil)-amida de lítio (774 μ l, 0,77 mmol) à mistura resultante. A mistura foi então agitada durante 15 min à temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se uma solução de 2-cloro-1-[trans-2,5-dimetil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-etanona (130 mg, 0,39 mmol, preparada de acordo com o Exemplo 3) em tetraidrofurano (1 ml). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente até a conversão cessar. Em seguida, a mistura foi diluída com éter de dietila (10 ml). A mistura foi então lavada com água (5 ml), e então hidrogeniocarbonato de sódio aquoso saturado (5 ml). A fase orgânica foi recolhida, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada em vácuo. O produto bruto isolada foi purificado por meio de HPLC preparativa. Após a liofilização das frações de interesse, o produto desejado foi isolado como um

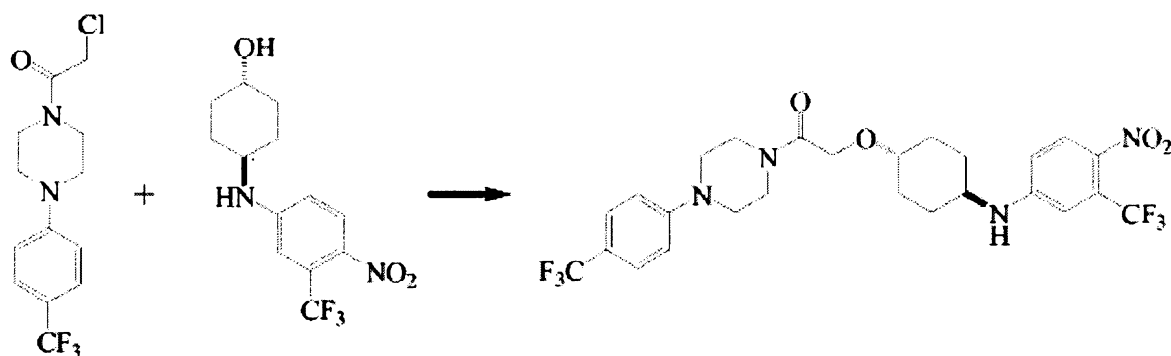
15

20

sólido amarelo (24 mg, 10 % de rendimento). A estrutura foi confirmada usando-se o Protocolo H-A. Massa calculada = 603; massa observada = 603; tempo de retenção de HPLC = 4,69 min.

Exemplo 11. Preparação do intermediário 2-[trans-4-(4-nitro-

5 3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexilóxi]-1-[4-(4-trifluorometil-fenil)-
piperazin-1-il]-etanona.

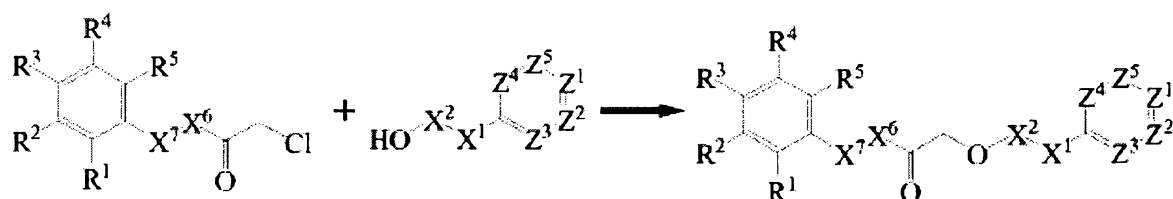


2-Cloro-1-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-etanona

(26 mg, 0,09 mmol, preparada de acordo com o Exemplo 4), trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexanol (26 mg, 0,09 mmol, preparar de
10 acordo com o Exemplo 5), e hidreto de sódio (10 mg, 60 % em óleo, 0,26 mmol) foram colocados em uma atmosfera inerte. Adicionou-se tetraidrofurano (1 ml) sob agitação. Em seguida, adicionou-se dimetilformamida (300 µl) sob agitação. A mistura resultante foi agitada durante 40 min à temperatura ambiente e então diluída com dicloro metano (5
15 ml). A mistura foi lavada com água (5 ml) e então lavada com hidrogeniocarbonato de sódio aquoso saturado (5 ml). A fase orgânica foi recolhida, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada em vácuo. O produto bruto foi purificado por meio de HPLC preparativa. Após a liofilização das frações de interesse, o produto desejado foi isolado como um
20 sólido amarelo (21 mg, 43 % de rendimento). A estrutura foi confirmada usando-se o Protocolo H-A. Massa calculada = 575; massa observada = 575; tempo de retenção de HPLC = 4,51 min.

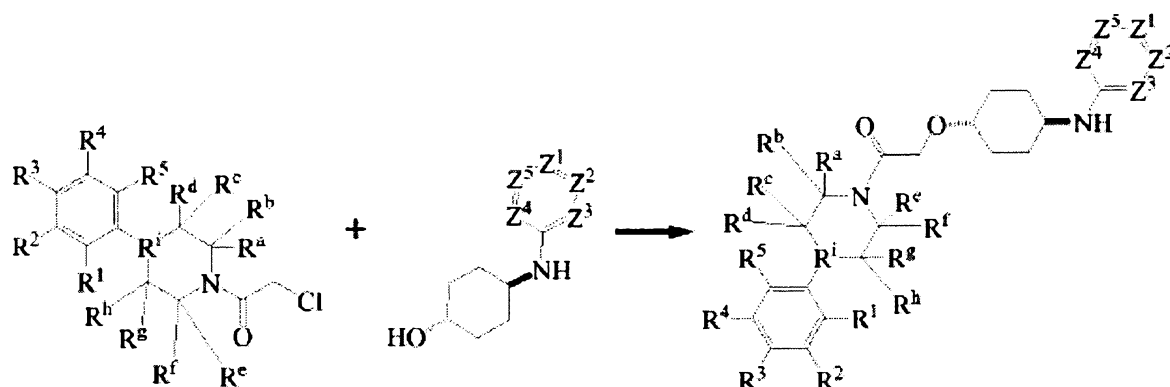
Em muitos casos, os métodos dos Exemplos 10 e 11 podem ser

preparados para preparar outros compostos (e seus sais) desta invenção. Um esquema ilustrativo genérico é como a seguir:

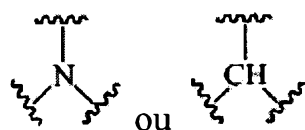


Aqui, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, X^1, X^2, X^6, X^7, Z^1, Z^2, Z^3, Z^4$, e Z^5 são como definido acima para os compostos desta invenção. Outro esquema

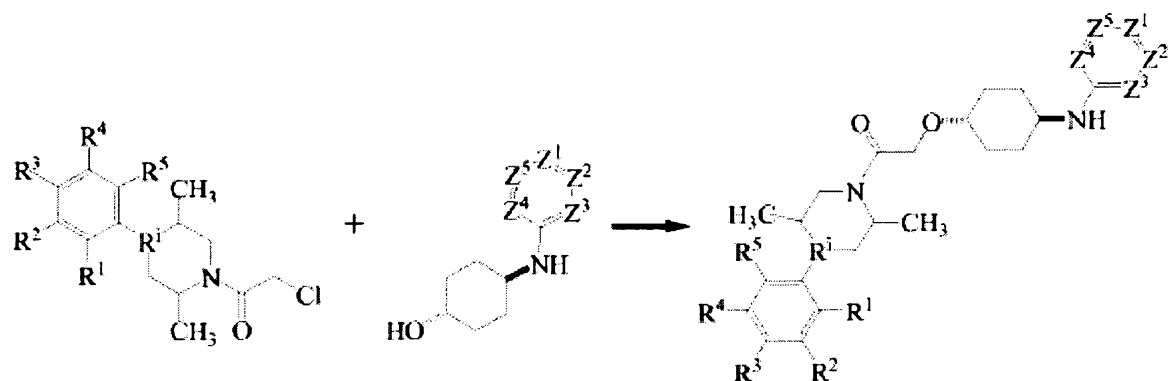
5 genérico ilustrativo é como a seguir:



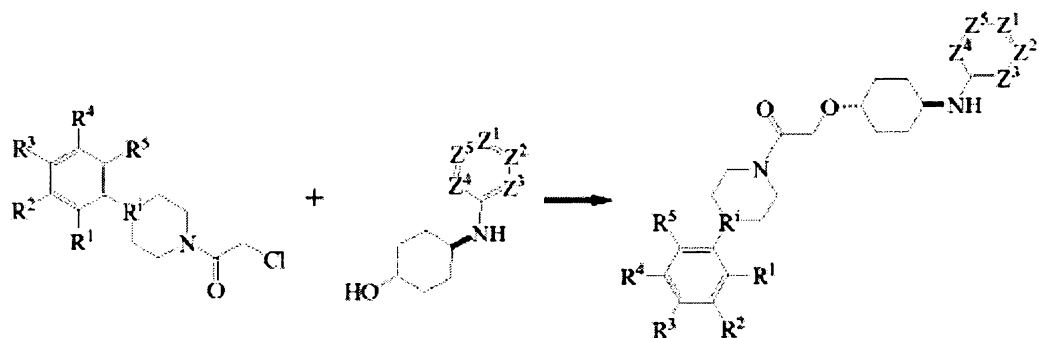
Aqui, $R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g$, e R^h são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, hidróxi, alquila, e alcóxi. e R^i é,



10 opcionalmente substituído por halogênio, hidróxi, alquila, e alcóxi. Outro esquema genérico ilustrativo é como a seguir:

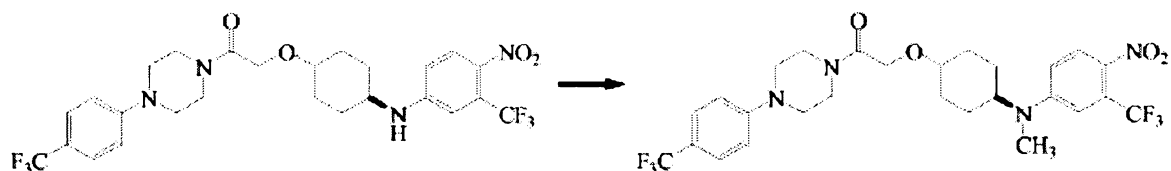


Outro esquema genérico ilustrativo adicional é como a seguir:



A determinação da adequabilidade dos métodos (e quaisquer adaptações de rotina necessárias) para a preparação de um composto particular (ou sal do mesmo) encontra-se geralmente dentro da capacidade daqueles com prática na arte após a leitura desta patente.

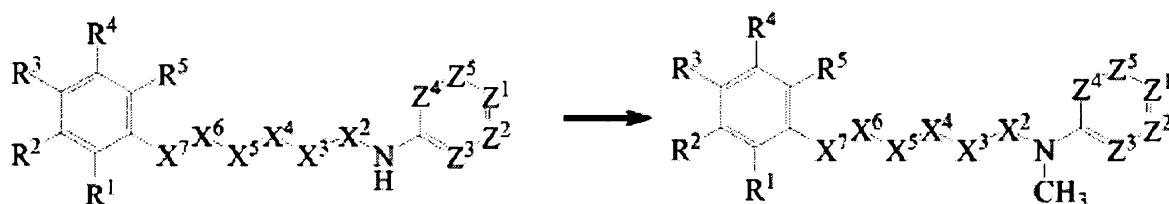
5 Exemplo 12. Preparação do intermediário 2-{trans-4-[metil(4-nitro-3-trifluorometil-fenil)-amino]-cicloexilóxi}-1-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-etanona.



2-[Trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexilóxi]-1-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-etanona (172 mg, 0,30 mmol, preparada de acordo com o Exemplo 11) e hidreto de sódio (12 mg, 0,30 mmol) foram colocados em uma atmosfera inerte. Adicionou-se então tetraidrofurano seco (3 ml). Após cessar a evolução de gás, adicionou-se iodeto de metila (20 µl, 0,31 mmol) com agitação à solução de cor laranja escura. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente. Após uma hora, monitoramento com HPLC-MS da reação mostrou cerca de 75 % de conversão ao produto desejado. Adicionou-se mais iodeto de metila (5 µl, 0,08 mmol), e a mistura foi agitada durante mais 30 min. HPLC-MS mostrou 85 % de conversão. A mistura foi extinta com cloreto de amônio aquoso saturado (10 ml) e extraída com acetato de etila (25 ml). A camada orgânica foi separada, lavada com água (10 ml), secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada em vácuo. Um óleo amarelo foi isolado. O óleo foi

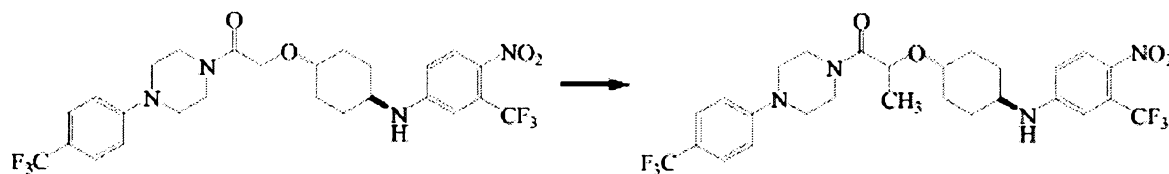
purificado por meio de HPLC preparativa. Após a liofilização das frações de interesse, o produto desejado foi isolado como um sólido amarelo (106 mg, 59 % de rendimento). A estrutura foi confirmada usando-se o Protocolo I-A. Massa calculada = 589; massa observada = 589; tempo de retenção de HPLC = 4,69 min.

Em muitos casos, o método do Exemplo 12 pode ser preparado para preparar outros compostos (e seus sais) desta invenção. Um esquema ilustrativo genérico é como a seguir:



Aqui, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, X², X³, X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, Z¹, Z², Z³, Z⁴, e Z⁵ são como definido acima para os compostos desta invenção. A determinação da adequabilidade do método (e quaisquer adaptações de rotina necessárias) para a preparação de um composto particular (ou sal do mesmo) encontra-se geralmente dentro da capacidade daqueles com prática na arte após a leitura desta patente.

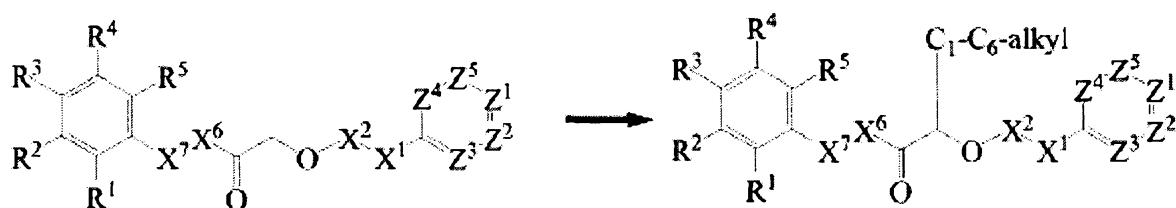
Exemplo 13. Preparação do intermediário 2-[trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexilóxi]-1-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-propan-1-ona.



A uma solução de diisopropilamina (0,28 ml, 2,0 mmol) em tetraidrofurano seco (3 ml) a 5°C adicionou-se n-butil lítio (solução 2,5 M em hexanos, 1 ml, 2,5 mmol). A mistura resultante foi deixada agitando durante 30 min. Enquanto isso, 2-[trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexilóxi]-1-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-etanona (287 mg, 0,5 mmol, preparado de acordo com o Exemplo 11) foi dissolvida em

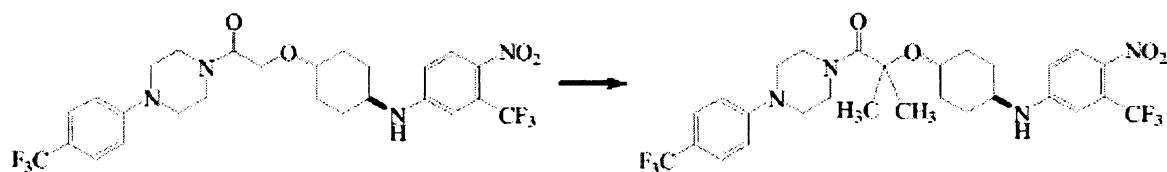
tetraidrofurano seco (2 ml). A solução foi então resfriada a -35°C . À solução resfriada adicionou-se uma fração da solução de diisopropilamida de lítio recentemente preparada (1,8 ml). Continuou-se agitando durante mais 30 min. Adicionou-se então iodeto de metila ($37\ \mu\text{l}$, 0,6 mmol), e a mistura foi deixada atingir -10°C ao longo de 1 h. Adicionou-se então solução saturada de cloreto de amônio (3 ml), e a mistura foi aquecida à temperatura ambiente e acidificada a um pH de 3 com HCl 1 N. A solução aquosa foi então extraída com acetato de etila ($2 \times 15\ \text{ml}$), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura ($2 \times 5\ \text{ml}$), secadas sobre sulfato de magnésio, e concentradas. Purificação por meio de cromatografia de coluna (Etila acetato/cicloexanos, 4:1) deu o produto desejado como um sólido laranja (152 mg, 52 % de rendimento). A estrutura foi confirmada usando-se o Protocolo I-B. Massa calculada = 589; massa observada = 589; tempo de retenção de HPLC = 5,82 min.

Em muitos casos, o método do Exemplo 13 pode ser preparado para preparar outros compostos (e seus sais) desta invenção. Um esquema ilustrativo genérico é como a seguir:



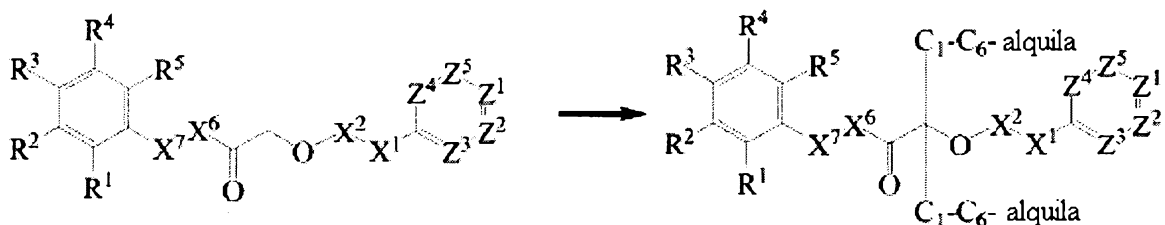
Aqui, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X^1 , X^2 , X^6 , X^7 , Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , e Z^5 são como definido acima para os compostos desta invenção. A determinação da adequabilidade do método (e quaisquer adaptações de rotina necessárias) para a preparação de um composto particular (ou sal do mesmo) encontra-se geralmente dentro da capacidade daqueles com prática na arte após a leitura desta patente.

Exemplo 14. Preparação do intermediário 2-metil-2-[trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexilóxi]-1-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-propan-1-ona.



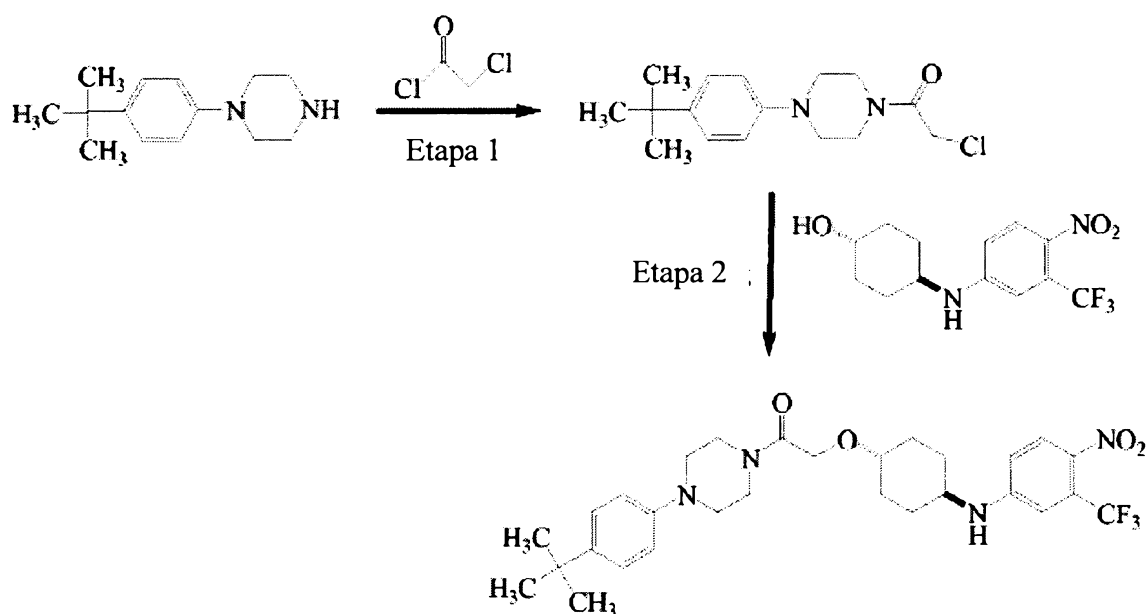
A uma solução de diisopropilamina (1,12 ml, 8,0 mmol) em tetraidrofurano seco (12 ml) a 5°C adicionou-se n-butil lítio (solução 2,5 M em hexanos, 3,2 ml, 8,0 mmol). A mistura resultante foi deixada agitando durante 30 min. Enquanto isso, 2-[trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-
 5 fenilamino)-cicloexilóxi]-1-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-etanona (574 mg, 1,0 mmol, preparada de acordo com o Exemplo 11) foi dissolvida em tetraidrofurano seco (16 ml), e a solução foi resfriada a -35°C. A esta solução adicionou-se uma fração da solução de diisopropilamida de lítio recentemente preparada (4,5 ml). Continuou-se agitando durante mais 30 min.
 10 Em seguida, adicionou-se iodeto de metila (75 µl, 1,2 mmol), e a mistura foi deixada atingir -10°C ou 1 h. A mistura foi então re-esfriada a -35°C, e adicionou-se outra fração da solução de diisopropilamida de lítio (4,5 ml). Após agitar durante mais 30 min, adicionou-se iodeto de metila (75 µl, 1,2 mmol), e a mistura foi deixada atingir -10°C ao longo de 1 h. Em seguida, a
 15 mistura foi acidificada a um pH de 3 com o auxílio de HCl 1 N. A mistura foi então diluída com água (4 ml). A solução aquosa foi extraída com acetato de etila (2x20 ml), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2x5 ml), secadas sobre sulfato de magnésio, e concentradas. Purificação por meio de cromatografia de coluna (etila acetato/cicloexanos,
 20 1:1, 21:1, e, finalmente, 3:1) deu o produto desejado como um sólido amarelo (376 mg, 62 % de rendimento). A estrutura foi confirmada usando-se o Protocolo I-B. Massa calculada = 603; massa observada = 603; tempo de retenção de HPLC = 5,94 min.

Em muitos casos, o método do Exemplo 14 pode ser preparado
 25 para preparar outros compostos (e seus sais) desta invenção. Um esquema ilustrativo genérico é como a seguir:



Aqui, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, X¹, X², X⁶, X⁷, Z¹, Z², Z³, Z⁴, e Z⁵ são como definido acima para os compostos desta invenção. A determinação da adequabilidade do método (e quaisquer adaptações de rotina necessárias) para a preparação de um composto particular (ou sal do mesmo) encontra-se
5 geralmente dentro da capacidade daqueles com prática na arte após a leitura desta patente.

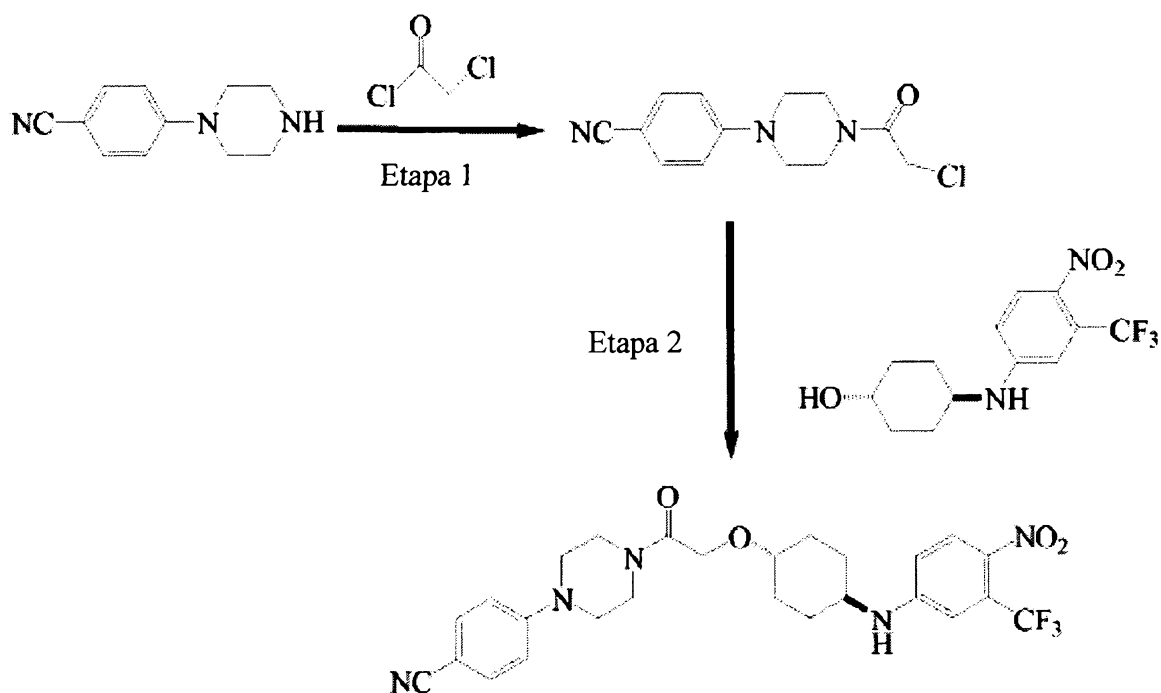
Exemplo 15. Preparação do intermediário 1-[4-(4-t-butil-fenil)-piperazin-1-il]-2-[trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexilóxi]-etanona.



10 1-[4-(4-t-butil-fenil)-piperazin-1-il]-2-[trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexilóxi]-etanona foi preparada usando-se uma síntese em duas etapas. Na primeira etapa, 1-cloroacetil-4-(4-t-butil-fenil)-piperazina foi preparada com um rendimento de 92 % a partir de cloreto de 1-(4-t-butil-fenil)-piperazina e cloroacetila usando-se o procedimento ilustrado
15 no Exemplo 4. Na segunda etapa, a 1-[4-(4-t-butil-fenil)-piperazin-1-il]-2-[trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexilóxi]-etanona foi

preparada a partir do trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexanol (preparado de acordo com o Exemplo 5) usando-se o procedimento ilustrado no Exemplo 11. Isto deu o produto como um sólido amarelo (32 % de rendimento). A estrutura foi confirmada usando-se o Protocolo H-A. Massa calculada = 563; massa observada = 563; tempo de retenção de HPLC 4,79 min.

Exemplo 16. Preparação do intermediário 4-(4-{2-[trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexilóxi]-acetil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo.

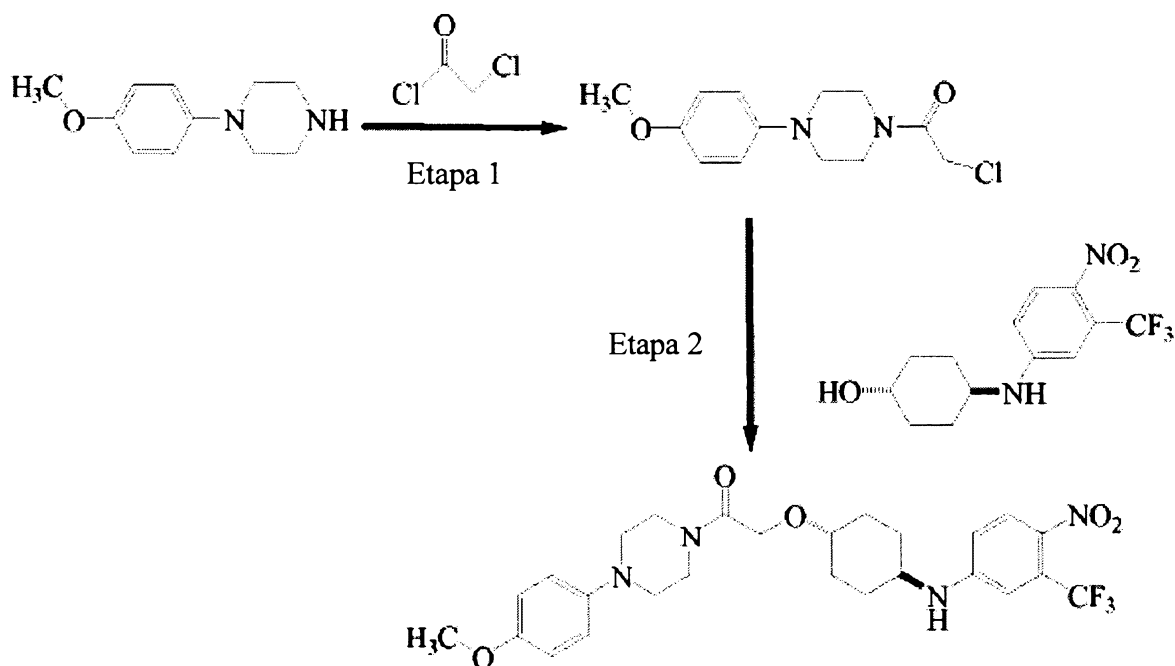


10 4-(4-{2-[Trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexilóxi]-acetil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo foi preparado usando-se uma síntese em duas etapas. Na primeira etapa, 1-cloroacetil-4-(4-benzonitrilo)-piperazina (também conhecida como 4-[4-(2-cloroacetil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo) foi preparada a partir de 4-(piperazin-1-il)-benzonitrilo e cloreto de cloroacetila usando-se o procedimento ilustrado no Exemplo 4. Na

15 segunda etapa, o 4-(4-{2-[trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexilóxi]-acetil]-piperazin-1-il)-benzonitrilo foi preparado a partir de 1-cloroacetil-4-(4-benzonitrilo)-piperazina e trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-

fenilamino)-cicloexanol (preparado de acordo com o Exemplo 5) usando-se o procedimento ilustrado no Exemplo 11. Isto deu o produto como um sólido amarelo (39 % de rendimento). A estrutura foi confirmada usando-se o Protocolo H-A. Massa calculada = 532; massa observada = 532; tempo de retenção de HPLC = 4,14 min.

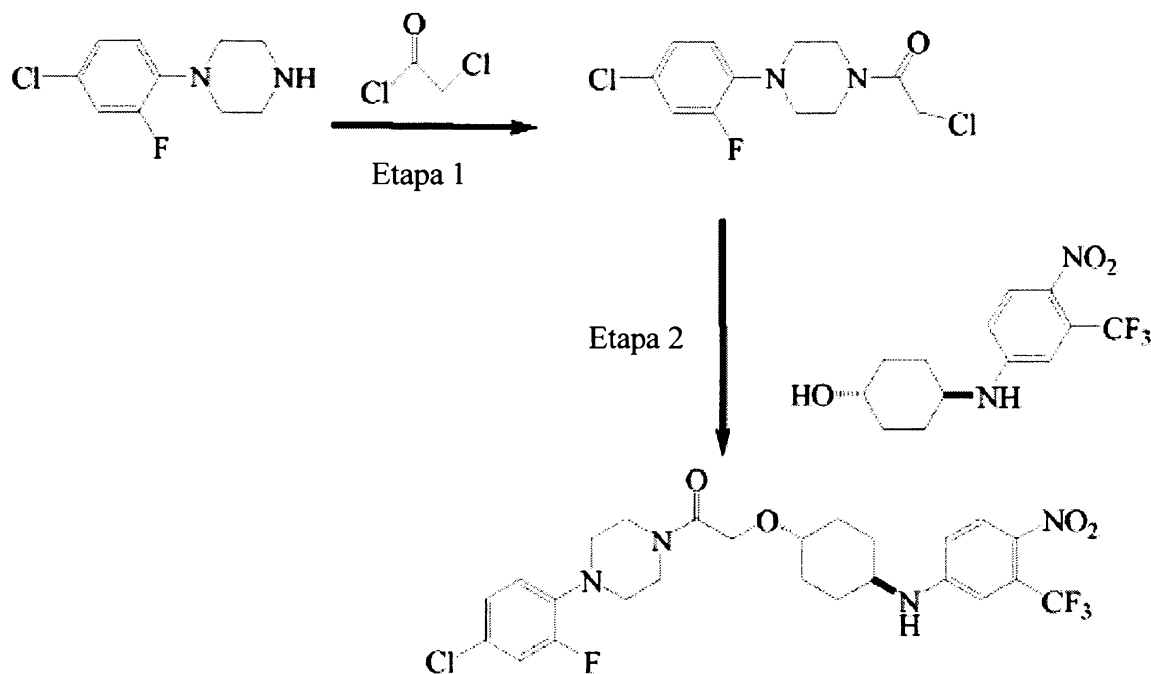
Exemplo 17. Preparação do intermediário 1-[4-(4-metóxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-[trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexilóxi]-etanona.



1-[4-(4-Metóxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-[trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexilóxi]-etanona foi preparada usando-se uma síntese em duas etapas. Na primeira etapa, 1-cloroacetil-4-(4-metóxi-fenil)-piperazina (também conhecido como 2-cloro-1-[4-(4-metóxi-fenil)-piperazin-1-il]-etanona) foi preparada com um rendimento de 78 % a partir de 1-(4-metóxi-fenil)-piperazina e cloreto de cloroacetila usando-se o procedimento ilustrado no Exemplo 4. Na segunda etapa, a 1-[4-(4-metóxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-[trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexilóxi]-etanona foi preparada a partir de 1-cloroacetil-4-(4-metóxi-fenil)-piperazina e trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexanol (preparado de acordo com o Exemplo 5) usando-se o procedimento ilustrado no Exemplo 11. Isto deu o

produto como um sólido amarelo (24 % de rendimento). A estrutura foi confirmada usando-se o Protocolo II-A. Massa calculada = 537; massa observada = 537; tempo de retenção de HPLC = 4,05 min.

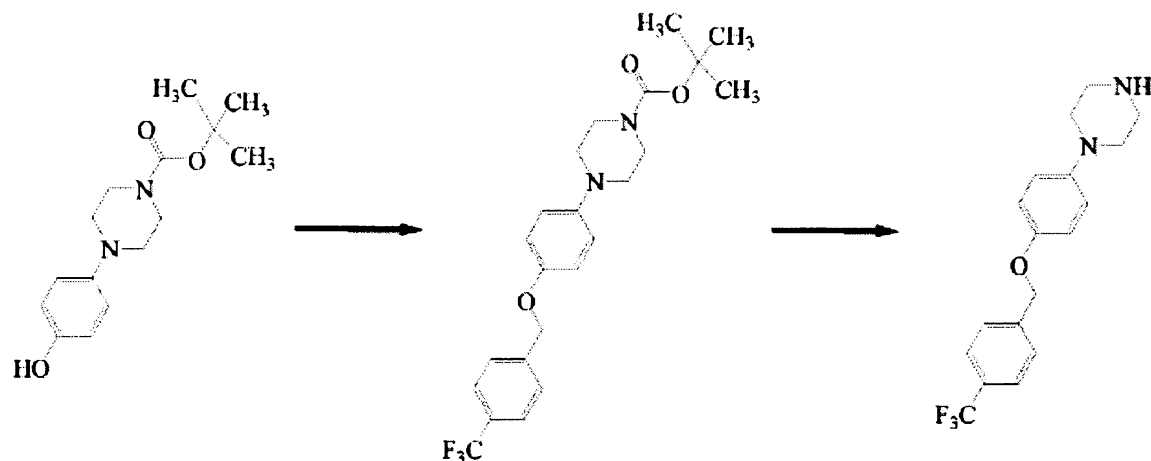
Exemplo 18. Preparação do intermediário 1-[4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-2-[trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexilóxi]-etanona.



1-[4-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-2-[trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexilóxi]-etanona foi preparada usando-se uma síntese em duas etapas. Na primeira etapa, 1-cloroacetil-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-piperazina (também conhecida como 2-cloro-1-[4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona) foi preparada a partir de 1-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-piperazina e cloreto de cloroacetila usando-se o procedimento ilustrado no Exemplo 4. Na segunda etapa, a 1-[4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-2-[trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexilóxi]-etanona foi preparada a partir do 1-cloroacetil-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-piperazina e trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexanol (preparado de acordo com o Exemplo 5) usando-se o procedimento ilustrado no Exemplo 11. Isto deu o produto como um sólido amarelo (13 % de

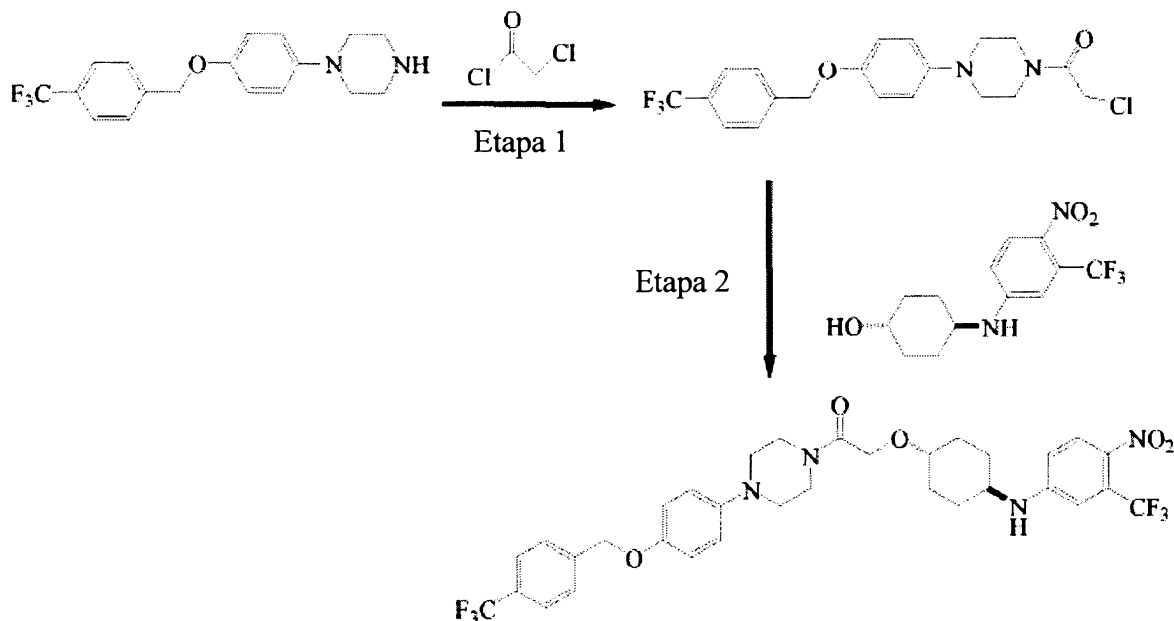
rendimento). A estrutura foi confirmada usando-se o Protocolo H-A. Massa calculada = 559; massa observada = 559; tempo de retenção de HPLC = 4,57 min.

5 Exemplo 19. Preparação do intermediário 1-(4-(4-trifluorometil-benzilóxi)-fenil)-piperazina.



Uma solução de t-butil éster do ácido 4-(4-hidróxi-fenil)-piperazina-1-carboxílico (1,5 g, 5,4 mmol) em tetraidrofurano seco (5 ml) foi adicionada a uma suspensão de hidreto de sódio (431 mg, 60 % em óleo, 10,8 mmol) em tetraidrofurano seco (35 ml). Após 15 min, adicionou-se uma
 10 solução de 1-bromometil-4-trifluorometil-benzeno (1,9 g, 8,1 mmol) em tetraidrofurano (5 ml). A mistura foi agitada durante 16 h à temperatura ambiente, filtrada, e concentrada em vácuo. O resíduo resultante foi diluído em acetato de etila (40 ml), e a camada orgânica foi lavada com água (3x20 ml), secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada em vácuo. O
 15 resíduo resultante foi dissolvido em uma mistura a 1 :1 de diclorometano e ácido trifluoroacético (30 ml). A mistura foi então agitada durante 30 min. Em seguida, a mistura foi concentrada em vácuo, recolhida em diclorometano (30 ml), e evaporada à secura. O resíduo resultante foi diluído em éter de dietila (5 ml) e então combinado com uma solução molar de HCl em éter de dietila
 20 (10 ml, 1M). Formou-se um precipitado, que foi filtrado, lavado com éter de dietila (10 ml), e secado em vácuo. O produto desejado foi isolado como um sal de cloridrato com traços de solvente.

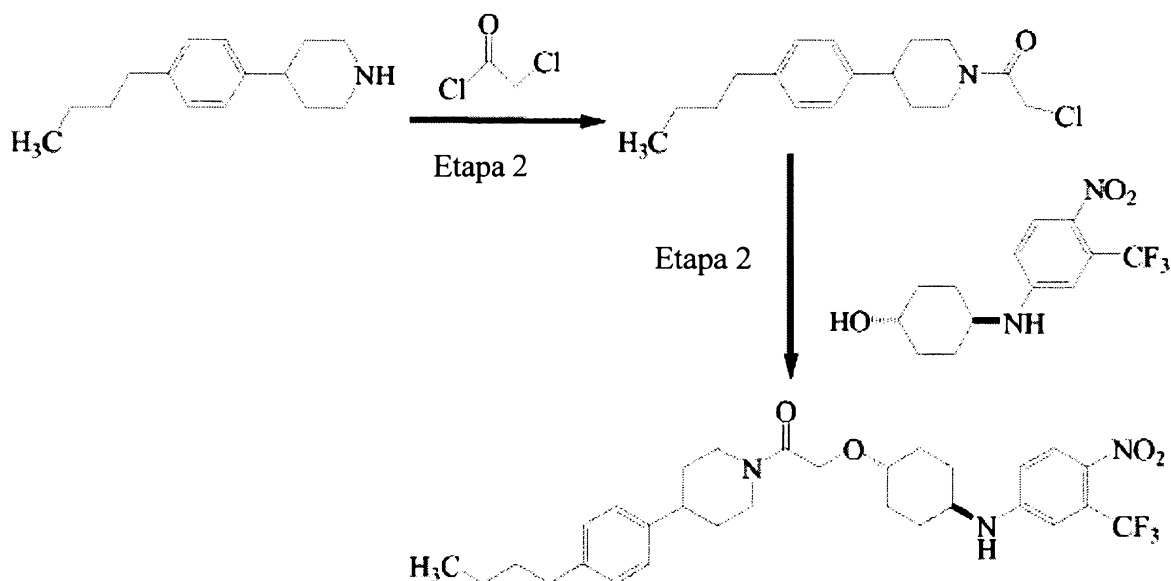
Exemplo 20. Preparação do intermediário 2-[trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexilóxi]-1-{4-[4-(4-trifluorometil-benzilóxi)-phenil]-piperazin-1-il}-etanona.



- 2-[Trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexilóxi]-
 1-{4-[4-(4-trifluorometil-benzilóxi)-phenil]-piperazin-1-il}-etanona foi
 preparada usando-se uma síntese em duas etapas. Na primeira etapa, 1-
 cloroacetil-4-[4-(4-trifluorometil-benzilóxi)-phenil]-piperazina (também
 conhecida como 2-cloro-1-{4-[4-(4-trifluorometil-benzilóxi)-phenil]-
 piperazin-1-il}-etanona) foi preparada com um rendimento de 46 % a partir de
 1-[4-(4-trifluorometil-benzilóxi)-fenil]-piperazina (preparada de acordo com o
 Exemplo 19) e cloreto de cloroacetila usando-se o procedimento ilustrado no
 Exemplo 4. Na segunda etapa, a 2-[trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-
 fenilamino)-cicloexilóxi]-1-{4-[4-(4-trifluorometil-benzilóxi)-phenil]-
 piperazin-1-il}-etanona foi preparada a partir de 1-cloroacetil-4-[4-(4-
 trifluorometil-benzilóxi)-phenil]-piperazina e trans-4-(4-nitro-3-
 trifluorometil-fenilamino)-cicloexanol (preparado de acordo com o Exemplo
 5) usando-se o procedimento ilustrado no Exemplo 11. Isto deu o produto
 como um sólido amarelo (10 % de rendimento). A estrutura foi confirmada
 usando-se o Protocolo H-A. Massa calculada = 681; massa observada = 681;

tempo de retenção de HPLC = 4,75 min.

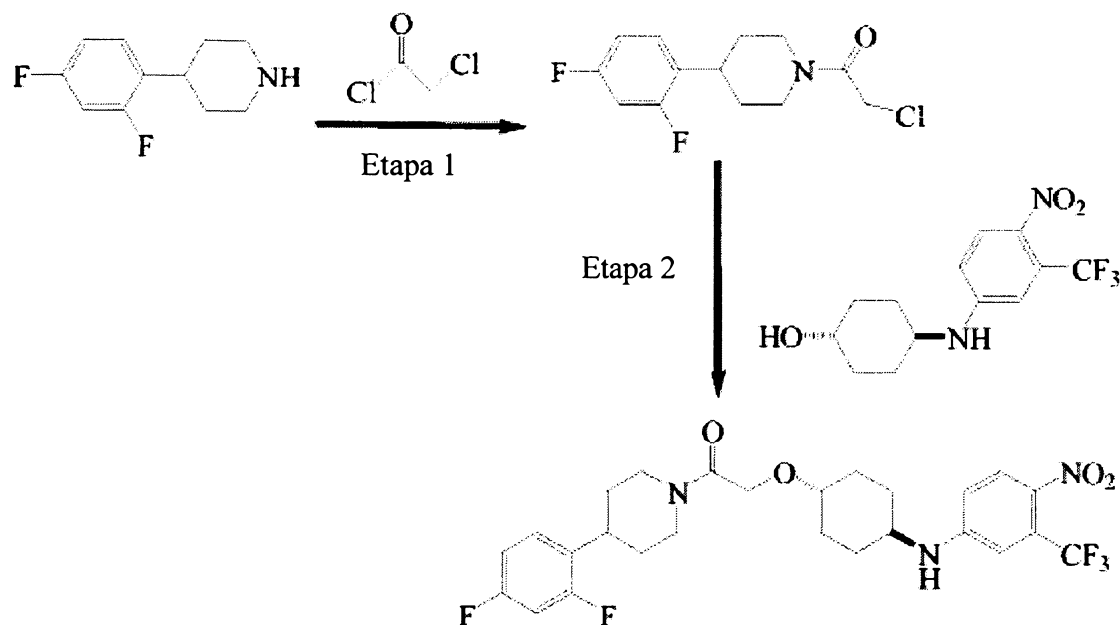
Exemplo 21. Preparação do intermediário 1-[4-(4-butil-fenil)-piperidin-1-il]-2-[trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexilóxi]-etanona.



5 1-[4-(4-Butil-fenil)-piperidin-1-il]-2-[trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexilóxi]-etanona foi preparada usando-se uma síntese em duas etapas. Na primeira etapa, 1-cloroacetil-4-(4-butil-fenil)-piperidina (também conhecida como 1-[4-(4-butil-fenil)-piperidin-1-il]-2-cloroetanona) foi preparada com um rendimento de 72 % a partir de 4-(4-butil-fenil)-piperidina (preparada de acordo com o Exemplo 9) e cloreto de cloroacetila usando-se o procedimento ilustrado no Exemplo 4. Na segunda etapa, a 1-[4-(4-butil-fenil)-piperidin-1-il]-2-[trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexilóxi]-etanona foi preparada a partir de 1-cloroacetil-4-(4-butil-fenil)-piperidina e trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexanol (preparado de acordo com o Exemplo 5) usando-se o procedimento ilustrado no Exemplo 11. Isto deu o produto como um sólido amarelo (36 % de rendimento). A estrutura foi confirmada usando-se o Protocolo H-A. Massa calculada = 548; massa observada = 548; tempo de retenção de HPLC = 4,92 min.

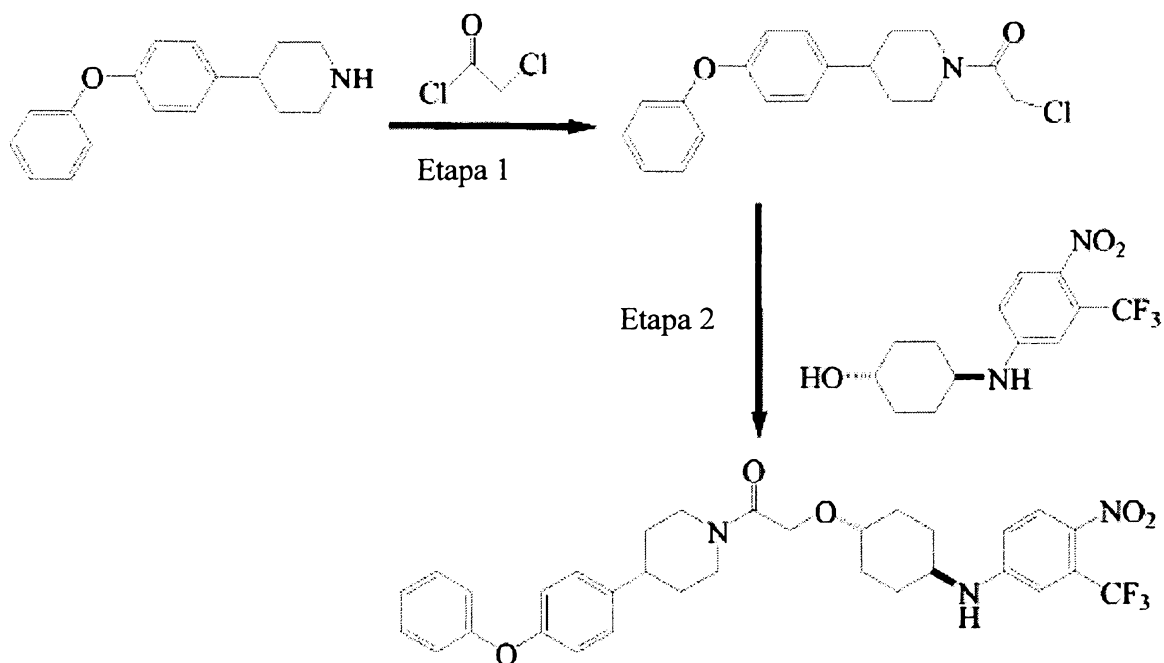
20 Exemplo 22. Preparação do intermediário 1-[4-(2,4-difluoro-

fenil)-piperidin-1-il]-2-[trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexilóxi]-etanona.



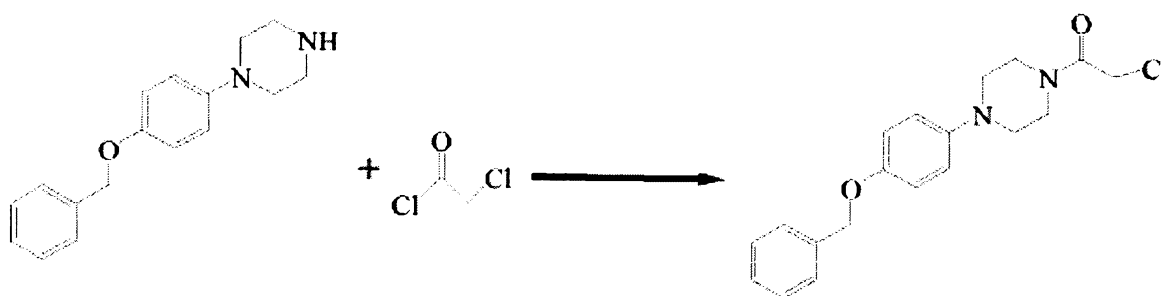
1-[4-(2,4-Difluoro-fenil)-piperidin-1-il]-2-[trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexilóxi]-etanona foi preparada usando-se uma síntese em duas etapas. Na primeira etapa, 1-cloroacetil-4-(2,4-difluoro-fenil)-piperidina (também conhecida como 2-cloro-1-[4-(2,4-difluoro-fenil)-piperidin-1-il]-etanona) foi preparada a partir de 4-(2,4-difluoro-fenil)-piperidina e cloreto de cloroacetila usando-se o procedimento ilustrado no Exemplo 4. Na segunda etapa, a 1-[4-(2,4-difluoro-fenil)-piperidin-1-il]-2-[trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexilóxi]-etanona foi preparada a partir de 1-cloroacetil-4-(2,4-difluoro-fenil)-piperidina e trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexanol (preparado de acordo com o Exemplo 5) usando-se o procedimento ilustrado no Exemplo 11. Isto deu o produto como um sólido amarelo (16 % de rendimento). A estrutura foi confirmada usando-se o Protocolo H-A. Massa calculada = 542; massa observada = 543; tempo de retenção de HPLC = 4,36 min.

Exemplo 23. Preparação do intermediário 2-[trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexilóxi]-1-[4-(4-fenóxi-fenil)-piperidin-1-il]-etanona.



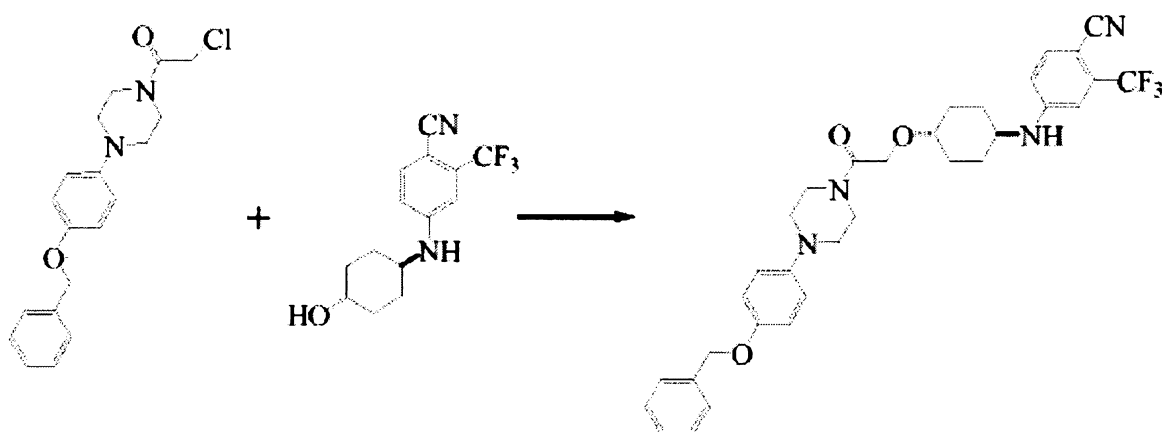
2-[Trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexilóxi]-1-[4-(4-fenóxi-fenil)-piperidin-1-il]-etanona foi preparada usando-se uma síntese em duas etapas. Na primeira etapa, 1-cloroacetil-4-(4-fenóxi-fenil)-piperidina (também conhecida como 2-cloro-1-[4-(4-fenóxi-fenil)-piperidin-1-il]-etanona) foi preparada com um rendimento de 74 % a partir de 4-(4-fenóxi-fenil)-piperidina (preparada de acordo com o Exemplo 8) e cloreto de cloroacetila usando-se o procedimento ilustrado no Exemplo 4. Na segunda etapa, a 2-[trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexilóxi]-1-[4-(4-fenóxi-fenil)-piperidin-1-il]-etanona foi preparada a partir do 1-cloroacetil-4-(4-fenóxi-fenil)-piperidina e trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexanol (preparado de acordo com o Exemplo 5) usando-se o procedimento ilustrado no Exemplo 11, Isto deu o produto como um sólido amarelo (14 % de rendimento). A estrutura foi confirmada usando-se o Protocolo I-A. Massa calculada = 598; massa observada = 598; tempo de retenção de HPLC = 4,81 min.

Exemplo 24. Preparação do intermediário 1-cloroacetil-4-(4-benzilóxi-fenil)-piperazina.



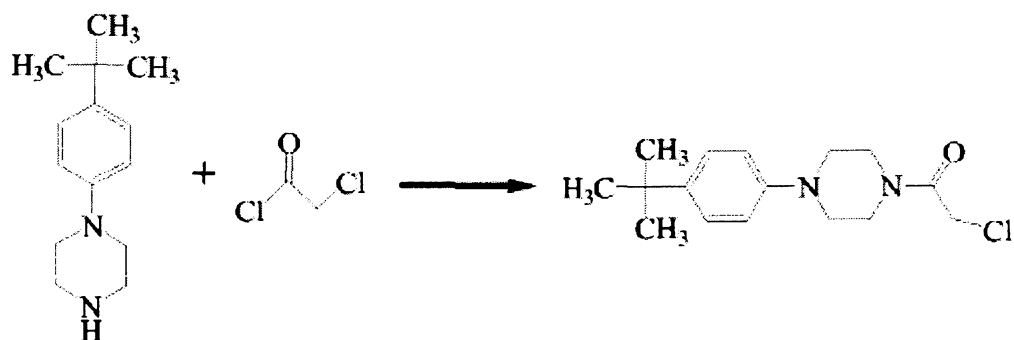
1-Cloroacetil-4-(4-benzilóxi-fenil)-piperazina bruta (também conhecida como 1-[4-(4-benzilóxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-cloroetanona) foi preparada a partir de 1-(4-benzilóxi-fenil)-piperazina e cloreto de cloroacetila usando-se o procedimento ilustrado no Exemplo 4.

5 Exemplo 25. Preparação 4-(trans-4-{2-[4-(4-benzilóxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxoetóxi}-cicloexilamino)-2-trifluorometil-benzonitrilo.



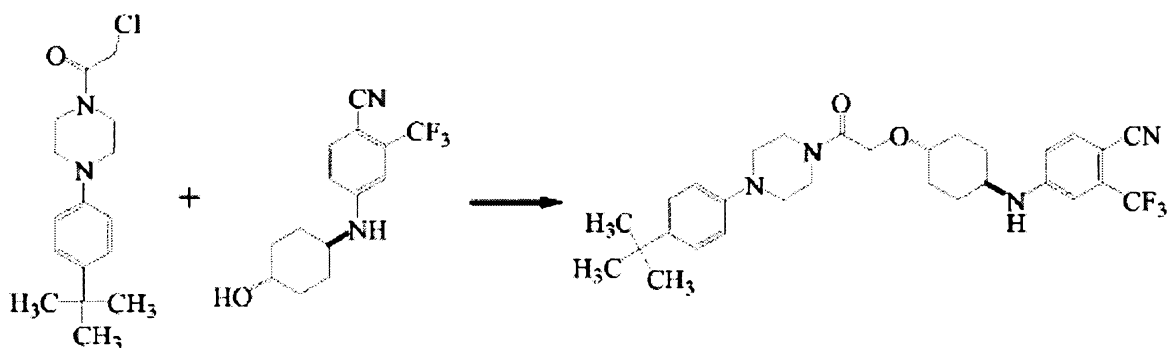
4-(Trans-4-{2-[4-(4-benzilóxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxoetóxi}-cicloexilamino)-2-trifluorometil-benzonitrilo foi preparado a partir de 1-cloroacetil-4-(4-benzilóxi-fenil)-piperazina (preparada de acordo com o Exemplo 24) e 4-(trans-4-hidroxi-cicloexilamino)-2-trifluorometil-benzonitrilo (preparado de acordo com o Exemplo 6) usando-se o procedimento ilustrado no Exemplo 11. Isto deu o produto como um sólido amarelo (51 % de rendimento). A estrutura foi confirmada usando-se o Protocolo H-A. Massa calculada = 593; massa observada = 593; tempo de retenção de HPLC = 4,41 min.

Exemplo 26. Preparação do intermediário 1-cloroacetil-4-(4-t-butil-fenil)-piperazina.



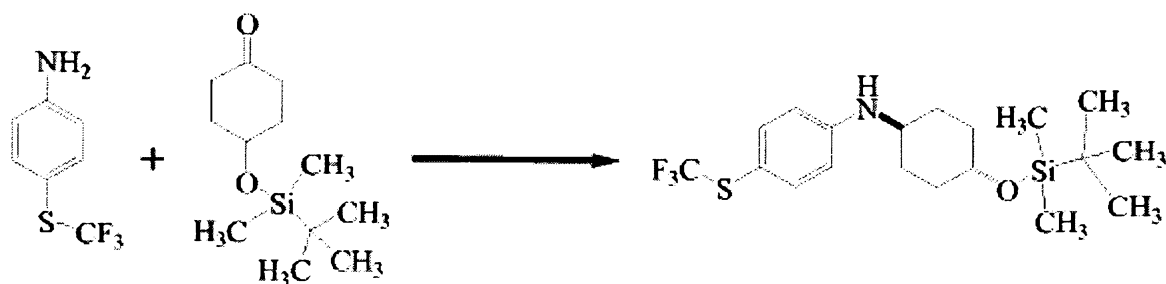
1-Cloroacetil-4-(4-t-butil-fenil)-piperazina (também conhecida como 1-[4-(4-t-butil-fenil)-piperazin-1-il]-2-cloroetanona) foi preparada com um rendimento de 92 % a partir de 1-(4-t-butil-fenil)-piperazina e cloreto de cloroacetila usando-se o procedimento ilustrado no Exemplo 4.

5 Exemplo 27. Preparação do intermediário 4-(trans-4-{2-[4-(4-t-butil-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etóxi}-cicloexilamino)-2-trifluorometil-benzonitrilo.



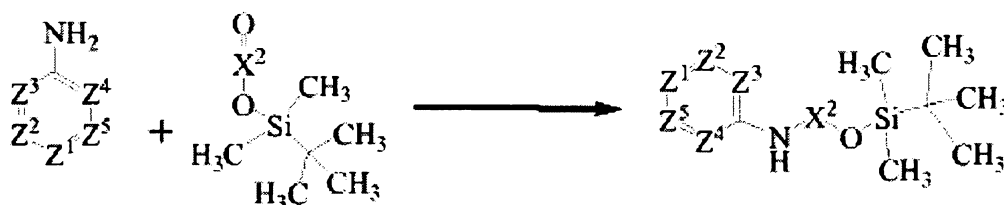
4-(Trans-4-{2-[4-(4-t-butil-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etóxi}-cicloexilamino)-2-trifluorometil-benzonitrilo foi preparado a partir de 1-cloroacetil-4-(4-t-butil-fenil)-piperazina (preparada de acordo com o Exemplo 26) e 4-(trans-4-hidróxi-cicloexilamino)-2-trifluorometil-benzonitrilo (preparado de acordo com o Exemplo 6) usando-se o procedimento ilustrado no Exemplo 11. Isto deu o produto como um sólido incolor (39 % de rendimento). A estrutura foi confirmada usando-se o Protocolo H-A. Massa calculada = 543; massa observada = 543; tempo de retenção de HPLC = 4,68 min.

Exemplo 28. Preparação do intermediário [trans-4-(t-butil-dimetil-sililóxi)-cicloexil]-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-amina.

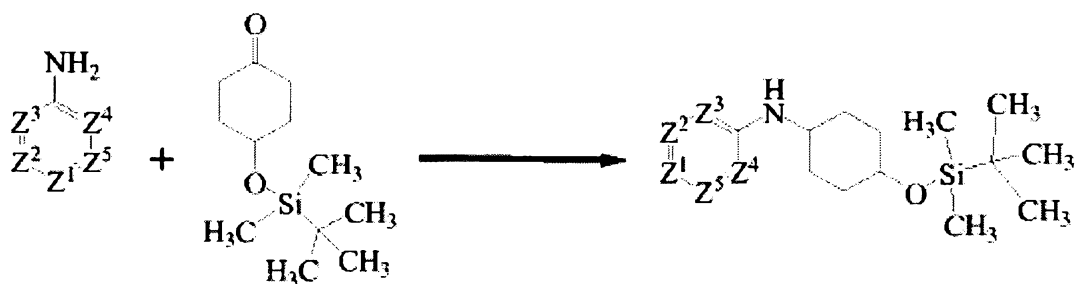


- (4-Trifluorometilsulfanil-fenil)-amina (386 mg, 2 mmol) e 4-t-butil-dimetil-sililóxi-cicloexanona (457 mg, 2 mmol) foram dissolvidos em acetonitrilo (5 ml), e a solução resultante foi refluxada durante 1 h. Após resfriamento da mistura à temperatura ambiente, adicionou-se
- 5 triacetoxiboroidreto de sódio (848 mg, 4 mmol). A mistura foi então agitada à temperatura ambiente durante 18 h. Em seguida, a mistura foi diluída com diclorometano (20 ml) e lavada com hidrogeniocarbonato de sódio aquoso saturado (10 ml). A camada orgânica foi coletada, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada em vácuo. Obteve-se um resíduo oleoso.
- 10 Este resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (cicloexano/dietiléter, 98:2). O isômero trans foi isolado como um óleo incolor (180 mg, 22 % de rendimento).

- Em muitos casos, o método do Exemplo 28 pode ser preparado para preparar outros compostos que são úteis como intermediários para
- 15 preparar compostos (e seus sais) desta invenção. Um esquema ilustrativo genérico é como a seguir:

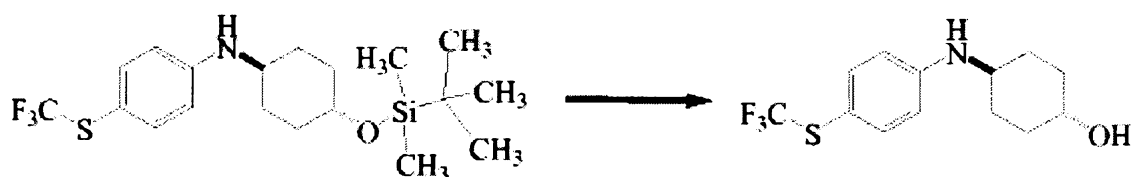


Aqui, X^2 , Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , e Z^5 são como definido acima para os compostos desta invenção. Outro esquema genérico ilustrativo é como a seguir:



A determinação da adequabilidade dos métodos (e quaisquer adaptações de rotina necessárias) para a preparação de um intermediário particular encontra-se geralmente dentro da capacidade daqueles com prática na arte após a leitura desta patente.

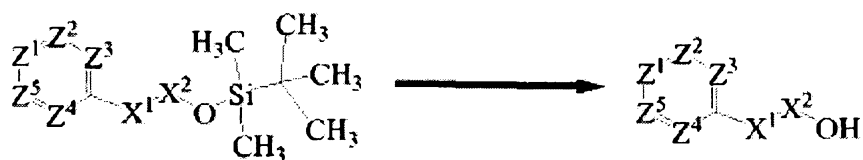
5 Exemplo 29. Preparação do intermediário trans-4-(4-trifluorometilsulfanil-fenilamino)-cicloexanol.



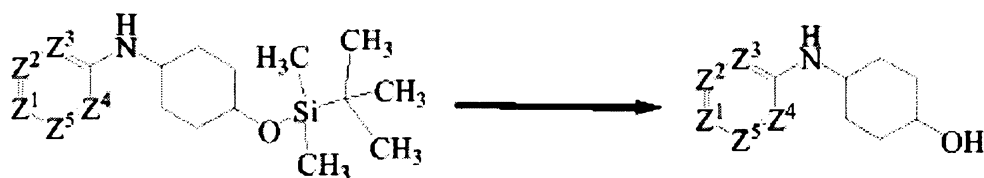
[Trans-4-(t-butil-dimetil-sililóxi)-cicloexil]-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-amina (180 mg, 0,44 mmol, preparada de acordo com o Exemplo 28) foi dissolvida em tetraidrofurano (3 ml). Adicionou-se então uma solução molar de fluoreto de tetrabutilamônio (500 µl, 5 mmol). A mistura resultante foi aquecida a 40°C e então mantida àquela temperatura durante 4 h. Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com éter de dietila (20 ml), lavada com água (10 ml), e lavada com hidrogeniocarbonato aquoso saturado (10 ml). A camada orgânica foi coletada, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada em vácuo. O resíduo oleoso obtido foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (diclorometano e então dicloro metano/metanol, 95:5). O produto desejado foi isolado como um óleo incolor com traços de fluoreto de tetrabutilamônio.

Em muitos casos, o método do Exemplo 29 pode ser preparado para preparar outros compostos que são úteis como intermediários para preparar compostos (e seus sais) desta invenção. Um esquema ilustrativo

genérico é como a seguir:

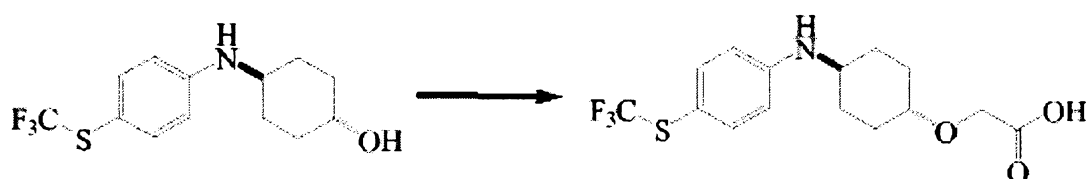


Aqui, X^1 , X^2 , Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , e Z^5 são como definido acima para os compostos desta invenção. Outro esquema genérico ilustrativo é como a seguir:



5 A determinação da adequabilidade dos métodos (e quaisquer adaptações de rotina necessárias) para a preparação de um intermediário particular encontra-se geralmente dentro da capacidade daqueles com prática na arte após a leitura desta patente.

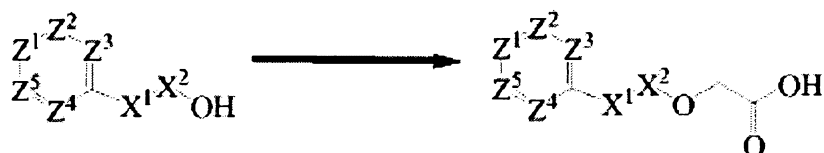
10 Exemplo 30. Preparação do intermediário ácido [trans-4-(4-(trifluorometilsulfanil)-fenilamino)-cicloexilóxi]-acético.



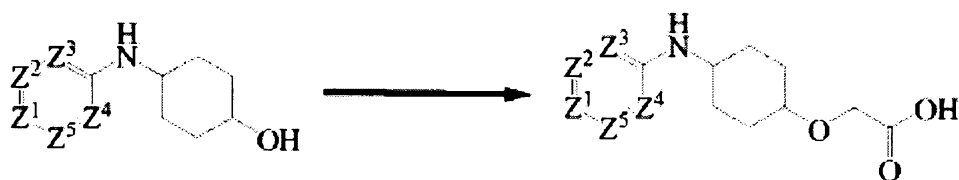
Trans-4-(4-(trifluorometilsulfanil)-fenilamino)-cicloexanol (160 mg, 0,55 mmol, preparado de acordo com o Exemplo 29) foi colocado sob uma atmosfera inerte e dissolvido em tetraidrofurano seco (2 ml). Adicionou-se então uma solução molar de bis(trimetilsilil)-amida de lítio (1 ml, 1,0 mmol). Após 15 min, adicionou-se t-butil-bromoacetato (75 μ l, 0,55 mmol). Após mais duas horas, adicionou-se mais solução de bis-(trimetilsilil)-amida de lítio (500 μ l, 0,50 mmol) e t-butil-bromoacetato (37 μ l, 0,28 mmol). Após 4 h, a mistura foi diluída com éter de dietila (20 ml), lavada com água (10 ml), e lavada com hidrogeniocarbonato aquoso saturado (10 ml). A camada orgânica foi coletada, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, e

concentrada em vácuo dando um óleo. Este produto bruto foi diluído em diclorometano (4 ml) e tratado com ácido trifluoroacético (3 ml) à temperatura ambiente. Após 3 h, a mistura foi diluída com éter de dietila (20 ml) e lavada com água (3x 10 ml), e lavada com hidrogeniocarbonato saturado aquoso (2x10 ml). A camada orgânica foi coletada, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada em vácuo. O resíduo oleoso obtido foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (diclorometano, seguido de diclorometano/metanol, 95:5). O produto desejado foi isolado como um sólido amarelo (68 mg, 35 % de rendimento).

Em muitos casos, o método do Exemplo 30 pode ser preparado para preparar outros compostos que são úteis como intermediários para preparar compostos (e seus sais) desta invenção. Um esquema ilustrativo genérico é como a seguir:

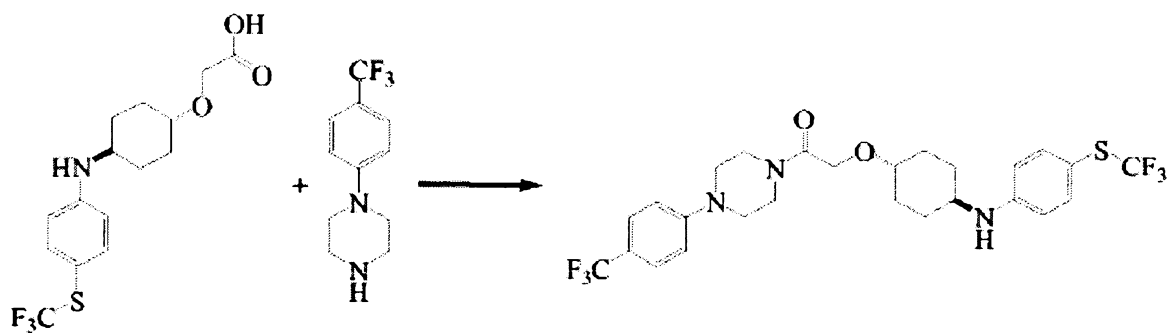


Aqui, X^1 , X^2 , Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , e Z^5 são como definido acima para os compostos desta invenção. Outro esquema genérico ilustrativo é como a seguir:



A determinação da adequabilidade dos métodos (e quaisquer adaptações de rotina necessárias) para a preparação de um intermediário particular encontra-se geralmente dentro da capacidade daqueles com prática na arte após a leitura desta patente.

Exemplo 31. Preparação de 1-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-2-[trans-4-(4-trifluorometilsulfanil-fenilamino)-cicloexilóxi]-etanona.

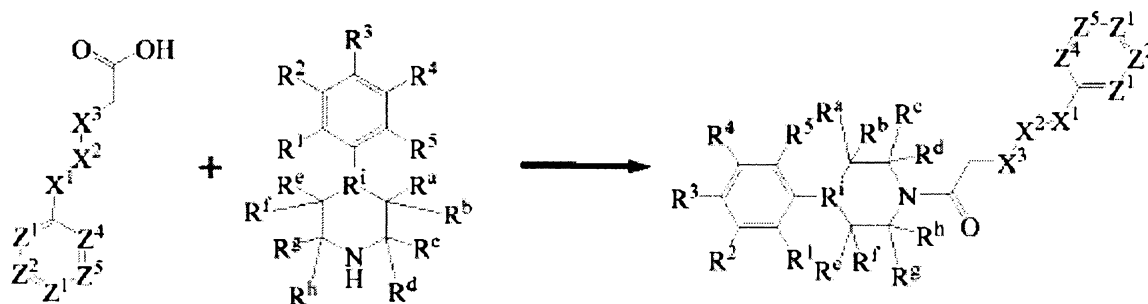


Ácido

2-[trans-4-(4-trifluorometilsulfanil-fenilamino)-

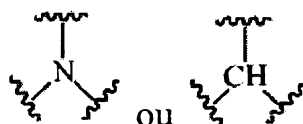
cicloexilóxi]-acético (18 mg, 0,05 mmol, preparado de acordo com o Exemplo 30) e hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (19 mg, 0,05 mmol) foram dissolvidos em tetraidrofurano seco (2 ml) e agitados à temperatura ambiente durante 10 min. Adicionou-se então 1-(4-trifluormetil-fenil)-piperazina (12 mg, 0,05 mmol) e diisopropiletilamina (18 µl, 0,10 mmol), e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 1,5 h. Adicionou-se então óxido de alumínio (1 espátula). Em seguida, a mistura foi diluída com éter de dietila (10 ml) e filtrada. O filtrado foi concentrado em vácuo. O produto bruto foi purificado por meio de HPLC preparativa. Após a liofilização das frações de interesse, o produto desejado foi isolado como um sólido (16 mg, 57 % de rendimento). A estrutura foi confirmada usando-se o Protocolo I-B. Massa calculada = 562; massa observada = 562; tempo de retenção de HPLC = 6,03 min.

Em muitos casos, o método do Exemplo 31 pode ser preparado para preparar outros compostos (e seus sais) desta invenção. Um esquema ilustrativo genérico é como a seguir:

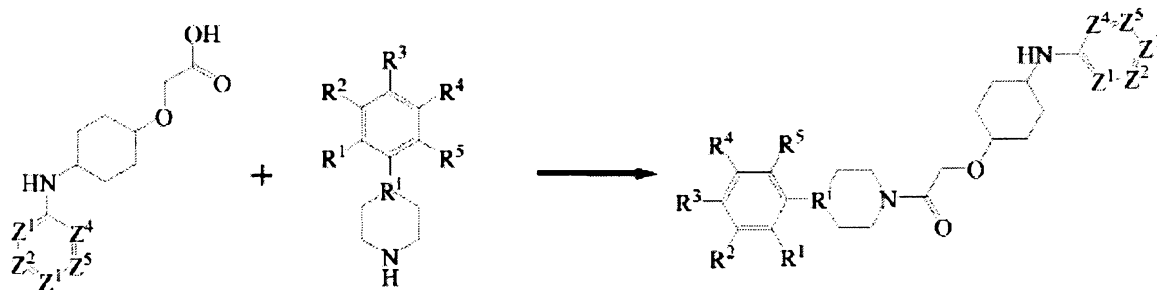


Aqui, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X^1 , X^2 , X^3 , Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , e Z^5 são como definido acima para os compostos desta invenção. R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f ,

R^g , e R^h são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, hidróxi, alquila, e alcóxi. e R^i é,

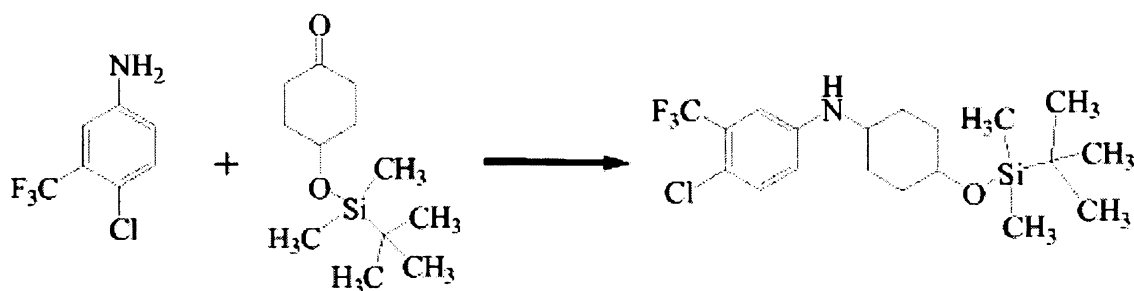


opcionalmente substituído por halogênio, hidróxi, alquila, e alcóxi. Outro esquema genérico ilustrativo é como a seguir:



- 5 A determinação da adequabilidade dos métodos (e quaisquer adaptações de rotina necessárias) para a preparação de um composto particular (ou sal do mesmo) encontra-se geralmente dentro da capacidade daqueles com prática na arte após a leitura desta patente.

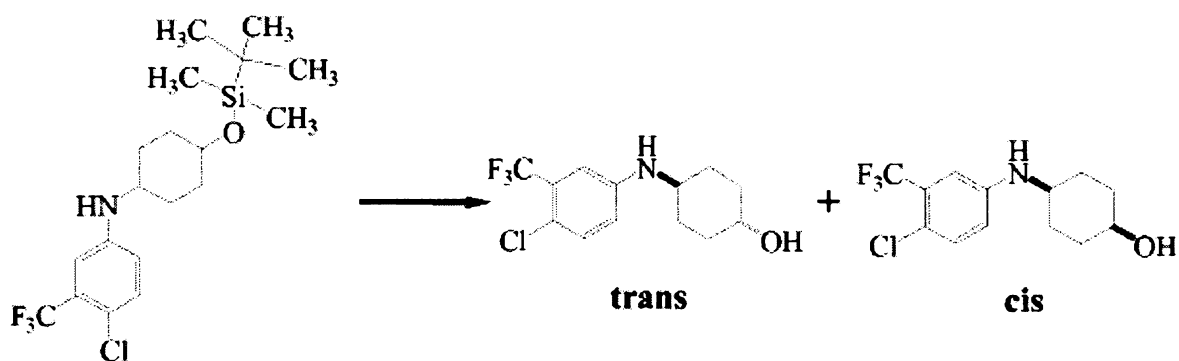
10 Exemplo 32. Preparação do intermediário [4-(t-butil-dimetil-sililóxi)-cicloexil]-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-amina.



- 15 (4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-amina (782 mg, 4 mmol) e 4-(t-butil-dimetil-sililóxi)-cicloexanona (913 mg, 4 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (35 ml). Em seguida, adicionou-se triacetoxiboroidreto de sódio (1,69 g, 8 mmol), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 6 dias. A mistura foi então diluída com diclorometano (35 ml), lavada com água (25 ml), lavada com HCl 1N (25 ml), lavada com água (25 ml), e lavada com salmoura (25 ml). A camada orgânica foi coletada, secada sobre

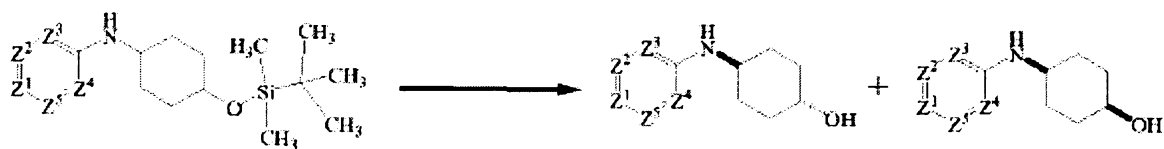
sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada em vácuo. Isto deu um resíduo oleoso, que foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (gradiente de pentano/éter). O produto desejado foi isolado como um óleo amarelo (1,3 g de uma proporção de misturas a 1:1 de isômeros cis e trans, 80 % de rendimento).).

Exemplo 33. Preparação dos intermediários trans-4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexanol e cis-4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexanol.

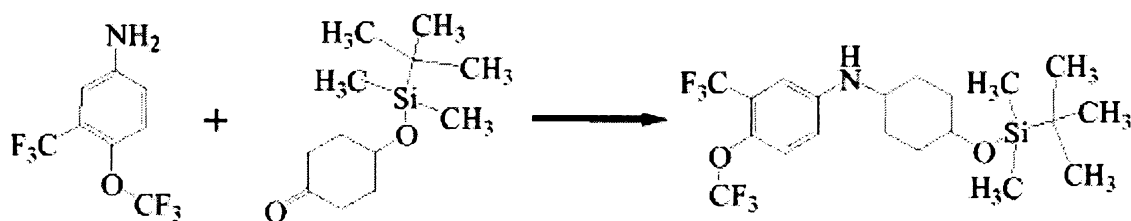


[4-(t-butil-dimetil-sililóxi)-cicloexil]-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-amina (1,3 g, 3,2 mmol, preparado de acordo com o Exemplo 32) foi dissolvida em tetraidrofurano (25 ml). Em seguida, adicionou-se uma solução molar de fluoreto de tetrabutilamônio (3,2 ml, 3,2 mmol). A mistura resultante foi aquecida a 40°C, e então mantida a esta temperatura durante 8 h. Em seguida, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente e então agitada à temperatura ambiente durante 3 dias. A solução resultante foi concentrada em vácuo e purificada por meio de HPLC preparativa. As frações correspondentes aos isômeros cis e trans foram isoladas separadamente, parcialmente evaporadas em vácuo, e liofilizadas.

Em muitos casos, o método do Exemplo 31 pode ser preparado para preparar outros compostos que são úteis como intermediários para preparar compostos (e seus sais) desta invenção. Um esquema ilustrativo genérico é como a seguir:



Aqui, X^1 , X^2 , Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , e Z^5 são como definido acima para os compostos desta invenção. A determinação da adequabilidade dos métodos (e quaisquer adaptações de rotina necessárias) para a preparação de um intermediário particular encontra-se geralmente dentro da capacidade daqueles com prática na arte após a leitura desta patente.



Exemplo 34. Preparação do intermediário [4-(t-butil-dimetil-sililóxi)-cicloexil]-(4-trifluorometóxi-3-trifluorometil-fenil)-amina.

(4-Trifluorometóxi-3-trifluorometil-fenil)-amina (735 mg, 3 mmol) e 4-(t-butil-dimetil-sililóxi)-cicloexanona (685 mg, 3 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (25 ml). Em seguida, adicionou-se triacetoxiboroidreto de sódio (1,27 g, 6 mmol). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 6 dias. Em seguida, a mistura foi diluída com diclorometano (25 ml), lavada com água (20 ml), lavada com HCl 1N (20 ml), lavada com água (20 ml), e lavada com salmoura (20 ml). A camada orgânica foi coletada, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada em vácuo dando um resíduo oleoso. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (gradiente de pentano/éter). O produto desejado foi isolado como um óleo incolor (900 mg de misturas a 1:1 de isômeros cis e trans, 66 % de rendimento).

Exemplo 35. Preparação dos intermediários cis-4-(4-trifluorometóxi-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexanol e trans-4-(4-trifluorometóxi-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexanol.

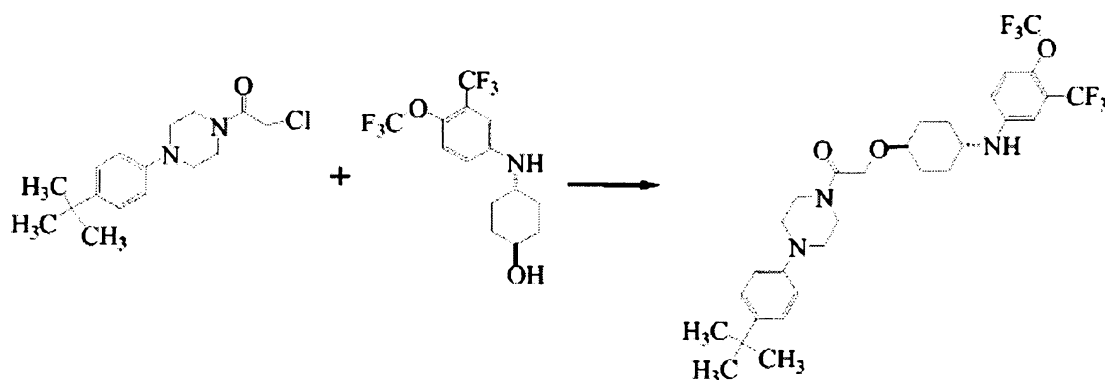
trifluorometil-fenil)-amina (1,3 g, 3,2 mmol, preparada de acordo com o Exemplo 34) foi dissolvida em tetraidrofurano (25 ml). Em seguida, adicionou-se uma solução molar de fluoreto de tetrabutilamônio (3,2 ml, 3,2 mmol). A mistura resultante foi aquecida a 40°C, e então mantida àquela temperatura durante 8 h. Em seguida, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente e então agitada àquela temperatura durante 3 dias. A solução resultante foi concentrada em vácuo e purificada por meio de HPLC preparativa. As frações correspondentes aos isômeros cis e trans foram isoladas separadamente, parcialmente evaporadas em vácuo, e liofilizadas.

Chemical reaction scheme showing the synthesis of compound 10. The reaction involves the coupling of a benzyl-protected piperazine derivative with a 2,4,6-trifluorophenyl-substituted piperidine derivative. The starting materials are N-(benzyloxycarbonyl)-N'-(4-(benzyloxy)phenyl)piperazine and 1-(4-(2,4,6-trifluorophenoxy)piperidin-1-yl)piperidine. The product is N-(benzyloxycarbonyl)-N'-(4-(benzyloxy)phenyl)-N''-(4-(2,4,6-trifluorophenoxy)piperidin-1-yl)piperazine.

15 trifluorometóxi-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexilóxi]-etanona foi
preparada a partir de 1-cloroacetil-4-(4-benzilóxi-fenil)-piperazina bruta
(preparada de acordo com o Exemplo 24) e trans-4-(4-trifluorometóxi-3-

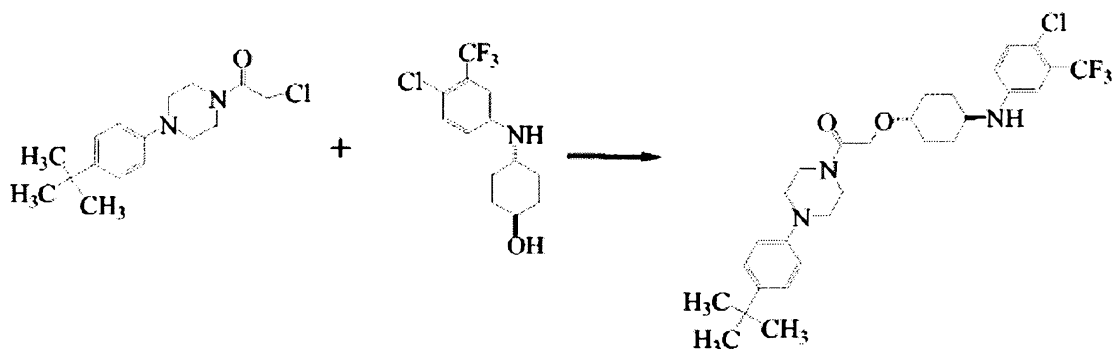
trifluorometil-fenilamino)-cicloexanol (preparado de acordo com o Exemplo 35) usando-se o procedimento ilustrado no Exemplo 11, Isto deu o produto desejado como um sólido incolor com um rendimento de 37 %. A estrutura foi confirmada usando-se o Protocolo I-B. Massa calculada = 652; massa observada = 652; tempo de retenção de HPLC = 6,17 min.

Exemplo 37. Preparação de 1-[4-(4-t-butil-fenil)-piperazin-1-il]-2-[trans-4-(4-trifluorometóxi-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexilóxi]-etanona.



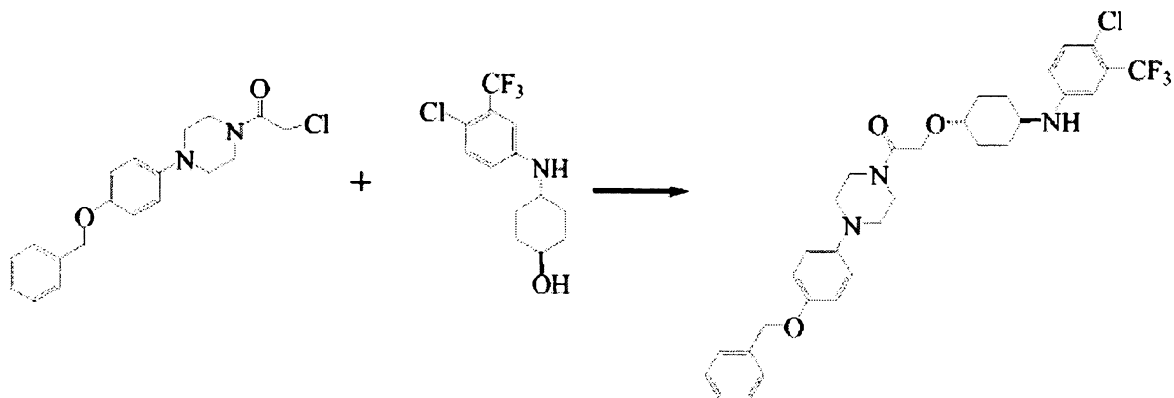
10 1-[4-(4-t-butil-fenil)-piperazin-1-il]-2-[trans-4-(4-trifluorometóxi-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexilóxi]-etanona foi preparada a partir de 1-cloroacetil-4-(4-t-butil-fenil)-piperazina (preparada de acordo com o Exemplo 26) e trans-4-(4-trifluorometóxi-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexanol (preparado de acordo com o Exemplo 35) usando-se o procedimento ilustrado no Exemplo 11. Isto deu o produto desejado como um sólido incolor com um rendimento de 39 %. A estrutura foi confirmada usando-se o Protocolo I-B. Massa calculada = 602; massa observada = 602; tempo de retenção de HPLC = 6,35 min.

Exemplo 38. Preparação de 1-[4-(4-t-butil-fenil)-piperazin-1-il]-2-[trans-4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexilóxi]-etanona.



1-[4-(4-*t*-butil-fenil)-piperazin-1-il]-2-[trans-4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexilóxi]-etanona foi preparada a partir de 1-cloroacetil-4-(4-*t*-butil-fenil)-piperazina (preparada de acordo com o Exemplo 26) e trans-4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexanol (preparado de acordo com o Exemplo 35) usando-se o procedimento ilustrado no Exemplo 11. Isto deu o produto desejado como um sólido incolor com um rendimento de 47 %. A estrutura foi confirmada usando-se o Protocolo I-B. Massa calculada = 552; massa observada = 552; tempo de retenção de HPLC = 6,26 min.

Exemplo 39. Preparação de 1-[4-(4-benzilóxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-[trans-4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexilóxi]-etanona.

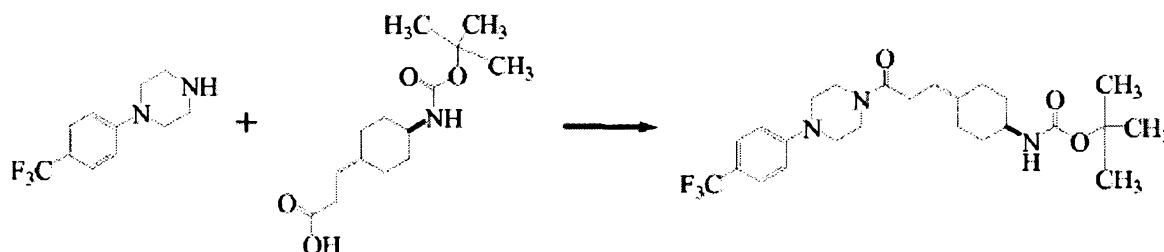


1-[4-(4-Benzilóxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-[trans-4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexilóxi]-etanona foi preparada a partir de 1-cloroacetil-4-(4-*t*-butil-fenil)-piperazina bruta (preparada de acordo com o Exemplo 24) e trans-4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexanol (preparado de acordo com o Exemplo 35) usando-se o procedimento ilustrado no Exemplo 11. Isto deu o produto desejado como um sólido incolor com um

rendimento de 45 %. A estrutura foi confirmada usando-se o Protocolo I-B. Massa calculada = 602; massa observada = 602; tempo de retenção de HPLC = 6,12 min.

Exemplo 40. Preparação do intermediário t-butil éster do ácido

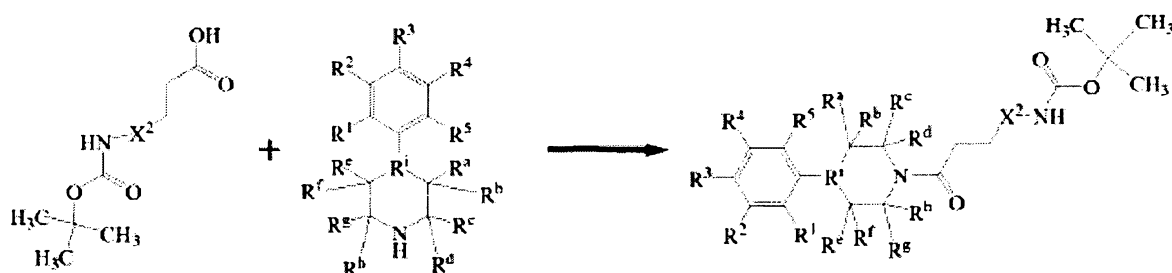
5 (trans-4-{3-oxo-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-cicloexil)-carbâmico.



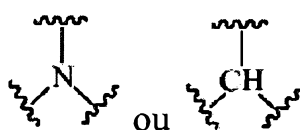
Ácido 3-(trans-4-t-butoxicarbonilamino-cicloexil)-propanóico (50 mg, 0,18 mmol) e hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (140 mg, 0,37 mmol) foram dissolvidos em uma mistura de dimetilacetamida (1,2 ml) e diclorometano (0,3 ml). Em seguida, adicionou-se diisopropiletilamina (100 µl, 0,55 mmol). Após 5 min, adicionou-se uma solução de 1-(4-trifluormetil-fenil)-piperazina (50 mg, 0,22 mmol) em dimetilacetamida (1,2 ml) e diclorometano (0,3 ml), e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 30 min. A mistura foi então diluída com diclorometano (40 ml), e a camada orgânica foi lavada com água (2x20 ml), lavada com cloreto de amônio aquoso saturado (20 ml), lavada com água (10 ml), lavada com hidrogeniocarbonato aquoso saturado (2x20 ml), e lavada com água (10 ml). A fase orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada em vácuo. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (pentano/etila acetato, 5:1), e o produto desejado foi isolado como um sólido amarelo claro (68 mg, 76 % de rendimento).

Em muitos casos, o método do Exemplo 40 pode ser preparado para preparar outros compostos que são úteis como intermediários para preparar compostos (e seus sais) desta invenção. Um esquema ilustrativo

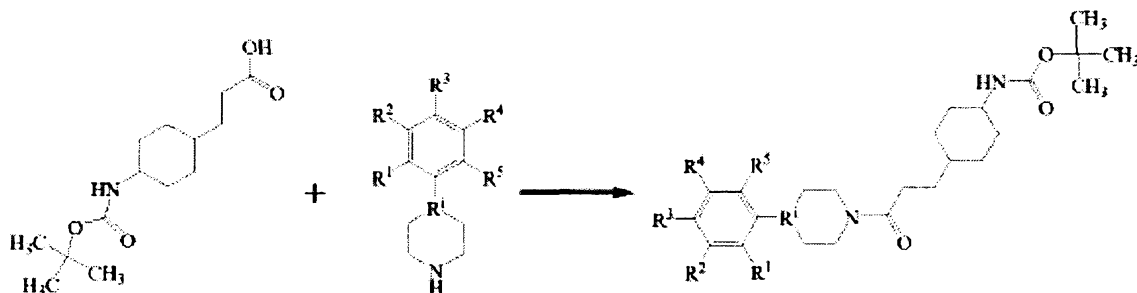
genérico é como a seguir:



Aqui, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 , e X^2 são como definido acima para os compostos desta invenção. $R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g$, e R^h são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, hidróxi, 5 alquila, e alcóxi. E R^i é,

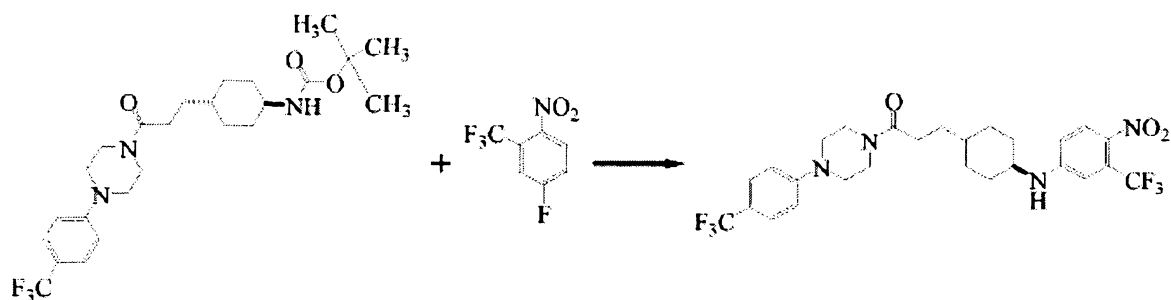


opcionalmente substituído por halogênio, hidróxi, alquila, e alcóxi. Outro esquema genérico ilustrativo é como a seguir:



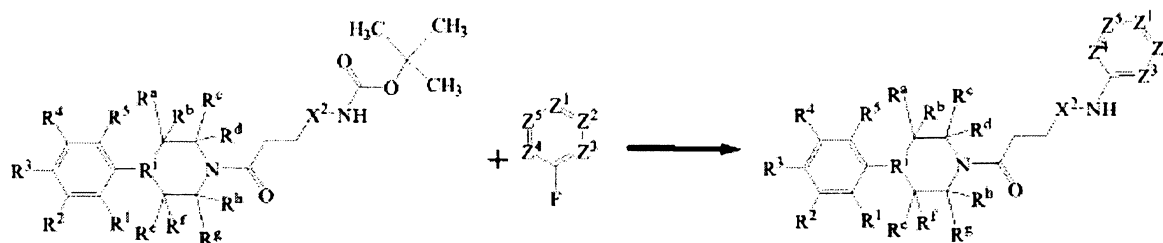
A determinação da adequabilidade dos métodos (e quaisquer adaptações de rotina necessárias) para a preparação de um intermediário particular encontra-se geralmente dentro da capacidade daqueles com prática 10 na arte após a leitura desta patente.

Exemplo 41. Preparação de 3-(trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexil)-1-(4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il)-propan-1-ona.

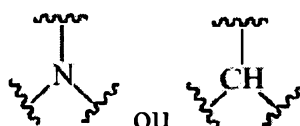


t-Butil éster do ácido (trans-4-{3-oxo-3-[4-(4-trifluorometil-
 fenil)-piperazin-1-il]-propil}-cicloexil)-carbâmico (23 mg, 0,06 mmol,
 preparado de acordo com o Exemplo 40) foi combinado com uma solução a
 50 % (vol/vol) de ácido trifluoroacético e diclorometano (3 ml). A mistura
 5 resultante foi agitada durante 30 min à temperatura ambiente. A mistura foi
 então concentrada em vácuo para formar um resíduo bruto. O resíduo bruto
 foi dissolvido em dimetilsulfóxido (3 ml). Em seguida, adicionou-se
 carbonato de potássio (17 mg, 0,12 mmol). Adicionou-se então 5-fluoro-2-
 nitrobenzotrifluoreto (15 mg, 0,07 mmol). A mistura resultante foi reagida a
 10 120°C durante 18 h. A mistura foi então resfriada à temperatura ambiente,
 diluída com diclorometano (15 ml), lavada com água (4x8 ml), lavada com
 cloreto de amônio aquoso saturado (8 ml), lavada com água (8 ml), lavada
 com hidrogeniocarbonato aquoso saturado (2x8 ml), e lavada com água (2x8
 ml). A fase orgânica foi recolhida, secada sobre sulfato de magnésio, e
 15 concentrada em vácuo para formar um resíduo bruto. O resíduo bruto foi
 purificado por meio de HPLC preparativa. Após a liofilização das frações de
 interesse, o produto desejado foi isolado como um sólido (17 mg, 48 % de
 rendimento). A estrutura foi confirmada usando-se o Protocolo I-A. Massa
 calculada = 573; massa observada = 553; tempo de retenção de HPLC = 4,98
 20 min. Acredita-se que a discrepância entre as massas efetiva e observada
 origina-se de uma perda de HF após a ionização.

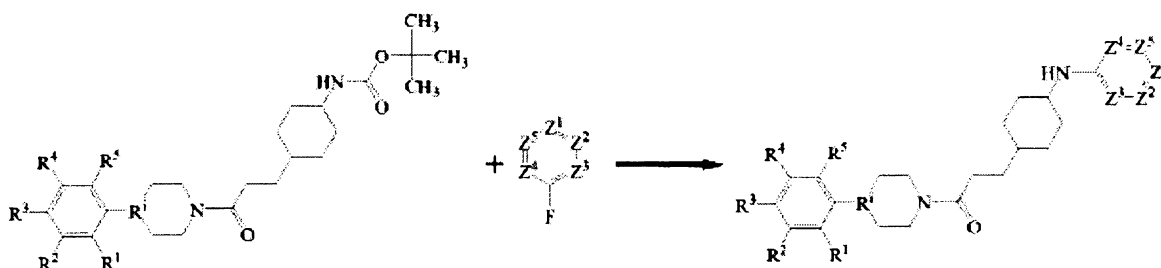
Em muitos casos, o método do Exemplo 41 pode ser preparado
 para preparar outros compostos (e seus sais) desta invenção. Um esquema
 ilustrativo genérico é como a seguir:



Aqui, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X^2 , Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , e Z^5 são como definido acima para os compostos desta invenção. R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , e R^h são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, hidróxi, alquila, e alcóxi. e R^i é,

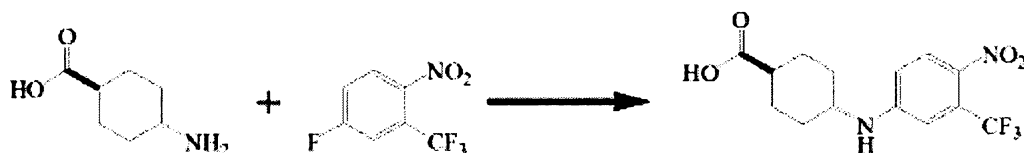


5 opcionalmente substituído por halogênio, hidróxi, alquila, e alcóxi. Outro esquema genérico ilustrativo é como a seguir:



A determinação da adequabilidade dos métodos (e quaisquer adaptações de rotina necessárias) para a preparação de um composto particular (ou sal do mesmo) encontra-se geralmente dentro da capacidade daqueles com prática na arte após a leitura desta patente.

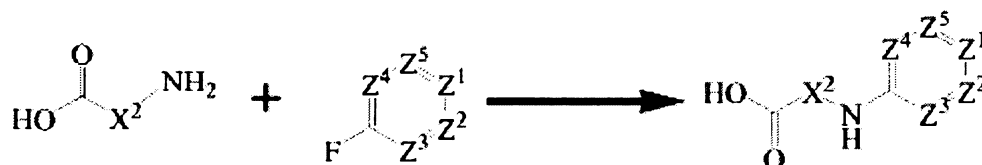
Exemplo 42. Preparação do intermediário ácido trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexanocarboxílico.



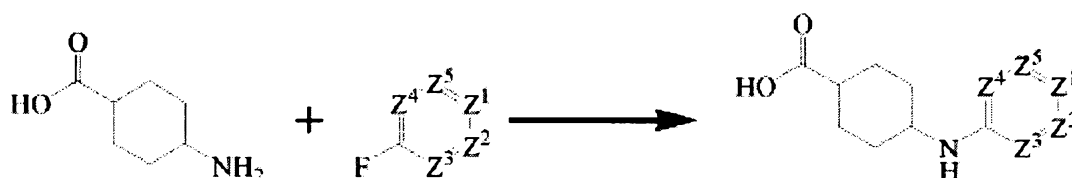
5-Fluoro-2-nitrobenzotrifluoreto (1,46 g, 7,0 mmol) e ácido trans-4-aminocicloexano carboxílico (1,0 g, 7,0 mmol) foram dissolvidos em uma mistura de acetonitrilo (42 ml), dimetilformamida (21 ml), e água (7 ml). A solução resultante foi aquecida a 85°C e então mantida a esta temperatura

de um dia para o outro. Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura foi parcialmente concentrada em vácuo, diluída com acetato de etila (50 ml), e lavada com água (30 ml). A fase aquosa foi acidificada a pH 4 por meio da adição de HCl 1 M. Isto formou um precipitado, que foi isolado por meio de filtração. O filtrado foi extraído com acetato de etila (2x10 ml). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas, e concentradas em vácuo dando um sólido. Ambos os sólidos foram combinados e secados em vácuo. O produto desejado foi isolado como um sólido amarelo (2,4 g, rendimento quantitativo).

Em muitos casos, o método do Exemplo 42 pode ser preparado para preparar outros compostos que são úteis como intermediários para preparar compostos (e seus sais) desta invenção. Um esquema ilustrativo genérico é como a seguir:

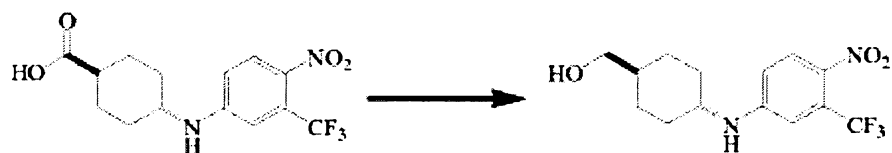


Aqui, X², Z¹, Z², Z³, Z⁴, e Z⁵ são como definido acima para os compostos desta invenção. Outro esquema genérico ilustrativo é como a seguir:



A determinação da adequabilidade dos métodos (e quaisquer adaptações de rotina necessárias) para a preparação de um intermediário particular encontra-se geralmente dentro da capacidade daqueles com prática na arte após a leitura desta patente.

Exemplo 43. Preparação do intermediário [trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexil]-metanol.

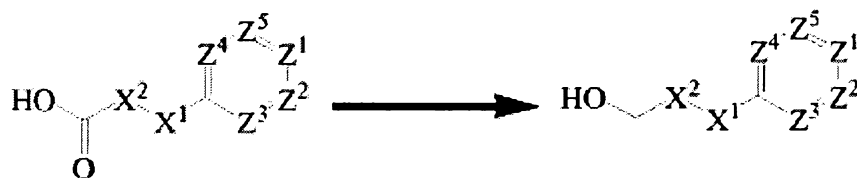


Ácido

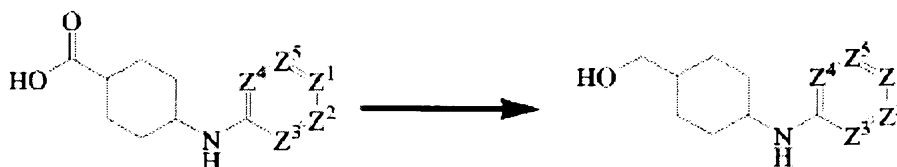
trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-

cicloexanocarboxílico (1,63 g, 4,9 mmol, preparado de acordo com o Exemplo 42) foi suspenso em tetraidrofurano (40 ml). A suspensão resultante foi resfriada a 0°C com um banho de gelo. Em seguida, adicionou-se uma
 5 solução de hidreto de lítio alumínio em tetraidrofurano (4,9 ml, 1 M em THF) sob agitação. A solução resultante foi deixada atingir a temperatura ambiente, e então sonificada durante 3 h. Após deixar a mistura reagir de um dia para o outro à temperatura ambiente, a mistura foi aquecida a 60°C para assegurar conversão completa do material de partida. Após resfriamento à temperatura
 10 ambiente, a mistura foi acidificada com HCl 1 M e então diluída com acetato de etila (50 ml). Isto formou um precipitado. A suspensão foi centrifugada, e o sobrenadante foi recolhido e lavado com água (10 ml). A camada orgânica foi lavada com cloreto de amônio aquoso saturado (20 ml), secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada em vácuo. O produto desejado foi
 15 obtido como um sólido (1,3 g, 83 % de rendimento).

Em muitos casos, o método do Exemplo 43 pode ser preparado para preparar outros compostos que são úteis como intermediários para preparar compostos (e seus sais) desta invenção. Um esquema ilustrativo genérico é como a seguir:

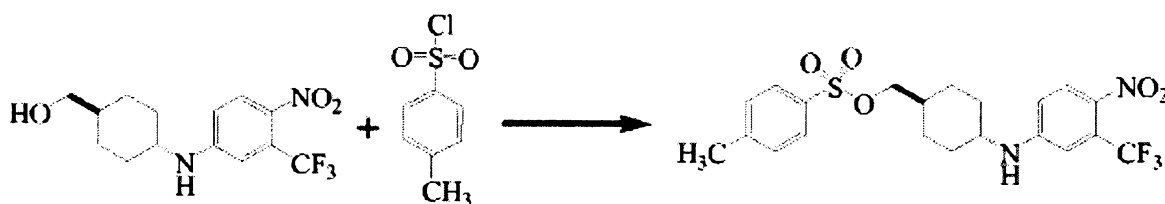


20 Aqui, X¹, X², Z¹, Z², Z³, Z⁴, e Z⁵ são como definido acima para os compostos desta invenção. Outro esquema genérico ilustrativo é como a seguir:



A determinação da adequabilidade dos métodos (e quaisquer adaptações de rotina necessárias) para a preparação de um intermediário particular encontra-se geralmente dentro da capacidade daqueles com prática na arte após a leitura desta patente.

5 Exemplo 44. Preparação do intermediário éster do ácido trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexilmetila tolueno-4-sulfônico.



[Trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexil]-

metanol (700 mg, 2,2 mmol, preparado de acordo com o Exemplo 43 sem qualquer purificação adicional) foi diluído in diclorometano (20 ml).

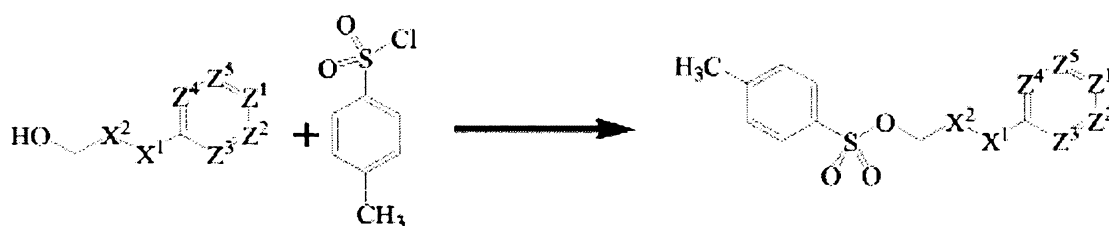
10 Adicionou-se então trietilamina (1,11 ml, 11,0 mmol), e a mistura resultante foi resfriada a 0°C. Adicionou-se então cloreto de para-toluenossulfonila (719 mg, 2,2 mmol). A mistura foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente, e então diluída com diclorometano (20 ml). A mistura resultante foi tratada com uma solução a meia concentração de hidrogeniocarbonato aquoso

15 saturado (25 ml). As duas fases foram agitadas durante uma hora e então separadas. A fase orgânica foi lavada com cloreto de amônio aquoso saturado (20 ml), secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada em vácuo. O resíduo obtida foi purificado por meio de cromatografia em uma coluna curta de sílica-gel (dicloro metano) dando o produto desejado como um sólido

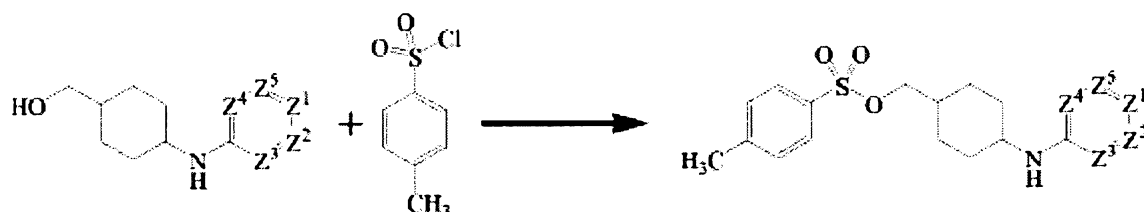
20 amarelo (517 mg, 50 % de rendimento).

Em muitos casos, o método do Exemplo 44 pode ser preparado para preparar outros compostos que são úteis como intermediários para preparar compostos (e seus sais) desta invenção. Um esquema ilustrativo

genérico é como a seguir:

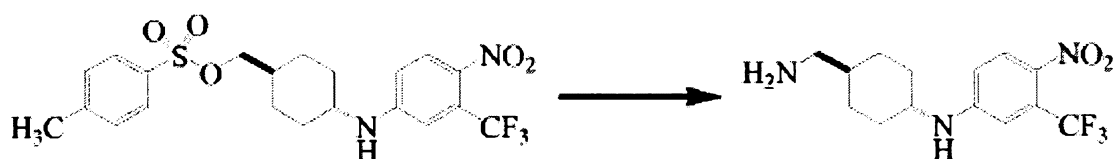


Aqui, X^1 , X^2 , Z^1 , Z^2 , Z^3 , são como definido acima para os compostos desta invenção. Outro esquema genérico ilustrativo é como a seguir:



- 5 A determinação da adequabilidade dos métodos (e quaisquer adaptações de rotina necessárias) para a preparação de um intermediário particular encontra-se geralmente dentro da capacidade daqueles com prática na arte após a leitura desta patente.

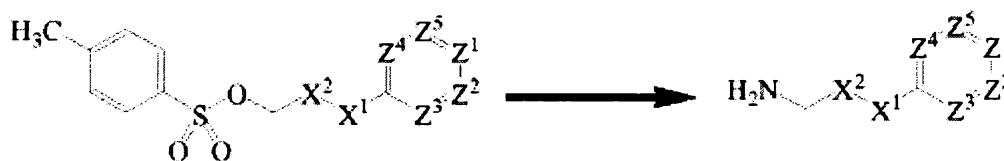
- 10 Exemplo 45. Preparação do intermediário (trans-4-aminometil-cicloexil)-4-nitro-3-trifluorometil-fenil)-amina.



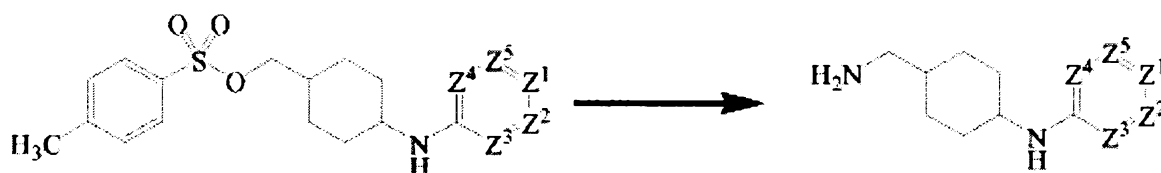
- 15 Éster do ácido tolueno-4-sulfônico de trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexilmetila (715 mg, 1,51 mmol, preparado de acordo com o Exemplo 44) foi dissolvido em tetraidrofurano (25 ml). Adicionou-se então uma solução de amônia aquosa (1,5 ml, 25 % peso/peso, 9,63 mmol). A mistura resultante foi irradiada durante 30 min a 150°C em um forno de microondas. Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com acetato de etila (25 ml) e lavada com água (30 ml). A fase orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada em vácuo. O resíduo resultante foi diluído em dioxano (5 ml). Em seguida,

adicionou-se uma solução concentrada de HCl em dioxano (10 ml, 4N). Formou-se um precipitado. O precipitado foi triturado durante 10 min na solução, filtrado, lavado com éter de dietila (2x10 ml), e secado em vácuo. O produto desejado foi isolado como um dicloridrato (650 mg, rendimento quantitativo).

Em muitos casos, o método do Exemplo 45 pode ser preparado para preparar outros compostos que são úteis como intermediários para preparar compostos (e seus sais) desta invenção. Um esquema ilustrativo genérico é como a seguir:

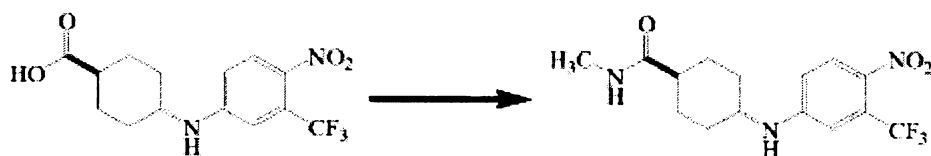


Aqui, X^1 , X^2 , Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , e Z^5 são como definido acima para os compostos desta invenção. Outro esquema genérico ilustrativo é como a seguir:



A determinação da adequabilidade dos métodos (e quaisquer adaptações de rotina necessárias) para a preparação de um intermediário particular encontra-se geralmente dentro da capacidade daqueles com prática na arte após a leitura desta patente.

Exemplo 46. Preparação do intermediário metilamida do ácido trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexanocarboxílico.



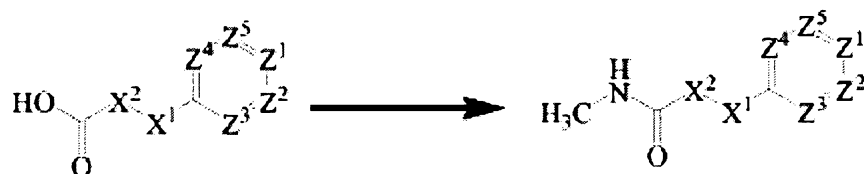
Ácido

trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-

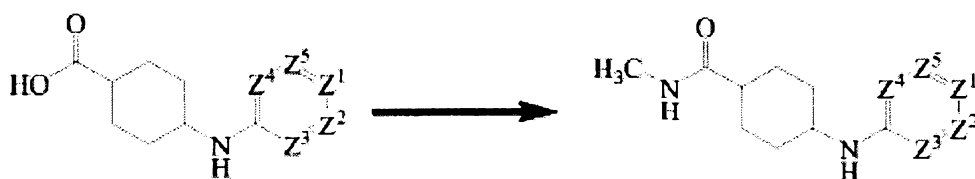
cicloexanocarboxílico (500 mg, 1,50 mmol, preparado de acordo com o Exemplo 42), hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-

tetrametilurônio (570 mg, 1,5 mmol), e diisopropiletilamina (600 µl, 3,30 mmol) foram dissolvidos em tetraidrofurano seco (10 ml). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 10 min, e então resfriada a 0°C. Adicionou-se uma solução de metilamina em tetraidrofurano (750 µl, 2M, 1,50 mmol) e dimetilformamida (1 ml), e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h. A mistura foi então concentrada em vácuo. O resíduo resultante foi recolhido in diclorometano (25 ml), e a fase orgânica foi lavada com água (10 ml), e então com hidrogeniocarbonato saturado aquoso (3x10 ml). A camada orgânica foi coletada, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada em vácuo. O resíduo foi diluído em dioxano (5 ml), e adicionou-se uma solução concentrada de HCl em dioxano (10 ml, 4N). Formou-se um precipitado, que então foi lavado com éter de dietila (10 ml) e secado em vácuo. O produto desejado foi isolado como um sólido amarelo (498 mg, 87 % de rendimento).

Em muitos casos, o método do Exemplo 46 pode ser preparado para preparar outros compostos que são úteis como intermediários para preparar compostos (e seus sais) desta invenção. Um esquema ilustrativo genérico é como a seguir:



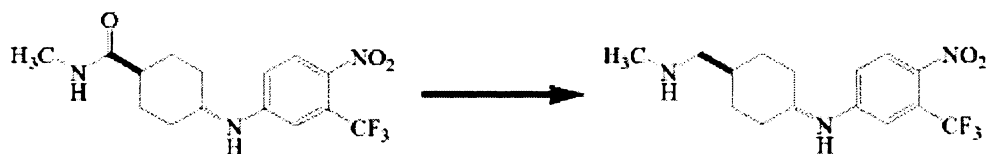
Aqui, X^1 , X^2 , Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , e Z^5 são como definido acima para os compostos desta invenção. Outro esquema genérico ilustrativo é como a seguir:



A determinação da adequabilidade dos métodos (e quaisquer adaptações de rotina necessárias) para a preparação de um intermediário

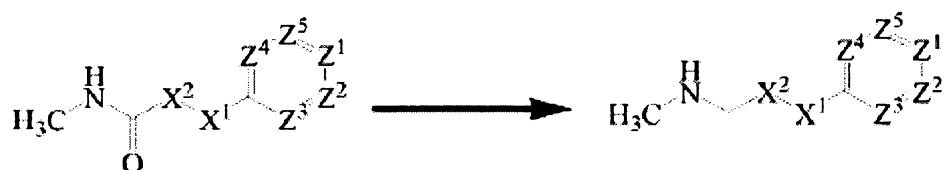
particular encontra-se geralmente dentro da capacidade daqueles com prática na arte após a leitura desta patente.

Exemplo 47. Preparação do intermediário (trans-4-metilaminometil-cicloexil)-4-nitro-3-trifluorometil-fenil)-amina.



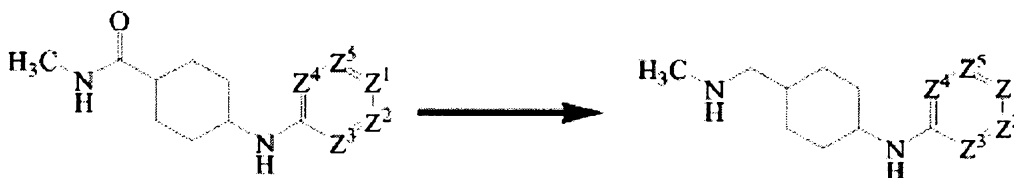
5 Metilamida do ácido trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexanocarboxílico (690 mg, 2,00 mmol, preparada de acordo com o Exemplo 46) foi diluída em tetraidrofurano (2 ml). A solução resultante foi aquecida em refluxo. Adicionou-se um complexo de solução de borano-dimetilsulfeto em tetraidrofurano (4 ml, 2M, 8,00 mmol). A mistura
10 foi então agitada durante 10 min, acidificada com HCl 0,5 M, e extraída com diclorometano (10 ml). A fase aquosa foi neutralizada com hidrogeniocarbonato saturado aquoso, e extraída com diclorometano (2x15 ml). A camada orgânica foi coletada, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada em vácuo. O resíduo resultante foi diluído em éter de
15 dietila (5 ml) e então combinado com uma solução molar de HCl em éter de dietila (10 ml, 1M). Formou-se um precipitado, que foi filtrado, lavado com éter de dietila (10 ml), e secado em vácuo. O produto desejado foi isolado como um sólido amarelo (256 mg, 35 % de rendimento).

20 Em muitos casos, o método do Exemplo 47 pode ser preparado para preparar outros compostos que são úteis como intermediários para preparar compostos (e seus sais) desta invenção. Um esquema ilustrativo genérico é como a seguir:



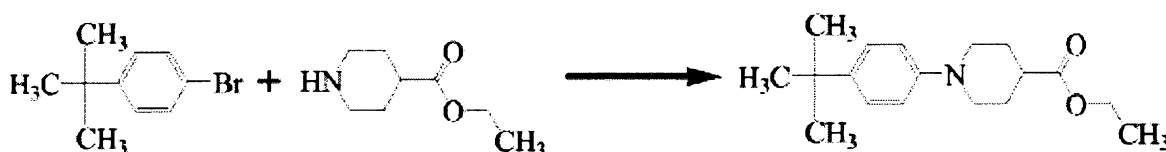
Aqui, X^1 , X^2 , Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , e Z^5 são como definido acima para os compostos desta invenção. Outro esquema genérico ilustrativo é como a

seguir:



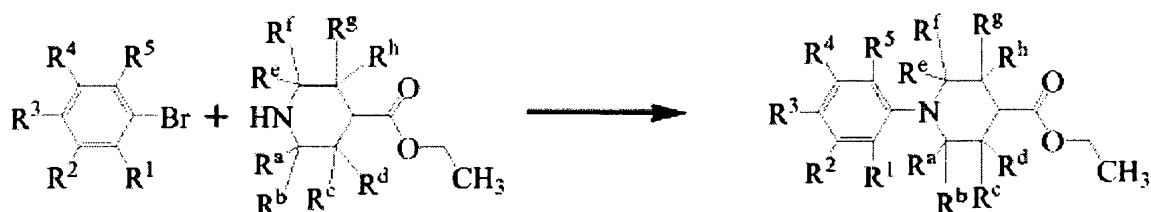
A determinação da adequabilidade dos métodos (e quaisquer adaptações de rotina necessárias) para a preparação de um intermediário particular encontra-se geralmente dentro da capacidade daqueles com prática na arte após a leitura desta patente.

Exemplo 48. Preparação do intermediário etil éster do ácido 1-(4-t-butil-fenil)-piperidina-4-carboxílico.

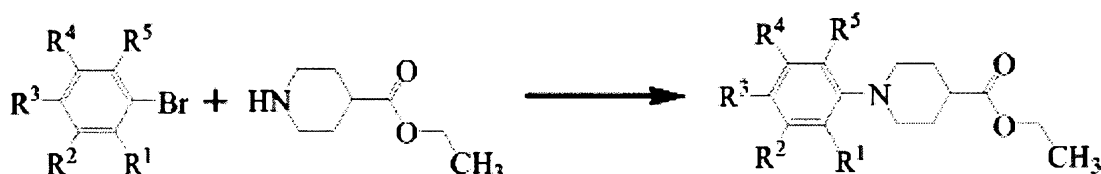


4-Bromobenzotrifluoreto (572 μ l, 3,30 mmol), etil éster do ácido piperidina-4-carboxílico (985 μ l, 6,00 mmol), tris-(dibenzilidenoacetona)-dipaládio (62 mg, 0,07 mmol), 2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftalina (121 mg, 0,19 mmol), e t-butóxido de sódio (576 mg, 6,0 mmol) foram dissolvidos em tolueno (5 ml). A mistura resultante foi irradiada a 120°C durante 30 min em um forno de microondas. A mistura foi então resfriada à temperatura ambiente e diluída com acetato de etila (20 ml). Isto resultou em um precipitado. O precipitado foi separado por meio de filtração, e o filtrado foi concentrado em vácuo. Purificação por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (diclorometano/dietiléter; eluindo-se primeiro com uma mistura a 1:0 (i.e., todo o diclorometano), e então com uma mistura a 6:1) deu o produto desejado como um óleo (110 mg, 12 % de rendimento).

Em muitos casos, o método do Exemplo 48 pode ser preparado para preparar outros compostos que são úteis como intermediários para preparar compostos (e seus sais) desta invenção. Um esquema ilustrativo genérico é como a seguir:

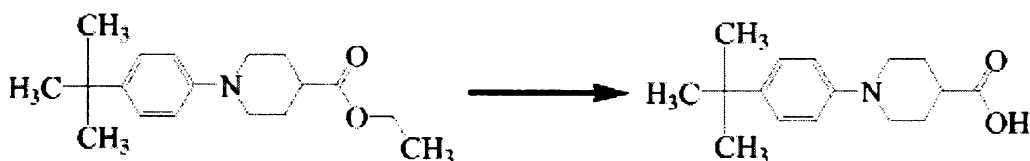


Aqui, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 são como definido acima para os compostos desta invenção. R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , e R^h são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, hidróxi, alquila, e alcóxi. Outro esquema genérico ilustrativo é como a seguir:



5 A determinação da adequabilidade dos métodos (e quaisquer adaptações de rotina necessárias) para a preparação de um intermediário particular encontra-se geralmente dentro da capacidade daqueles com prática na arte após a leitura desta patente.

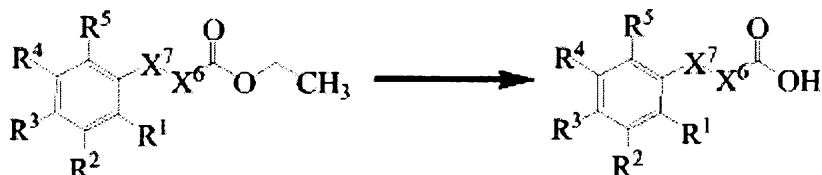
10 Exemplo 49. Preparação do intermediário ácido 1-(4-t-butil-fenil)-piperidina-4-carboxílico.



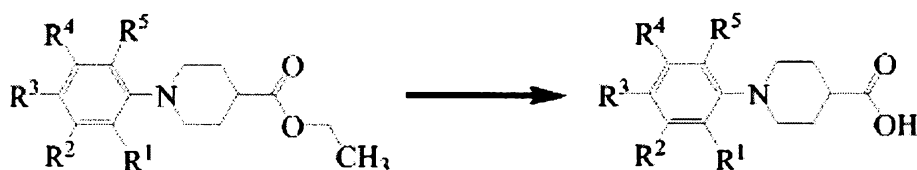
15 Etil éster do ácido 1-(4-t-butil-fenil)-piperidina-4-carboxílico (120 mg, 0,41 mmol, preparado de acordo com o Exemplo 48) foi diluído em metanol (4 ml). Adicionou-se então uma solução aquosa de hidróxido de sódio (2 ml, 4M, 8,00 mmol). A mistura resultante foi aquecida a 90°C, e
20 então mantida àquela temperatura durante 3 h. Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura foi filtrada. O filtrado foi diluído com água (10 ml), e a fase aquosa foi lavada com acetato de etila (10 ml). A fase aquosa foi então acidificada a um pH de 4 com HCl 1 M e então extraída com acetato de etila (2x10 ml). A camada orgânica foi coletada, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada em vácuo. O produto desejado foi isolado

como um sólido (28 mg, 26 % de rendimento).

Em muitos casos, o método do Exemplo 49 pode ser preparado para preparar outros compostos que são úteis como intermediários para preparar compostos (e seus sais) desta invenção. Um esquema ilustrativo genérico é como a seguir:

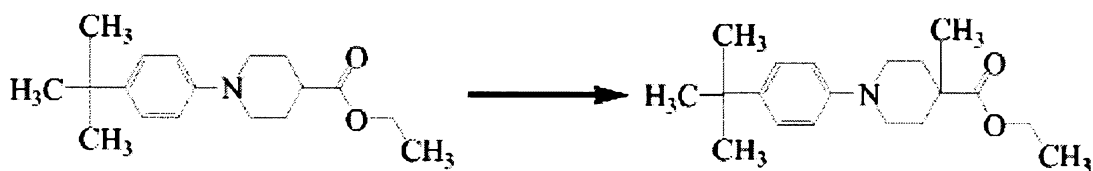


Aqui, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X^6 , e X^7 são como definido acima para os compostos desta invenção. Outro esquema genérico ilustrativo é como a seguir:



A determinação da adequabilidade dos métodos (e quaisquer adaptações de rotina necessárias) para a preparação de um intermediário particular encontra-se geralmente dentro da capacidade daqueles com prática na arte após a leitura desta patente.

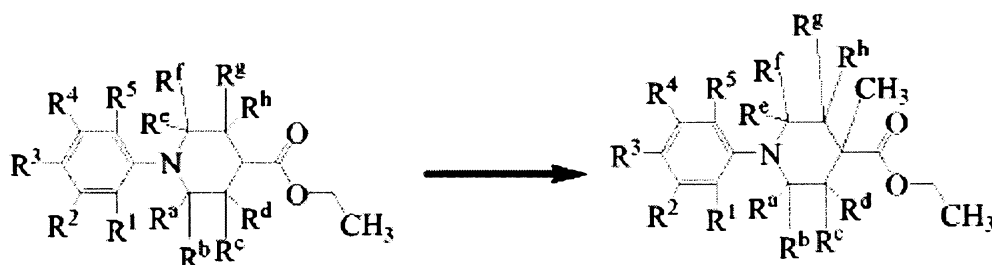
Exemplo 50. Preparação do intermediário etil éster do ácido 1-(4-t-butil-fenil)-4-metil-piperidina-4-carboxílico.



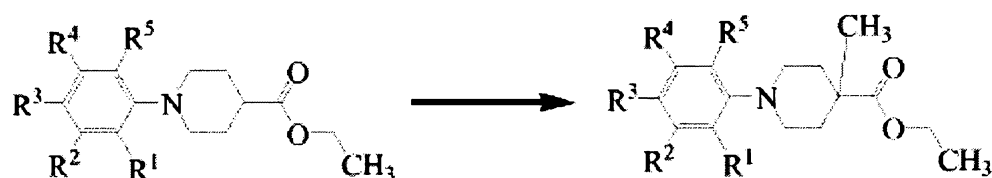
Diisopropilamina (113 μ l, 0,81 mmol) foi diluída com tetraidrofurano (1 ml). A solução resultante foi resfriada a 0°C, e adicionou-se então uma solução de n-butil lítio em cicloexano (400 μ l, 2M, 0,80 mmol). A mistura foi agitada a 0°C durante 30 min. A mistura foi então resfriada a -78°C, e adicionou-se uma solução do etil éster do ácido 1-(4-t-butil-fenil)-piperidina-4-carboxílico (118 mg, 0,41 mmol, preparado de acordo com o

Exemplo 48) em tetraidrofurano (3 ml). Após 30 min, adicionou-se iodeto de metila (57 μ l, 0,41 mmol). Em seguida, a mistura foi mantida a -78°C durante 1 h. A mistura foi então deixada elevar-se à temperatura ambiente, e mantida àquela temperatura durante 1 h. A mistura foi então extinta com cloreto de amônio aquoso saturado (15 ml). A fase orgânica foi extraída com acetato de etila (20 ml). A fase orgânica foi então secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada em vácuo. O produto desejado foi isolado as um óleo (155 mg, rendimento quantitativo).

Em muitos casos, o método do Exemplo 50 pode ser preparado para preparar outros compostos que são úteis como intermediários para preparar compostos (e seus sais) desta invenção. Um esquema ilustrativo genérico é como a seguir:

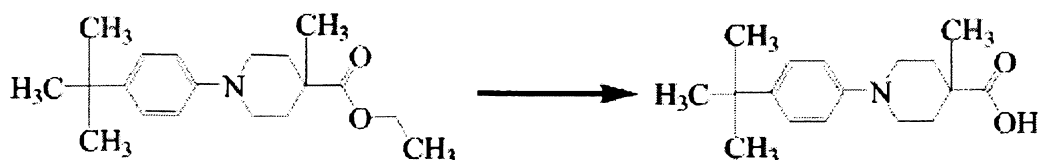


Aqui, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 são como definido acima para os compostos desta invenção. R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , e R^{11} são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, hidróxi, alquila, e alcóxi. Outro esquema genérico ilustrativo é como a seguir:



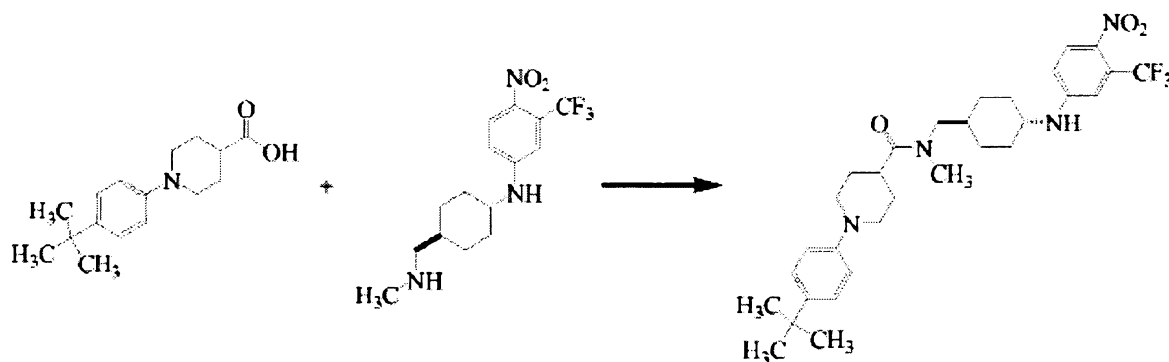
A determinação da adequabilidade dos métodos (e quaisquer adaptações de rotina necessárias) para a preparação de um intermediário particular encontra-se geralmente dentro da capacidade daqueles com prática na arte após a leitura desta patente.

Exemplo 51. Preparação do intermediário ácido 1-(4-t-butil-fenil)-4-metilpiperidina-4-carboxílico.



Etil éster do ácido 1-(4-t-butil-fenil)-4-metil-piperidina-4-carboxílico (155 mg, 0,62 mmol, preparado de acordo com o Exemplo 50 sem qualquer purificação adicional) foi diluído em metanol (4 ml). Adicionou-se então uma solução aquosa de hidróxido de sódio (2 ml, 4M, 8,00 mmol). A mistura resultante foi aquecida a 90°C e então mantida àquela temperatura durante 1 h. Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura foi filtrada. O filtrado foi diluído com água (10 ml), e a fase aquosa foi lavada com acetato de etila (10 ml). A fase aquosa foi então acidificada a um pH de 4 com HCl 1 M e extraída com acetato de etila (2x10 ml). A camada orgânica foi coletada, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada em vácuo. O produto desejado foi isolado como um sólido (81 mg, 48 % de rendimento).

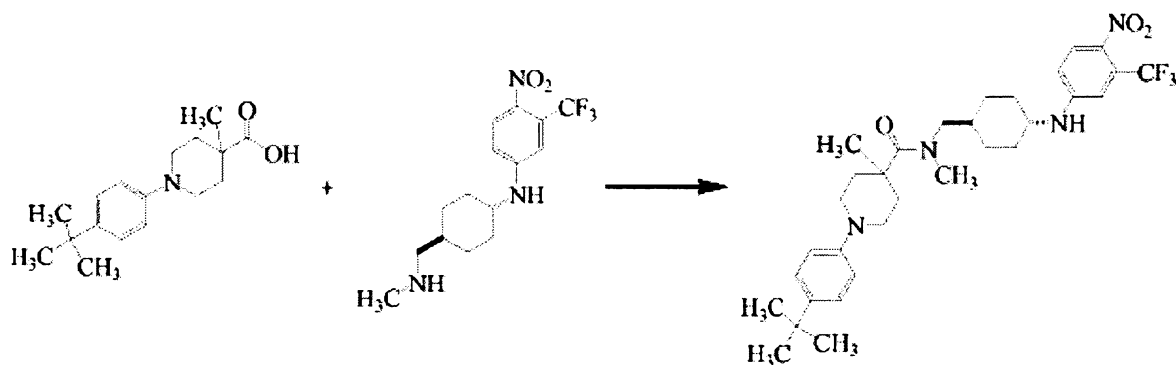
Exemplo 52. Preparação de 1-(4-t-butil-fenil)-N-metil-N-[trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexilmetil]-piperidina-4-carboxamida.



Ácido 1-(4-t-butil-fenil)-piperidina-4-carboxílico (29 mg, 0,11 mmol, preparado de acordo com o Exemplo 49), hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (38 mg, 0,11 mmol), e diisopropiletilamina (87 µl, 0,50 mmol) foram dissolvidos em uma mistura a 1:1 de tetraidrofurano seco (0,5 ml) e dimetilformamida seca (0,5 ml). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 5 min. Adicionou-se então uma solução de (trans-4-metilaminometil-cicloexil)-4-

nitro-3-trifluorometil-fenil)-amina (35 mg, 0,10 mmol, preparada de acordo com o Exemplo 47) em uma mistura a 1:1 de tetraidrofurano seco (0,5 ml) e dimetilformamida seca (0,5 ml). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h. A mistura foi então diluída com diclorometano (10 ml), e a fase orgânica foi lavada com água (5 ml), e então hidrogeniocarbonato saturado aquoso (2x5 ml). A camada orgânica foi coletada, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada em vácuo. O resíduo obtido foi purificado por meio de HPLC preparativa. Após a liofilização das frações de interesse, o produto desejado foi isolado como um sólido amarelo (40 mg, 63 % de rendimento). A estrutura foi confirmada usando-se o Protocolo U-A. Massa calculada = 575; massa observada = 575; tempo de retenção de HPLC = 4,32 min.

Exemplo 53. Preparação de 1-(4-t-butil-fenil)-N-dimetil-N-[trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexilmetil]-4-metil-piperidina-4-carboxamida.



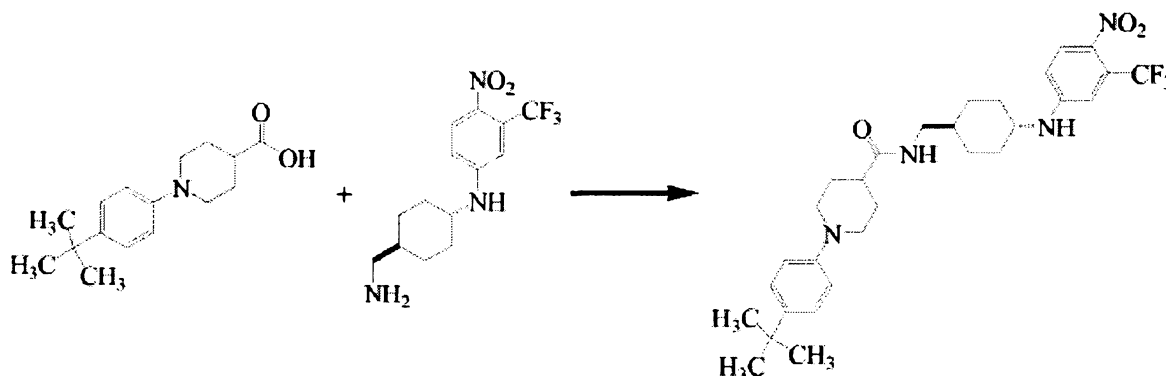
Ácido 1-(4-t-butil-fenil)-4-metilpiperidina-4-carboxílico (30 mg, 0,11 mmol, preparado de acordo com o Exemplo 51), hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (38 mg, 0,11 mmol), e diisopropiletilamina (87 µl, 0,50 mmol) foram dissolvidos em uma mistura a 1:1 de tetraidrofurano seco (0,5 ml) e dimetilformamida seca (0,5 ml). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 5 min. Adicionou-se uma solução de (trans-4-metilaminometil-cicloexil)-4-nitro-3-trifluorometil-fenil)-amina (35 mg, 0,10 mmol, preparada de acordo com o

Exemplo 47) em uma mistura a 1:1 de tetraidrofurano seco (0,5 ml) e dimetilformamida seca (0,5 ml). A mistura foi então agitada à temperatura ambiente durante 3 h. Em seguida, a mistura foi diluída com diclorometano (10 ml), e fase orgânica foi lavada com água (5 ml), e então

5 hidrogeniocarbonato saturado aquoso (2x5 ml). A camada orgânica foi coletada, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada em vácuo. O resíduo resultante foi purificado por meio de HPLC preparativa. Após a liofilização das frações de interesse, o produto desejado foi isolado como um sólido amarelo (10 mg, 15 % de rendimento). A estrutura foi confirmada

10 usando-se o Protocolo U-A. Massa calculada = 589; massa observada = 589; tempo de retenção de HPLC = 4,59 min.

Exemplo 54. Preparação do intermediário 1-(4-t-butil-fenil)-N-[trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexilmetil]-piperidina-4-carboxamida.

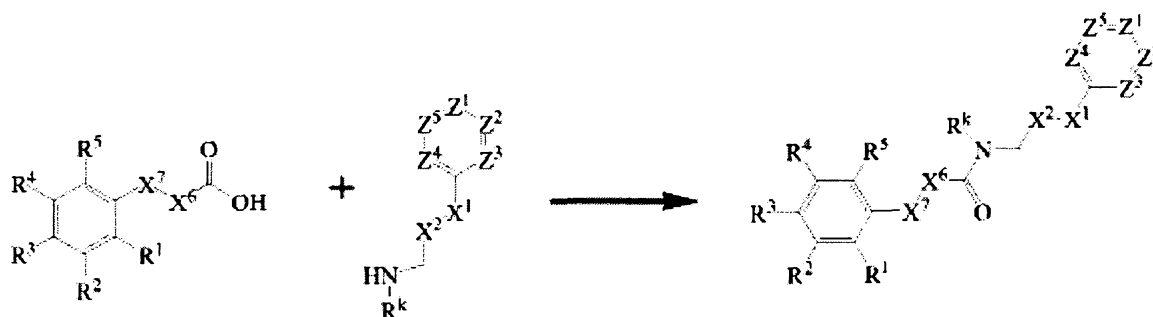


15 ácido 1-(4-t-butil-fenil)-piperidina-4-carboxílico (29 mg, 0,11 mmol, preparado de acordo com o Exemplo 49), hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (38 mg, 0,11 mmol), e diisopropiletilamina (87 µl, 0,50 mmol) foram dissolvidos em uma mistura a 1:1 de tetraidrofurano seco (0,5 ml) e dimetilformamida seca (0,5 ml). A

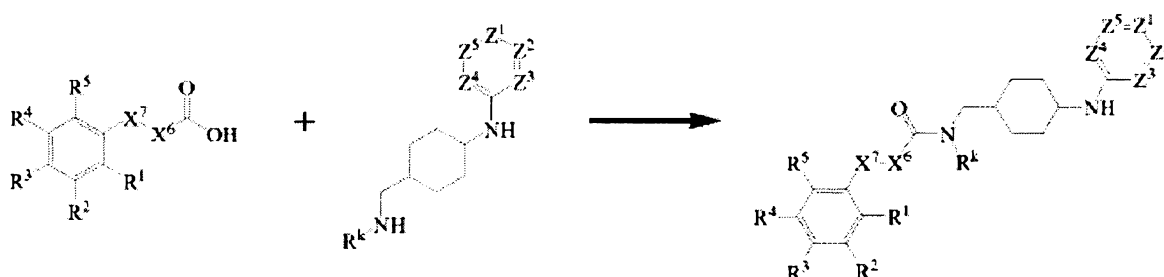
20 mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 5 min. Adicionou-se então uma solução de (trans-4-aminometil-cicloexil)-4-nitro-3-trifluorometil-fenil)-amina (35 mg, 0,11 mmol, preparada de acordo com o Exemplo 45) em uma mistura a 1:1 de tetraidrofurano seco (0,5 ml) e

dimetilformamida seca (0,5 ml). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h. A mistura foi então diluída com diclorometano (10 ml), e fase orgânica foi lavada com água (5 ml) e então hidrogeniocarbonato saturado aquoso (2x5 ml). A camada orgânica foi coletada, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada em vácuo. O resíduo resultante foi purificado por meio de HPLC preparativa. Após a liofilização das frações de interesse, o produto desejado foi isolado como um sólido amarelo (4 mg, 9 % de rendimento). A estrutura foi confirmada usando-se o Protocolo U-B. Massa calculada = 561; massa observada = 561; tempo de retenção de HPLC = 5,21 min.

Em muitos casos, os métodos dos Exemplos 52-54 pode ser preparado para preparar outros compostos (e seus sais) desta invenção. Um esquema ilustrativo genérico é como a seguir:

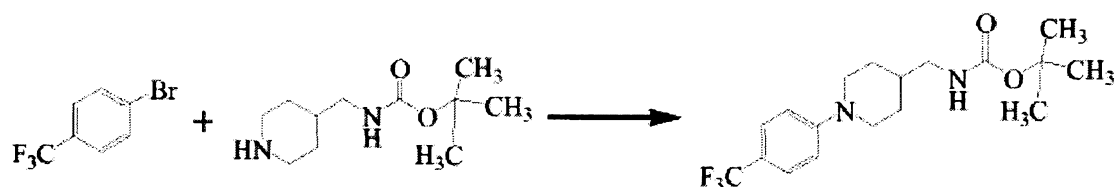


Aqui, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, X¹, X², X⁶, X⁷, Z¹, Z², Z³, Z⁴, e Z⁵ são como definido acima para os compostos desta invenção. e R^k é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, C₁-C₆-alquila, C₂-C₆-alquenila, e C₂-C₆-alquinila. O C₁-C₆-alquila, C₂-C₆-alquenila, e C₂-C₆-alquinila são opcionalmente substituídos por um ou mais halogênios selecionados independentemente. Outro esquema genérico ilustrativo é como a seguir:



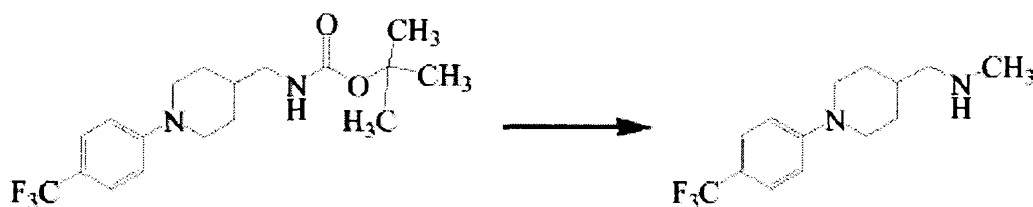
A determinação da adequabilidade dos métodos (e quaisquer adaptações de rotina necessárias) para a preparação de um composto particular (ou sal do mesmo) encontra-se geralmente dentro da capacidade daqueles com prática na arte após a leitura desta patente.

5 Exemplo 55. Preparação de t-butil éster do ácido [1-(4-trifluorometil-fenil)-piperidin-4-ilmetil]-carbâmico.



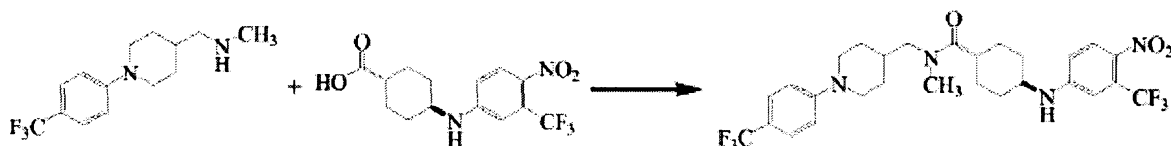
Uma solução de 1-bromo-4-trifluorometil-benzeno (50,0 g; 220 mmol) e t-butil éster do ácido piperidin-4-ilmetil-carbâmico (48,1 g; 220 mmol) em dioxano (1 l) foi adicionada a uma suspensão de acetato de paládio(II) (7,41 g; 33 mmol), carbonato de cézio (144,8 g; 440 mmol), e 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila (31,8 g; 45 mmol) em dioxano (1 l). A mistura resultante foi aquecida a 110°C, e então mantida àquela temperatura durante 28 h com agitação. A mistura foi então deixada resfriar à temperatura ambiente. Em seguida, a mistura de reação foi tratada com água (2 l) e extraída com diclorometano (2 x 1 l). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio e filtradas, e então os solventes foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi dissolvido em acetonitrilo (1,5 l). Adicionou-se então água (1,5 l) com agitação. Isto resultou em um precipitado, que foi filtrado e então secado de um dia para o outro a 40°C a uma pressão de 3 mbar dando o produto desejado (48,9 g; 136 mmol).

15 Exemplo 56. Preparação do intermediário metil-[1-(4-trifluorometil-fenil)-piperidin-4-ilmetil]-amina.



Uma solução de t-butil éster do ácido [1-(4-trifluorometil-fenil)-piperidin-4-ilmetil]-carbâmico (45 g; 126 mmol, preparada de acordo com o Exemplo 55) em tetraidrofurano (450 ml) foi adicionada ao longo de 7 min a uma solução molar de hidreto de lítio alumínio em tetraidrofurano (377 ml). A mistura resultante foi aquecida a 100°C, e então mantida àquela temperatura durante 195 min. Em seguida, a mistura foi deixada resfriar à temperatura ambiente e então despejada sobre uma mistura de gelo (500 g) e de HCl aquoso 2 N (350 ml). Os solventes orgânicos foram removidos por meio de evaporação sob pressão reduzida, e a fase aquosa foi basificada a um pH de 11 por meio de adição de NaOH aquoso 2 N. Isto resultou em um precipitado, que foi filtrado e secado a 40°C sob uma pressão de 3 mbar dando o produto desejado (17,7 g; 65 mmol).

Exemplo 57. Preparação de trans-N-metil-4-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenilamino)-N-((1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-il)metil)cicloexanocarboxamida.



Uma suspensão de ácido trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-cicloexanocarboxílico (7,88 g; 23,7 mmol, preparado de acordo com o Exemplo 42), diisopropil etil amina (8,56 ml; 47,4 mmol), e hexafluorofosfato de tetrametil-O-(1H-benzotriazol-1-il)urônio (8,74 g; 22,6 mmol) em uma mistura de diclorometano (300 ml) e dimetilsulfóxido (5 ml) foi agitada durante 20 min. Em seguida, adicionou-se metil-[1-(4-trifluorometil-fenil)-piperidin-4-ilmetil]-amina (6,15 g; 22,6 mmol, preparada de acordo com o Exemplo 56). A suspensão resultante foi agitada durante 15,5 h à temperatura ambiente. Isto resultou em uma solução transparente, que foi extraído com água (1 l). A fase orgânica foi secada sobre sulfato de sódio. Após concentrar sob pressão reduzida, o resíduo resultante obtida foi dissolvido em um pequeno volume de acetonitrilo e filtrado sobre um leito de

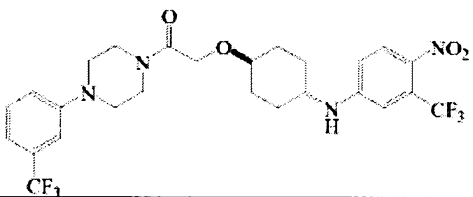
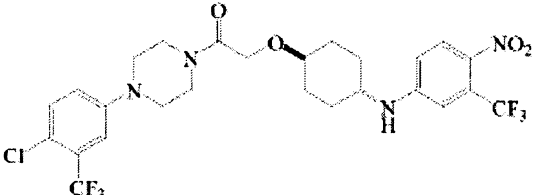
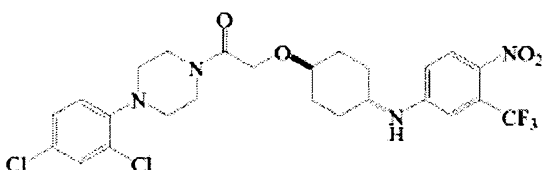
sílica-gel. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o sólido resultante foi secado a 40°C sob uma pressão de 3 mbar dando o produto desejado (12,9; 22,0 mmol).

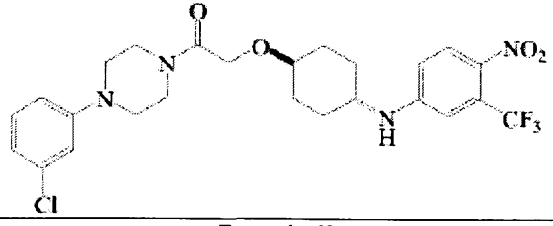
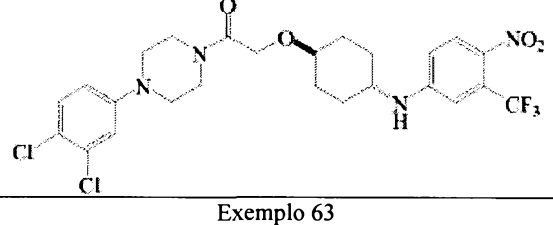
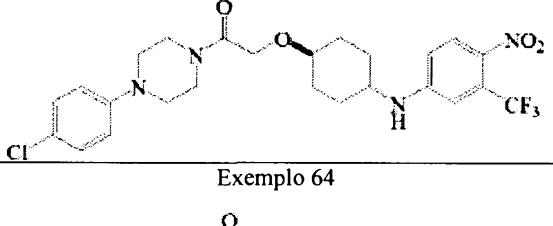
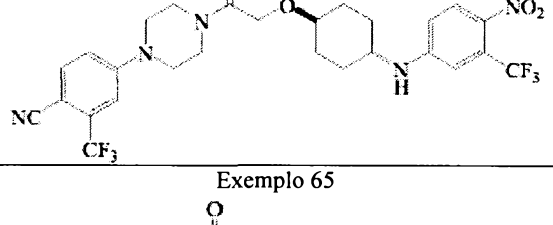
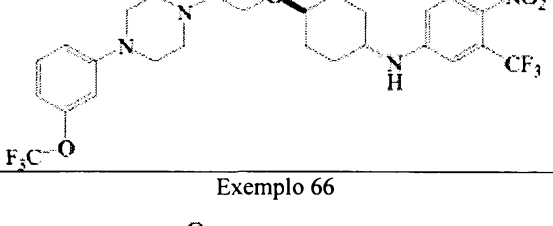
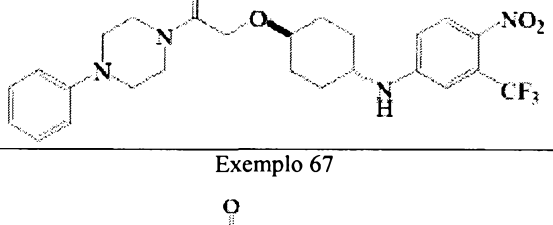
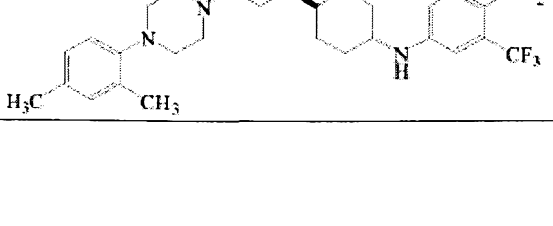
Exemplos de 58 a 265. Exemplos de compostos adicionais preparados pelos Requerentes de acordo com esta invenção.

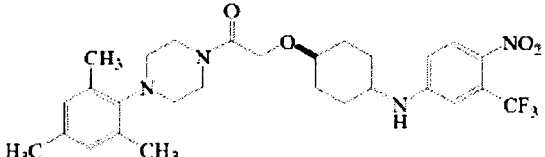
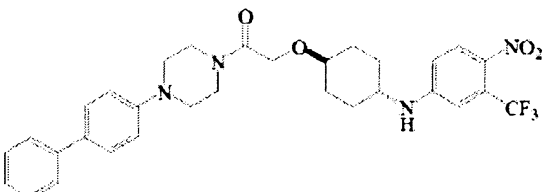
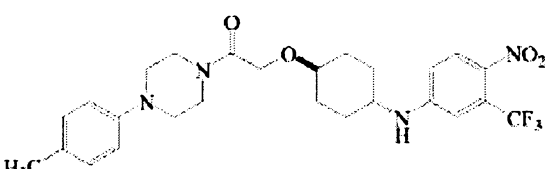
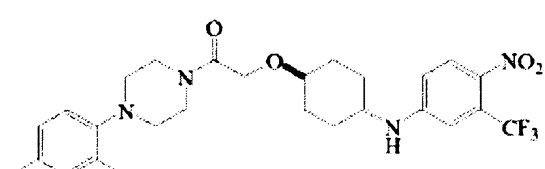
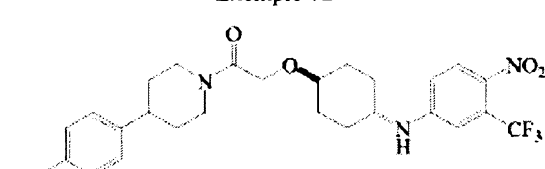
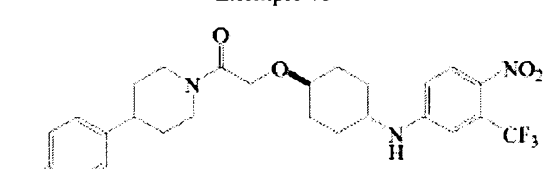
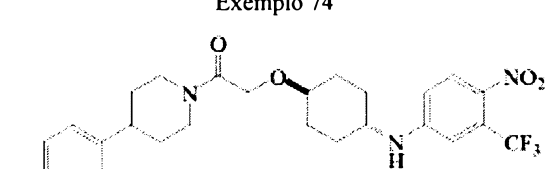
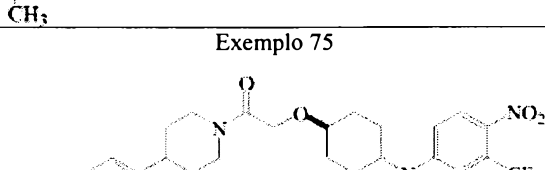
Os Requerentes prepararam vários outros compostos usando os protocolos acima, sozinhos ou em combinação [com] métodos geralmente conhecidos na arte. Referidos compostos incluem aqueles listados na Tabela II a seguir. A Tabela II também proporciona o protocolo usado para confirmar cada estrutura do composto, e também a massa calculada, a massa observada, e o tempo de retenção de HPLC.

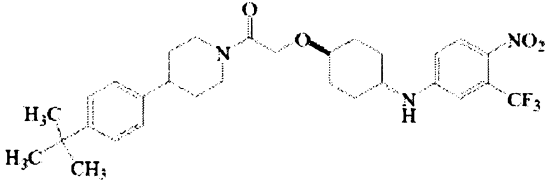
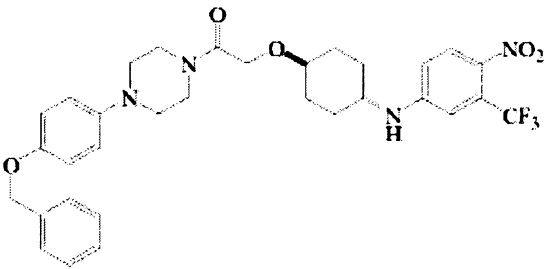
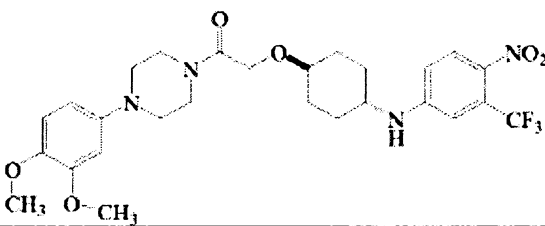
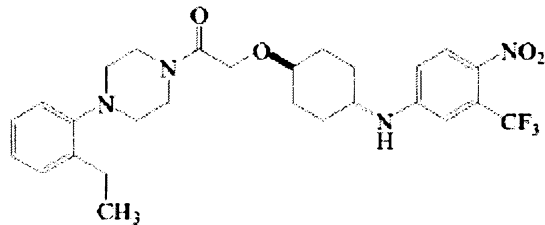
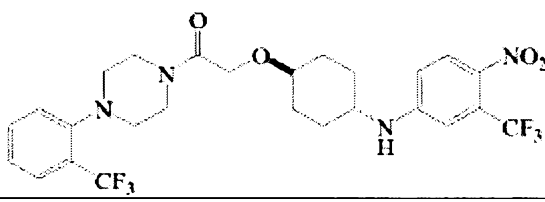
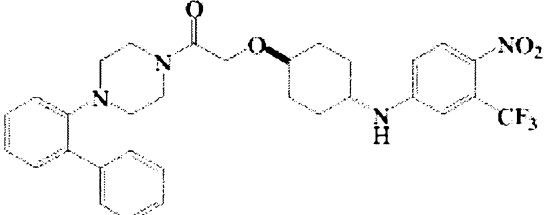
Tabela II

Compostos adicionais preparados pelos Requerentes de acordo com esta invenção

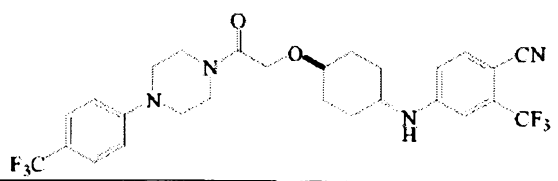
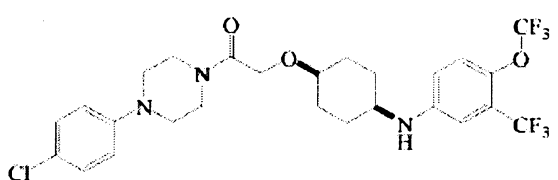
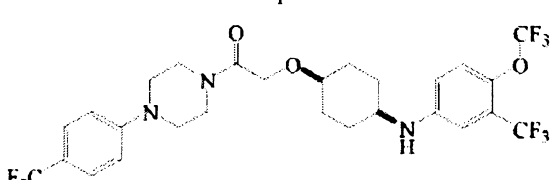
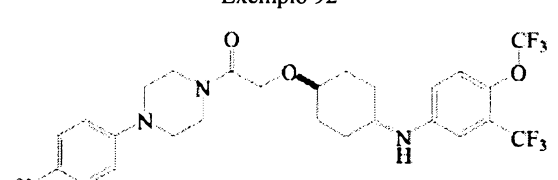
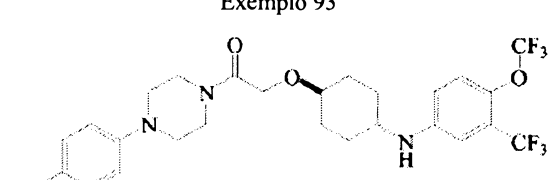
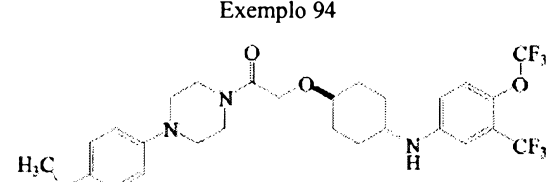
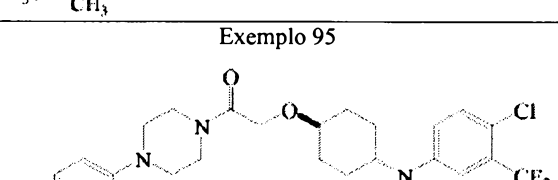
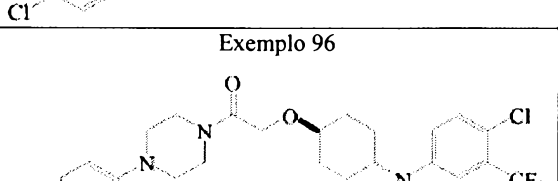
Estrutura do composto	Método de análise	Tempo de retenção (min)	Massa calculada	Massa obs.
Exemplo 58 	Protocolo II-A	4,57	575	575
Exemplo 59 	Protocolo II-A	4,70	609	609
Exemplo 60 	Protocolo II-A	4,70	575	575

Estrutura do composto	Método de análise	Tempo de retenção (min)	Massa calculada	Massa obs.
Exemplo 61 	Protocolo II-A	4,53	541	541
Exemplo 62 	Protocolo II-A	4,64	575	575
Exemplo 63 	Protocolo II-A	4,45	541	541
Exemplo 64 	Protocolo II-A	4,35	600	600
Exemplo 65 	Protocolo II-A	4,64	591	591
Exemplo 66 	Protocolo I-C	3,45	507	507
Exemplo 67 	Protocolo II-A	4,71	535	535

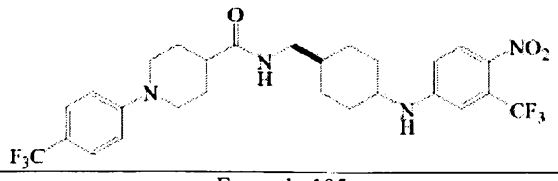
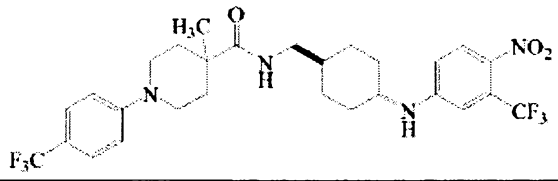
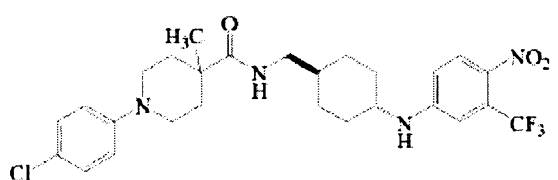
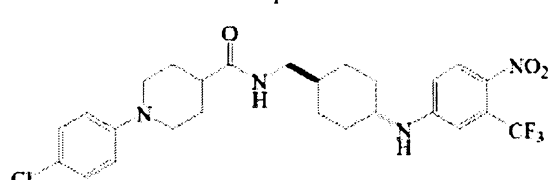
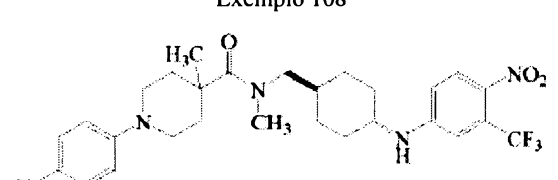
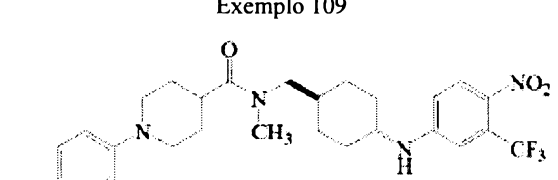
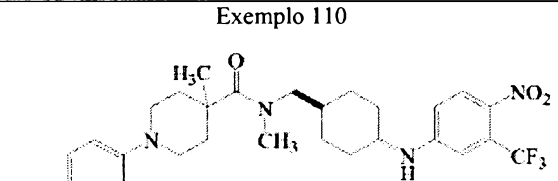
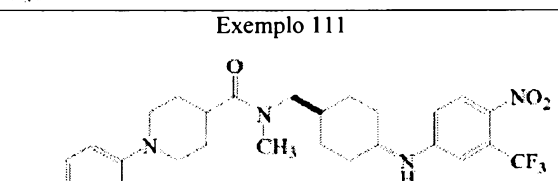
Estrutura do composto	Método de análise	Tempo de retenção (min)	Massa calculada	Massa obs.
Exemplo 68 	Protocolo II-A	4,89	549	549
Exemplo 69 	Protocolo II-A	4,67	583	583
Exemplo 70 	Protocolo II-A	4,36	521	521
Exemplo 71 	Protocolo II-A	4,36	543	543
Exemplo 72 	Protocolo II-A	4,60	520	520
Exemplo 73 	Protocolo II-A	4,61	540	540
Exemplo 74 	Protocolo II-A	4,37	536	536
Exemplo 75 	Protocolo II-A	4,83	582	582

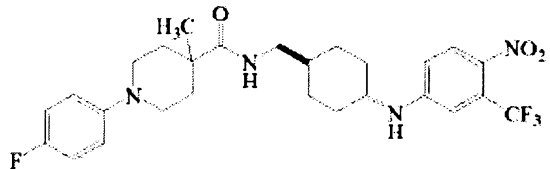
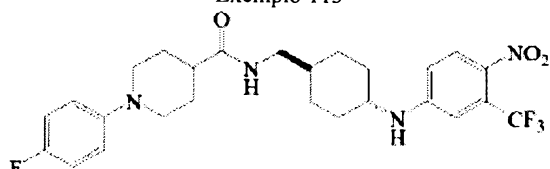
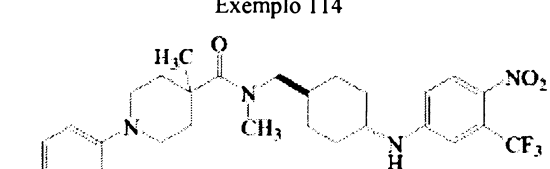
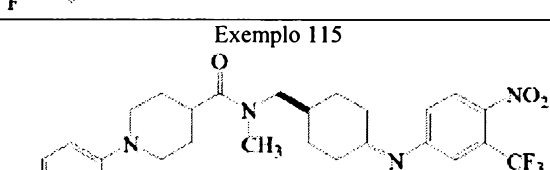
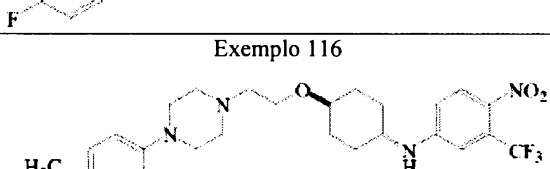
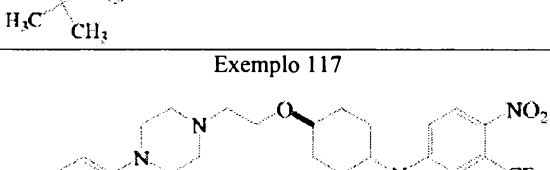
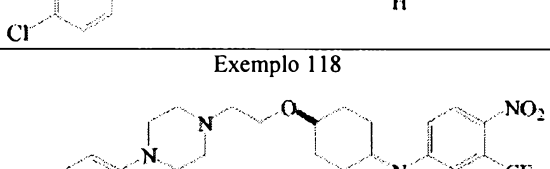
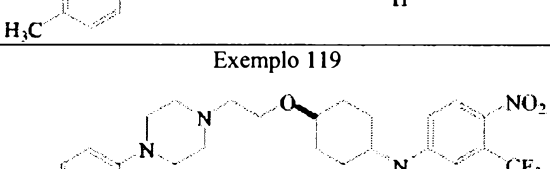
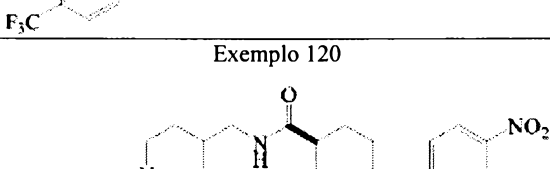
Estrutura do composto	Método de análise	Tempo de retenção (min)	Massa calculada	Massa obs.
Exemplo 76 	Protocolo II-A	4,97	562	562
Exemplo 77 	Protocolo II-A	4,56	613	613
Exemplo 78 	Protocolo II-A	3,89	567	567
Exemplo 79 	Protocolo II-A	4,71	535	535
Exemplo 80 	Protocolo II-A	4,62	575	575
Exemplo 81 	Protocolo II-A	4,85	583	583

Estrutura do composto	Método de análise	Tempo de retenção (min)	Massa calculada	Massa obs.
Exemplo 82	Protocolo II-A	4,67	579	579
Exemplo 83	Protocolo II-A	3,93	567	567
Exemplo 84	Protocolo I-A	5,21	561	561
Exemplo 85	Protocolo I-A	4,97	539	539
Exemplo 86	Protocolo I-C	3,65	519	519
Exemplo 87	Protocolo I-A	4,74	505	505
Exemplo 88	Protocolo II-A	4,38	521	521

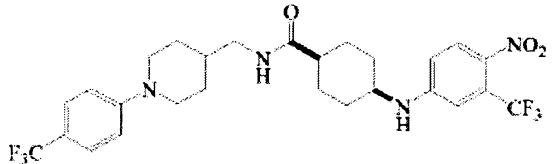
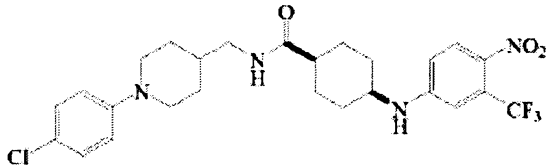
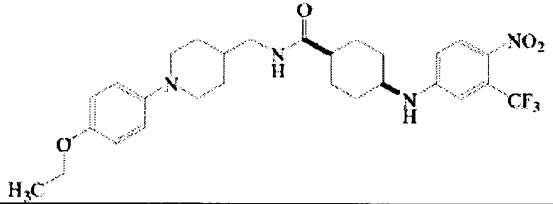
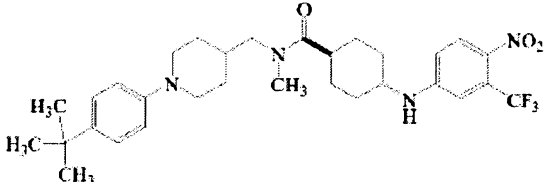
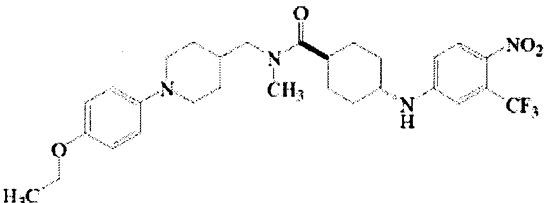
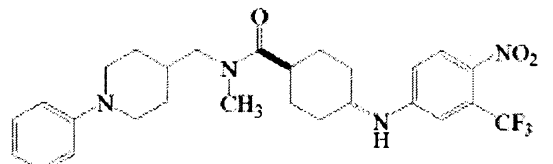
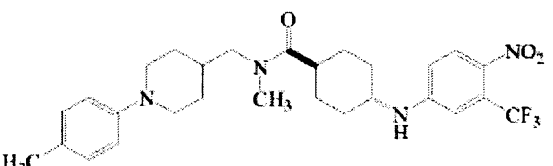
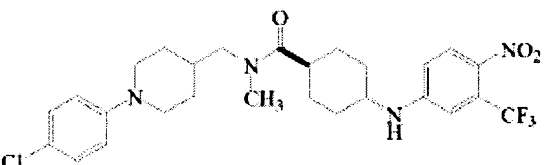
Estrutura do composto	Método de análise	Tempo de retenção (min)	Massa calculada	Massa obs.
Exemplo 89 	Protocolo II-A	4,46	555	555
Exemplo 90 	Protocolo I-B	6,13	580	580
Exemplo 91 	Protocolo I-B	6,14	614	614
Exemplo 92 	Protocolo I-B	6,07	580	580
Exemplo 93 	Protocolo I-B	6,09	614	614
Exemplo 94 	Protocolo I-B	6,30	602	602
Exemplo 95 	Protocolo I-B	6,02	530	530
Exemplo 96 	Protocolo I-B	6,04	564	564

Estrutura do composto	Método de análise	Tempo de retenção (min)	Massa calculada	Massa obs.
Exemplo 97	Protocolo I-B	6,05	602	602
Exemplo 98	Protocolo I-B	6,07	530	530
Exemplo 99	Protocolo I-B	6,09	564	564
Exemplo 100	Protocolo I-B	6,32	552	552
Exemplo 101	Protocolo I-B	6,02	528	528
Exemplo 102	Protocolo I-B	5,76	524	524
Exemplo 103	Protocolo I-B	6,27	550	550

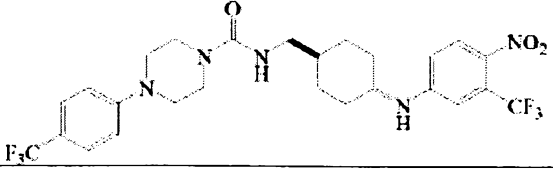
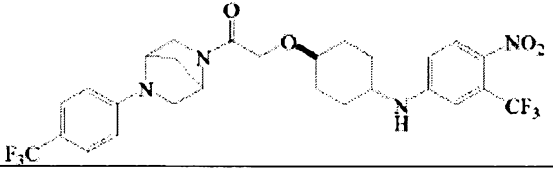
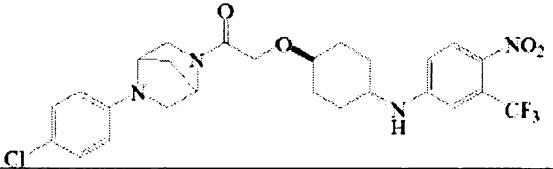
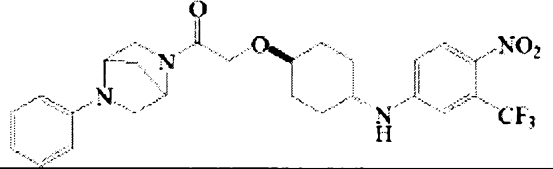
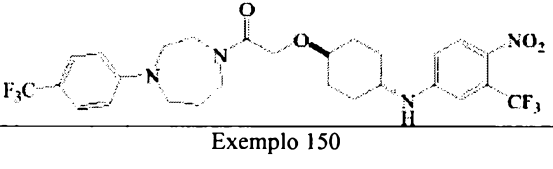
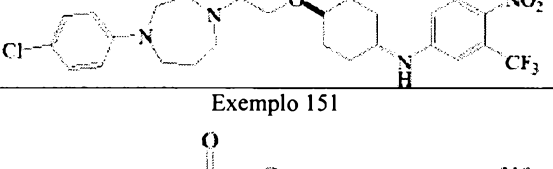
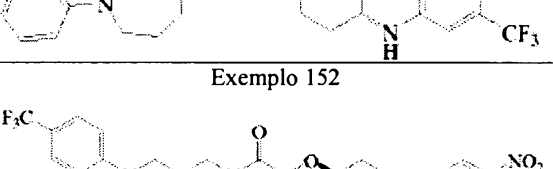
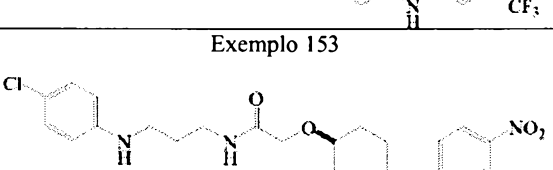
Estrutura do composto	Método de análise	Tempo de retenção (min)	Massa calculada	Massa obs.
Exemplo 104 	Protocolo II-B	4,90	573	573
Exemplo 105 	Protocolo II-B	5,11	587	587
Exemplo 106 	Protocolo II-B	5,02	553	553
Exemplo 107 	Protocolo II-B	4,79	539	539
Exemplo 108 	Protocolo I-A	4,80	567	567
Exemplo 109 	Protocolo I-A	4,52	553	553
Exemplo 110 	Protocolo I-A	4,99	601	601
Exemplo 111 	Protocolo I-A	4,75	587	587

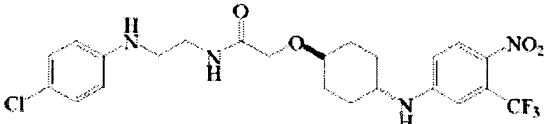
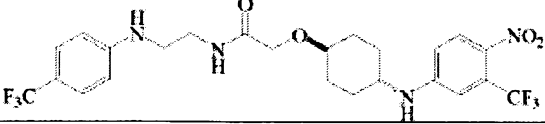
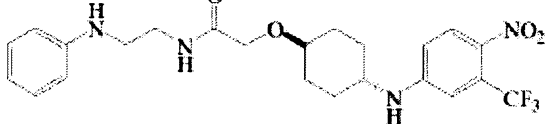
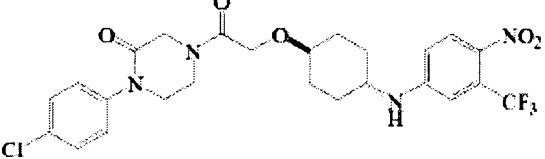
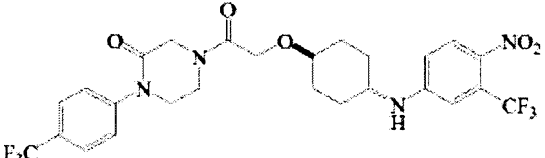
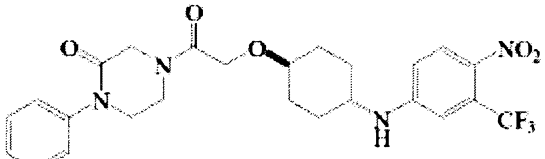
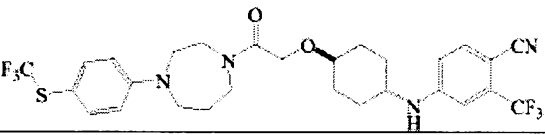
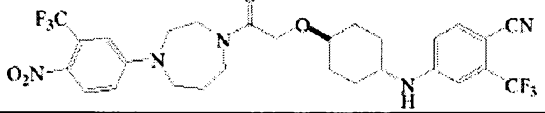
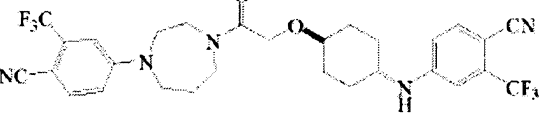
Estrutura do composto	Método de análise	Tempo de retenção (min)	Massa calculada	Massa obs.
Exemplo 112 	Protocolo I-A	4,00	537	537
Exemplo 113 	Protocolo I-A	3,75	523	523
Exemplo 114 	Protocolo II-A	4,28	551	551
Exemplo 115 	Protocolo II-A	3,99	537	537
Exemplo 116 	Protocolo I-C	3,21	549	549
Exemplo 117 	Protocolo I-C	3,06	527	527
Exemplo 118 	Protocolo I-C	3,04	507	507
Exemplo 119 	Protocolo I-A	4,15	561	561
Exemplo 120 	Protocolo II-A	4,47	572,5	572,8

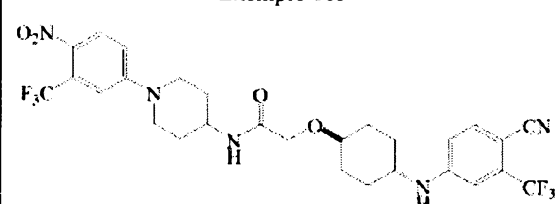
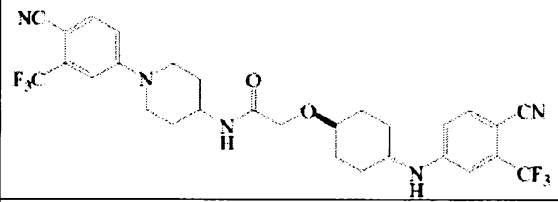
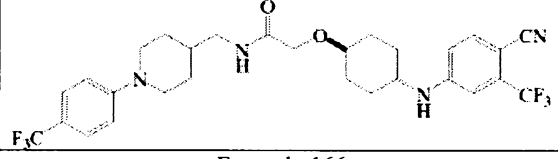
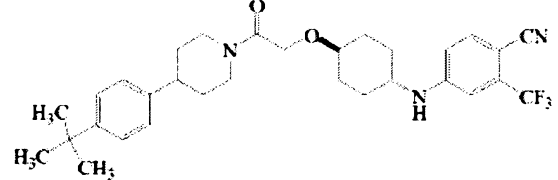
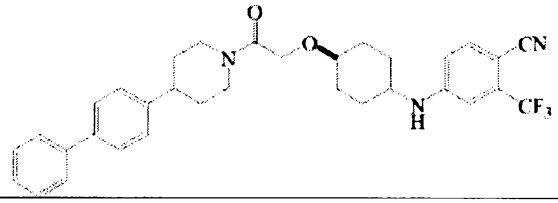
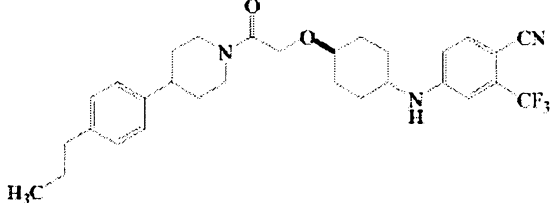
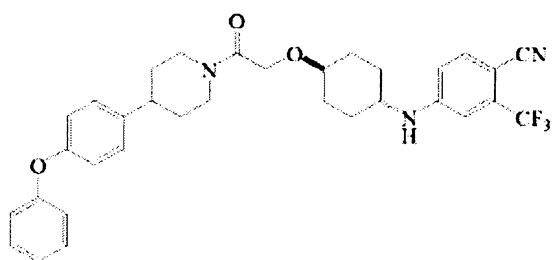
Estrutura do composto	Método de análise	Tempo de retenção (min)	Massa calculada	Massa obs.
Exemplo 121	Protocolo II-A	4,12	539,0	538,8
Exemplo 122	Protocolo II-A	3,69	560,7	560,9
Exemplo 123	Protocolo II-A	3,36	518,6	518,9
Exemplo 124	Protocolo II-A	3,24	504,5	504,9
Exemplo 125	Protocolo II-A	3,42	548,6	549,3
Exemplo 126	Protocolo II-C	3,75	504,5	505,2
Exemplo 127	Protocolo II-C	3,55	518,6	519,2
Exemplo 128	Protocolo II-C	4,10	560,7	561,2

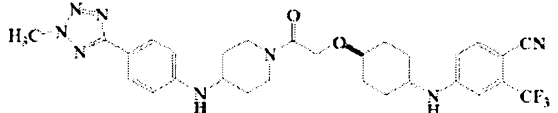
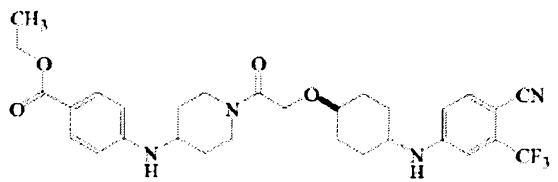
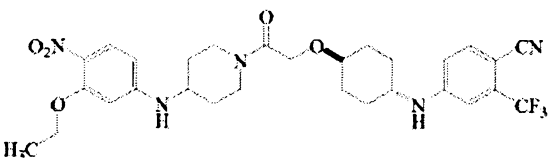
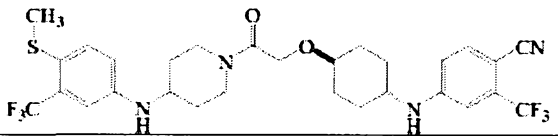
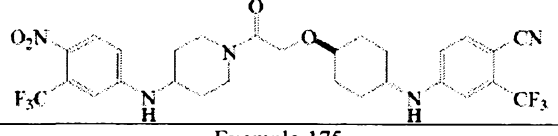
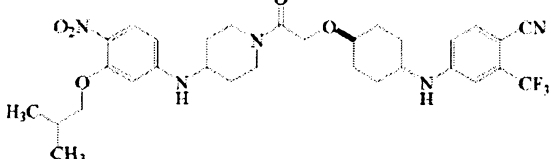
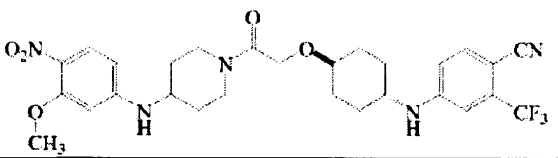
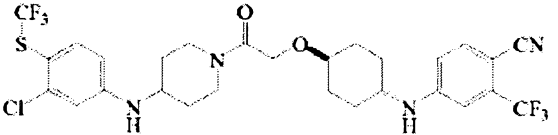
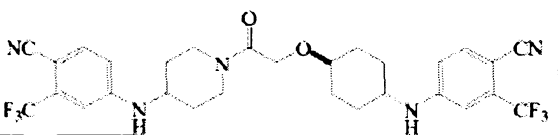
Estrutura do composto	Método de análise	Tempo de retenção (min)	Massa calculada	Massa obs.
Exemplo 129 	Protocolo II-C	4,89	572,5	573,2
Exemplo 130 	Protocolo II-C	4,78	539,0	539,2
Exemplo 131 	Protocolo II-C	3,31	548,6	549,2
Exemplo 132 	Protocolo II-A	3,88	574,7	574,9
Exemplo 133 	Protocolo II-A	3,88	562,6	562,9
Exemplo 134 	Protocolo II-A	4,01	518,6	518,7
Exemplo 135 	Protocolo II-A	4,74	532,6	532,9
Exemplo 136 	Protocolo I-B	5,48	553,0	553,1

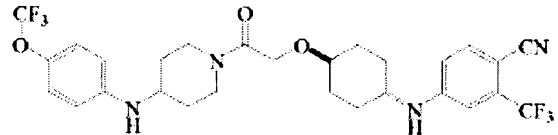
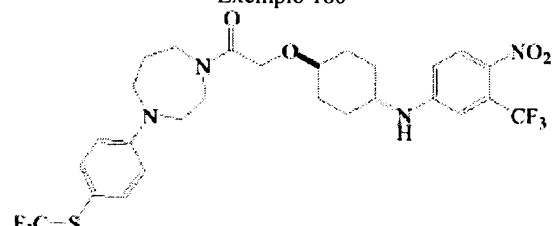
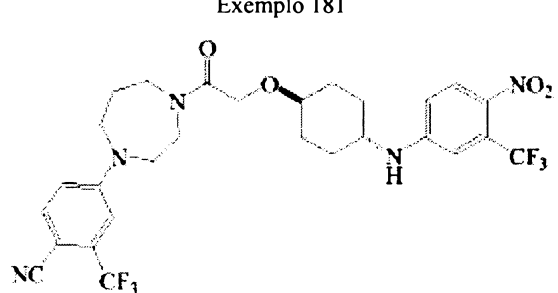
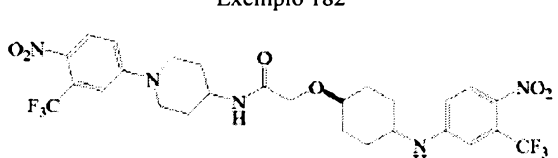
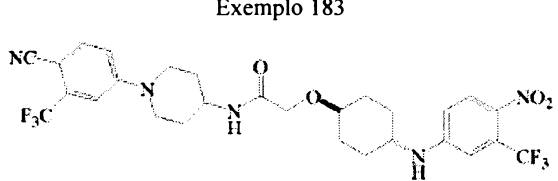
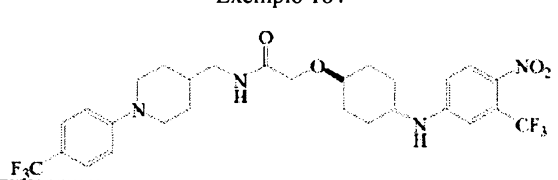
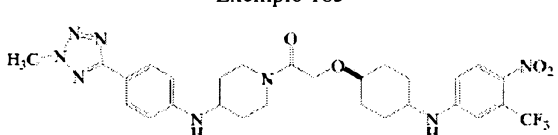
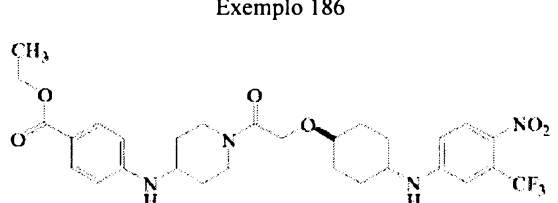
Estrutura do composto	Método de análise	Tempo de retenção (min)	Massa calculada	Massa obs.
Exemplo 137	Protocolo II-B	4,32	530,5	531,3
Exemplo 138	Protocolo I-B	5,96	587,6	588,2
Exemplo 139	Protocolo I-B	5,95	554,0	554,2
Exemplo 140	Protocolo I-B	5,78	537,6	538,2
Exemplo 141	Protocolo I-B	6,18	575,7	576,3
Exemplo 142	Protocolo I-B	5,34	523,5	524,2
Exemplo 143	Protocolo I-B	5,88	561,6	562,3
Exemplo 144	Protocolo I-B	5,70	540,0	540,2

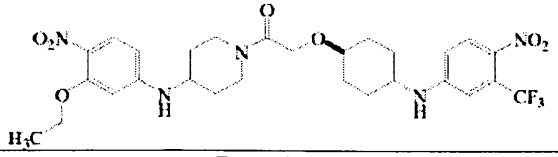
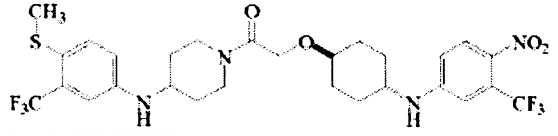
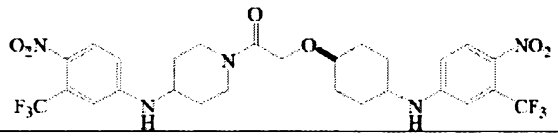
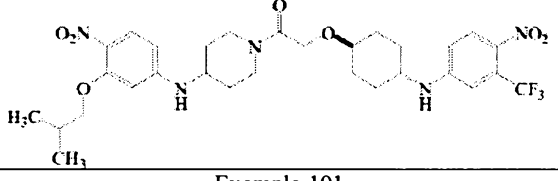
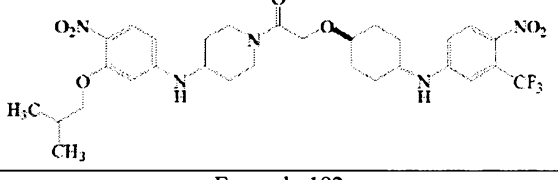
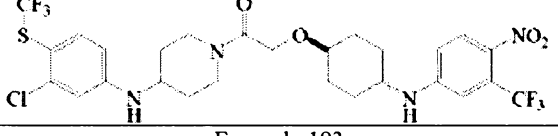
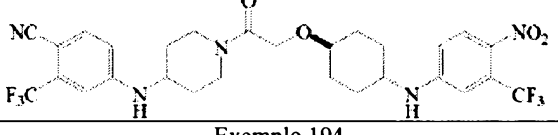
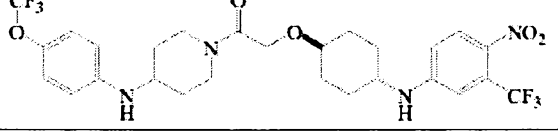
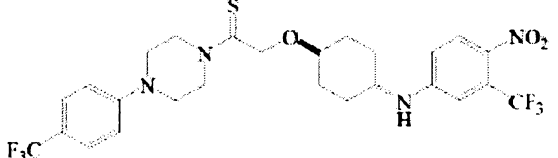
Estrutura do composto	Método de análise	Tempo de retenção (min)	Massa calculada	Massa obs.
Exemplo 145 	Protocolo I-B	5,73	573,5	574,2
Exemplo 146 	Protocolo I-B	5,91	586,5	587,2
Exemplo 147 	Protocolo I-B	5,88	553,0	553,2
Exemplo 148 	Protocolo I-B	5,73	518,5	519,2
Exemplo 149 	Protocolo I-B	5,95	588,5	589,2
Exemplo 150 	Protocolo I-B	5,94	555,0	555,2
Exemplo 151 	Protocolo I-B	5,80	520,5	521,2
Exemplo 152 	Protocolo I-B	5,89	562,5	563,2
Exemplo 153 	Protocolo I-B	5,81	529,0	529,2

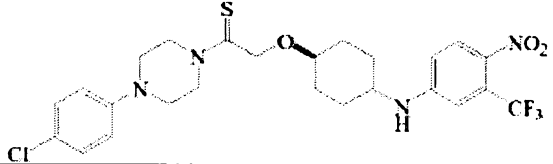
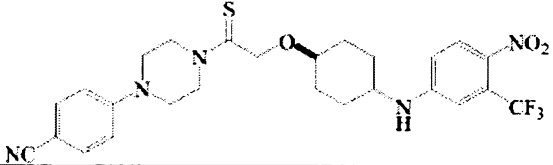
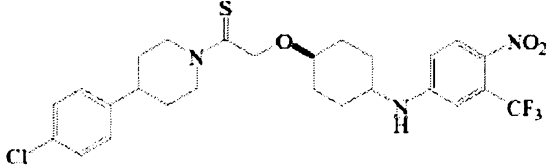
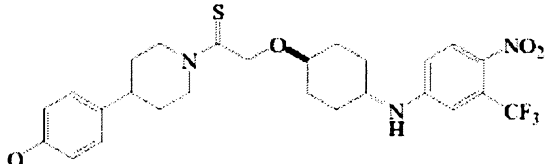
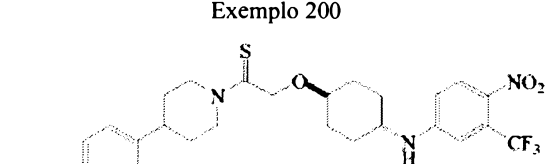
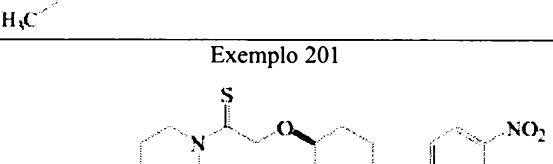
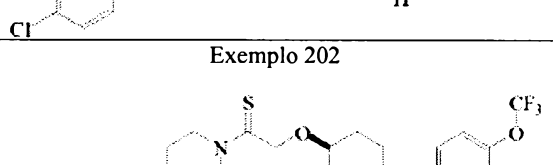
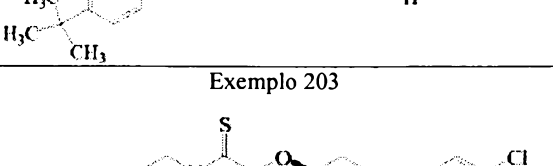
Estrutura do composto	Método de análise	Tempo de retenção (min)	Massa calculada	Massa obs.
Exemplo 154 	Protocolo I-B	5,77	514,9	515,2
Exemplo 155 	Protocolo I-B	5,82	548,5	549,2
Exemplo 156 	Protocolo I-B	5,57	480,5	481,2
Exemplo 157 	Protocolo I-B	5,51	555,0	555,2
Exemplo 158 	Protocolo I-B	5,60	588,5	589,2
Exemplo 159 	Protocolo I-B	5,33	520,5	521,2
Exemplo 160 	Protocolo I-B	6,08	600,6	601,2
Exemplo 161 	Protocolo I-B	5,74	613,6	614,2
Exemplo 162 	Protocolo I-B	5,68	593,6	594,2

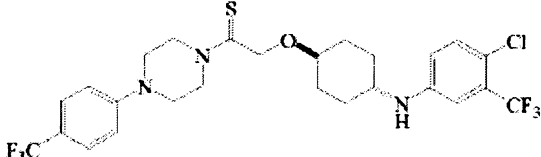
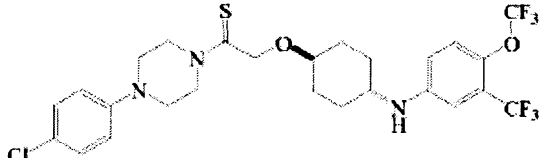
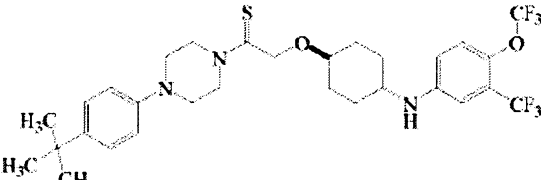
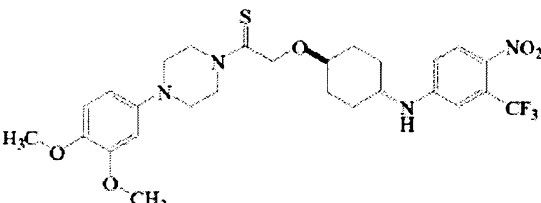
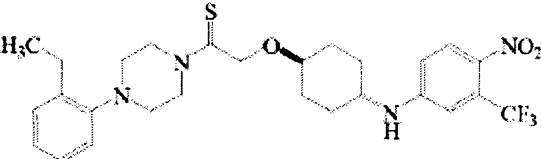
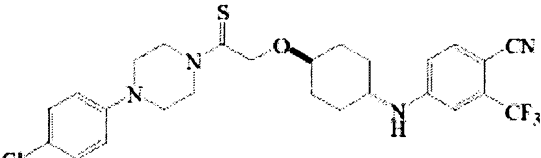
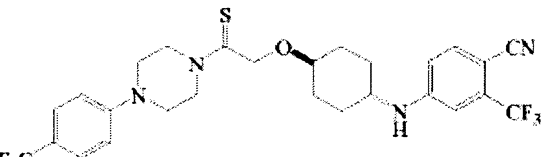
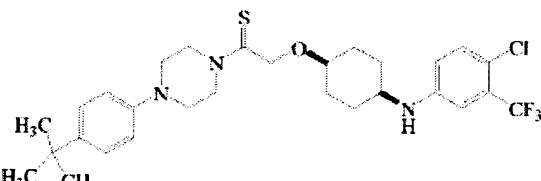
Estrutura do composto	Método de análise	Tempo de retenção (min)	Massa calculada	Massa obs.
Exemplo 163 	Protocolo I-B	5,86	613,6	614,2
Exemplo 164 	Protocolo I-B	5,80	593,6	594,2
Exemplo 165 	Protocolo I-B	6,04	582,6	583,2
Exemplo 166 	Protocolo I-B	6,33	541,7	542,3
Exemplo 167 	Protocolo I-B	6,22	561,6	562,3
Exemplo 168 	Protocolo I-B	6,29	527,6	528,3
Exemplo 169 	Protocolo I-B	6,19	577,6	578,3

Estrutura do composto	Método de análise	Tempo de retenção (min)	Massa calculada	Massa obs.
Exemplo 170 	Protocolo I-B	5,48	582,6	583,3
Exemplo 171 	Protocolo I-B	5,72	572,6	572,1
Exemplo 172 	Protocolo I-B	5,59	589,6	590,3
Exemplo 173 	Protocolo I-B	5,97	614,7	615,2
Exemplo 174 	Protocolo I-B	5,77	613,6	614,2
Exemplo 175 	Protocolo I-B	5,86	617,7	618,3
Exemplo 176 	Protocolo I-B	5,45	575,6	576,2
Exemplo 177 	Protocolo I-B	6,19	635,1	635,2
Exemplo 178 	Protocolo I-B	5,71	593,6	594,2

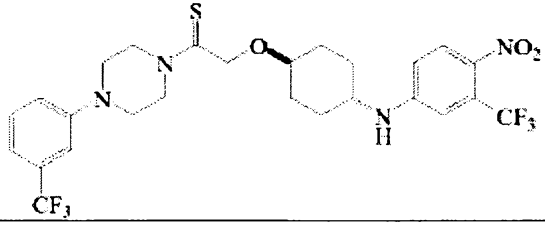
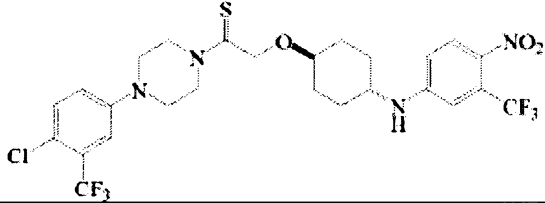
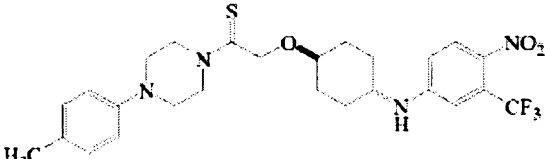
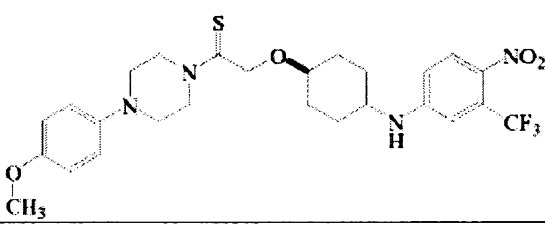
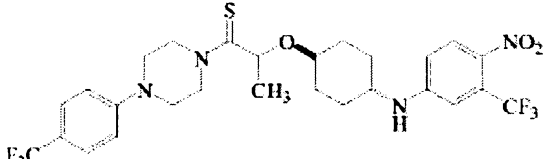
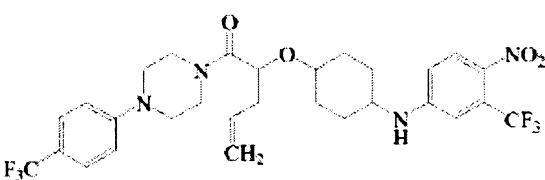
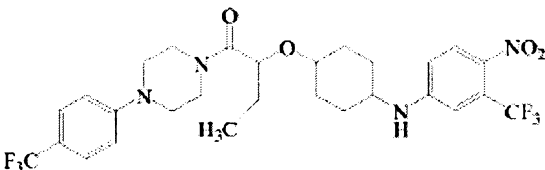
Estrutura do composto	Método de análise	Tempo de retenção (min)	Massa calculada	Massa obs.
Exemplo 179 	Protocolo I-B	5,92	584,6	585,2
Exemplo 180 	Protocolo I-B	6,13	620,6	621,2
Exemplo 181 	Protocolo I-B	5,75	613,6	614,2
Exemplo 182 	Protocolo I-B	5,91	633,5	634,2
Exemplo 183 	Protocolo I-B	5,86	613,6	614,2
Exemplo 184 	Protocolo I-B	6,10	602,6	603,2
Exemplo 185 	Protocolo I-B	5,56	602,6	603,2
Exemplo 186 	Protocolo I-B	5,78	592,6	547,2 (acredita-se que este composto fragmentou durante a análise)

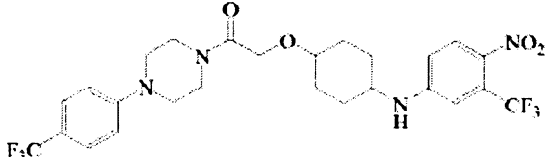
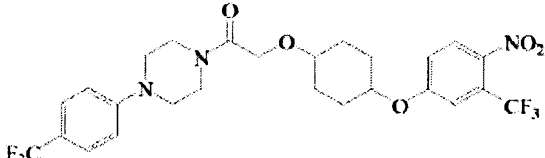
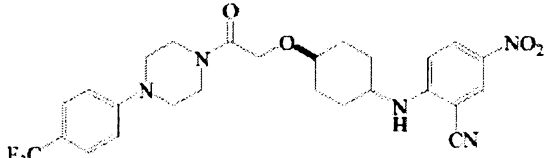
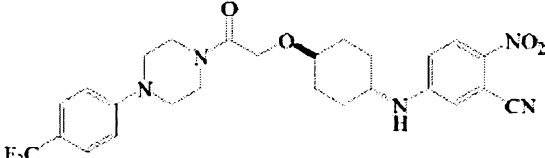
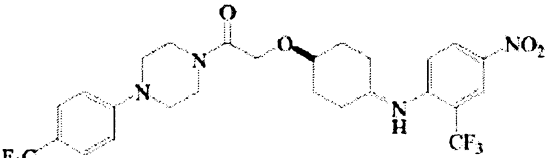
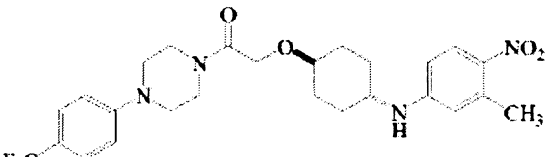
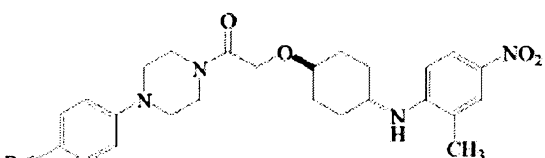
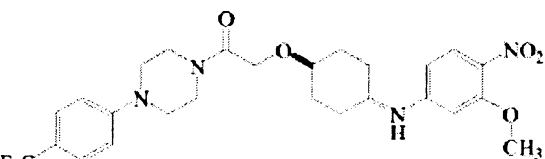
Estrutura do composto	Método de análise	Tempo de retenção (min)	Massa calculada	Massa obs.
Exemplo 187 	Protocolo I-B	5,66	609,6	610,2
Exemplo 188 	Protocolo I-B	6,02	634,6	635,2
Exemplo 189 	Protocolo I-B	5,83	633,5	634,2
Exemplo 190 	Protocolo I-B	5,92	637,7	638,3
Exemplo 191 	Protocolo I-B	5,53	595,6	596,2
Exemplo 192 	Protocolo I-B	6,23	655,1	655,1
Exemplo 193 	Protocolo I-BA	5,77	613,6	614,2
Exemplo 194 	Protocolo I-B	5,98	604,5	605,2
Exemplo 195 	Protocolo II-A	4,85	590,6	590,8

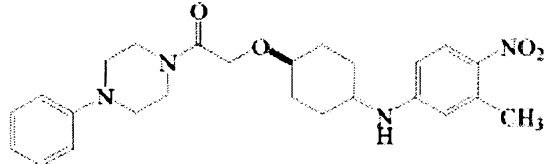
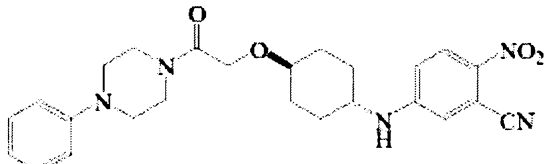
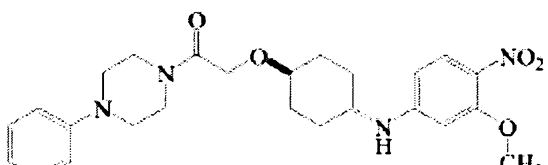
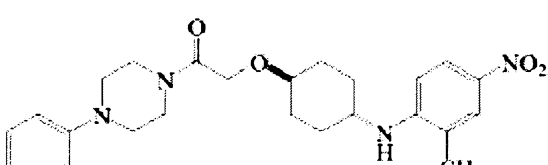
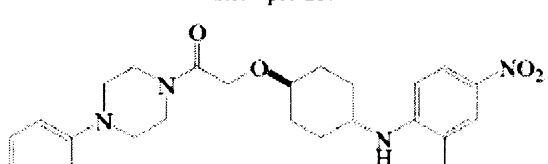
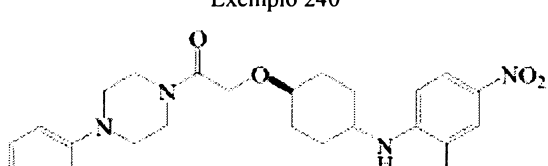
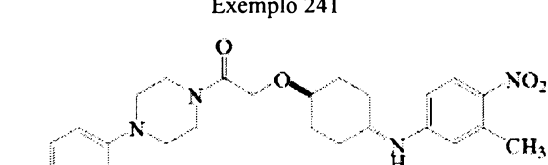
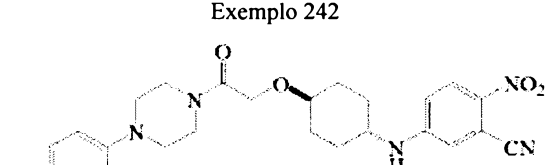
Estrutura do composto	Método de análise	Tempo de retenção (min)	Massa calculada	Massa obs.
Exemplo 196 	Protocolo II-A	4,85	557,8	556,8
Exemplo 197 	Protocolo II-A	4,50	547,6	547,9
Exemplo 198 	Protocolo II-A	4,96	556,0	555,8
Exemplo 199 	Protocolo II-A	4,76	551,6	551,9
Exemplo 200 	Protocolo II-A	5,20	563,7	563,9
Exemplo 201 	Protocolo II-A	4,99	591,5	590,8
Exemplo 202 	Protocolo II-A	5,50	617,7	618,1
Exemplo 203 	Protocolo II-A	5,15	546,5	545,9

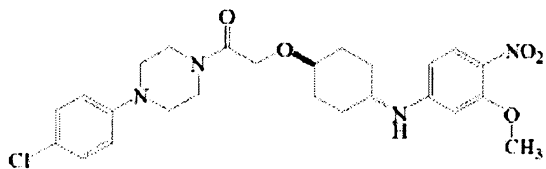
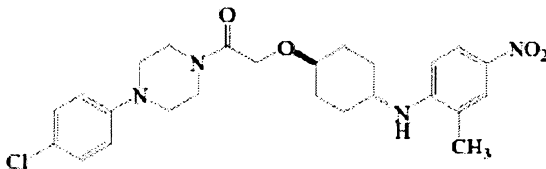
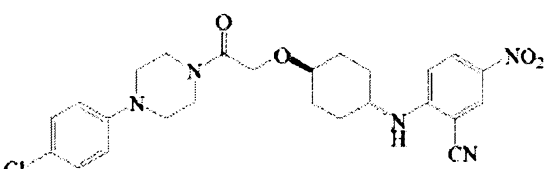
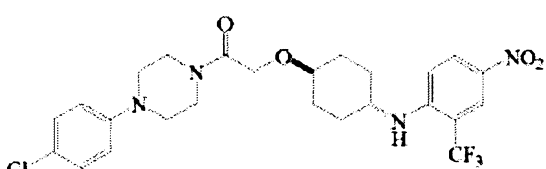
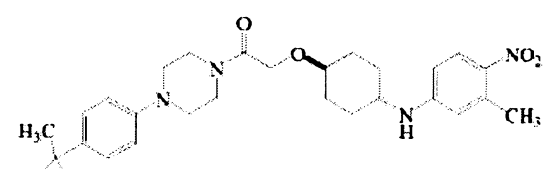
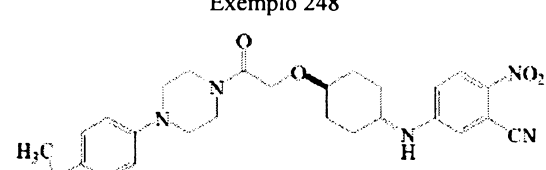
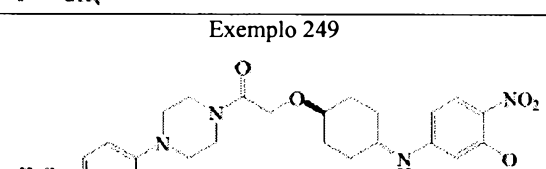
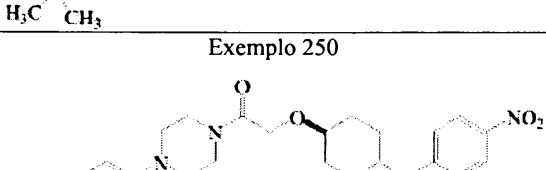
Estrutura do composto	Método de análise	Tempo de retenção (min)	Massa calculada	Massa obs.
Exemplo 204 	Protocolo II-A	5,15	580,0	579,8
Exemplo 205 	Protocolo II-A	5,18	596,0	595,9
Exemplo 206 	Protocolo II-A	5,45	617,7	618,0
Exemplo 207 	Protocolo II-A	4,48	582,6	582,9
Exemplo 208 	Protocolo II-A	5,06	550,6	550,9
Exemplo 209 	Protocolo II-A	4,80	537,0	536,8
Exemplo 210 	Protocolo II-A	4,82	570,6	570,8
Exemplo 211 	Protocolo II-A	5,47	568,1	567,9

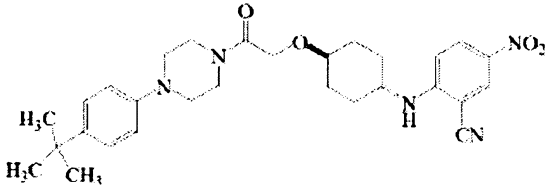
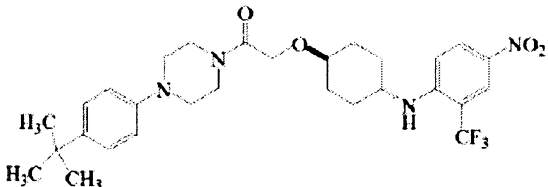
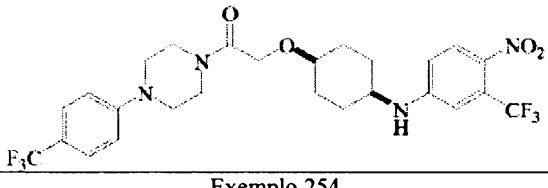
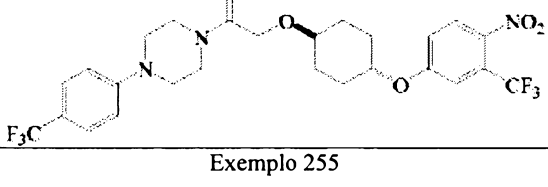
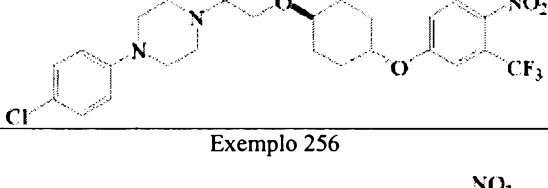
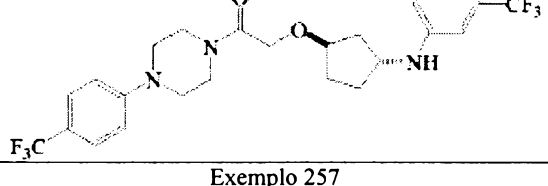
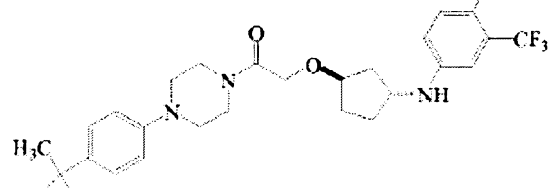
Estrutura do composto	Método de análise	Tempo de retenção (min)	Massa calculada	Massa obs.
Exemplo 212	Protocolo II-A	4,71	522,6	522,9
Exemplo 213	Protocolo II-A	4,97	588,6	588,9
Exemplo 214	Protocolo II-A	5,14	558,7	559,0
Exemplo 215	Protocolo II-A	5,42	568,1	567,9
Exemplo 216	Protocolo I-D	3,90	546,5	545,9
Exemplo 217	Protocolo II-A	5,04	618,6	619,0
Exemplo 218	Protocolo II-A	4,99	604,6	604,9
Exemplo 219	Protocolo II-A	5,12	618,6	618,8

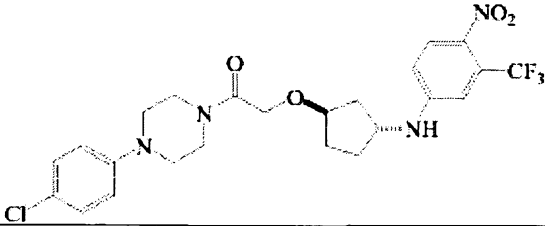
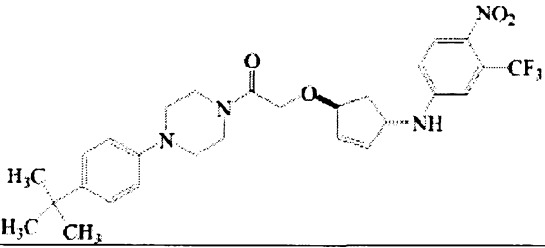
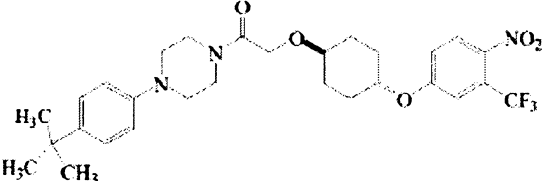
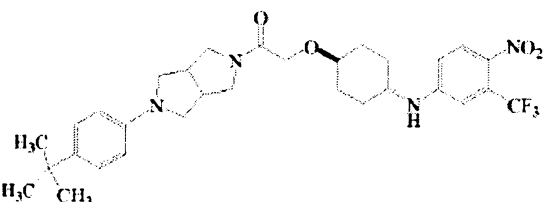
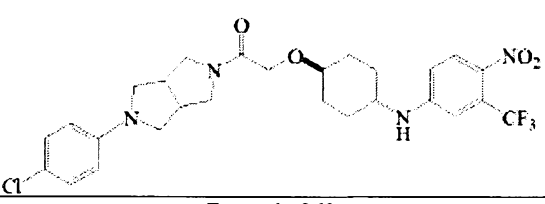
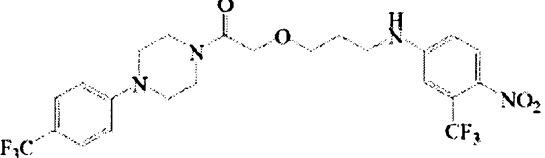
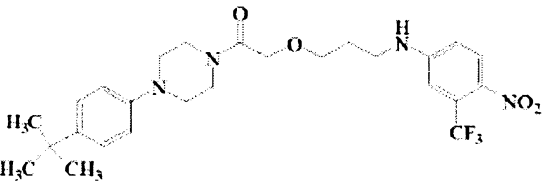
Estrutura do composto	Método de análise	Tempo de retenção (min)	Massa calculada	Massa obs.
Exemplo 220 	Protocolo II-A	4,88	590,6	591,0
Exemplo 221 	Protocolo II-A	4,99	625,0	624,9
Exemplo 222 	Protocolo II-A	4,85	536,6	537,1
Exemplo 223 	Protocolo II-A	4,65	552,6	553,1
Exemplo 224 	Protocolo II-A	4,78	604,6	559,0
Exemplo 225 	Protocolo II-A	4,77	614,6	615,2
Exemplo 226 	Protocolo II-A	4,74	602,6	602,8

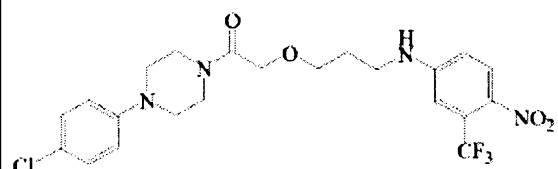
Estrutura do composto	Método de análise	Tempo de retenção (min)	Massa calculada	Massa obs.
Exemplo 227 	Protocolo I-B	6,14	568,5	569,2
Exemplo 228 	Protocolo I-B	6,07	569,5	570,2
Exemplo 229 	Protocolo I-B	5,79	531,5	532,2
Exemplo 230 	Protocolo I-B	5,69	531,5	532,2
Exemplo 231 	Protocolo I-B	6,08	574,5	575,2
Exemplo 232 	Protocolo I-B	5,84	520,5	521,2
Exemplo 233 	Protocolo I-B	5,90	520,5	521,2
Exemplo 234 	Protocolo I-B	5,61	536,5	537,2

Estrutura do composto	Método de análise	Tempo de retenção (min)	Massa calculada	Massa obs.
Exemplo 235 	Protocolo I-B	5,58	452,6	453,2
Exemplo 236 	Protocolo I-B	5,40	463,5	464,2
Exemplo 237 	Protocolo I-B	5,30	468,6	469,2
Exemplo 238 	Protocolo I-B	5,64	452,6	453,3
Exemplo 239 	Protocolo I-B	5,51	463,5	464,2
Exemplo 240 	Protocolo I-B	5,86	506,5	507,2
Exemplo 241 	Protocolo I-B	5,80	487,0	487,2
Exemplo 242 	Protocolo I-B	5,62	498,0	4,98

Estrutura do composto	Método de análise	Tempo de retenção (min)	Massa calculada	Massa obs.
Exemplo 243 	Protocolo I-B	5,54	503,0	503,2
Exemplo 244 	Protocolo I-B	5,85	487,0	487,2
Exemplo 245 	Protocolo I-B	5,73	498,0	498,2
Exemplo 246 	Protocolo I-B	6,04	541,0	541,2
Exemplo 247 	Protocolo I-B	6,10	508,7	509,3
Exemplo 248 	Protocolo I-B	5,91	519,6	520,3
Exemplo 249 	Protocolo I-B	5,84	524,7	525,3
Exemplo 250 	Protocolo I-B	6,15	508,7	509,3

Estrutura do composto	Método de análise	Tempo de retenção (min)	Massa calculada	Massa obs.
Exemplo 251 	Protocolo I-B	6,02	519,6	520,3
Exemplo 252 	Protocolo I-B	6,32	562,6	563,3
Exemplo 253 	Protocolo I-B	5,97	574,5	575,2
Exemplo 254 	Protocolo I-B	5,88	575,5	576,1
Exemplo 255 	Protocolo II-B	5,08	542,0	542,0
Exemplo 256 	Protocolo I-B	5,88	560,5	561,2
Exemplo 257 	Protocolo I-B	6,18	548,6	549,3

Estrutura do composto	Método de análise	Tempo de retenção (min)	Massa calculada	Massa obs.
Exemplo 258 	Protocolo I-B	5,87	526,9	527,2
Exemplo 259 	Protocolo I-B	6,11	546,6	547,3
Exemplo 260 	Protocolo I-B	6,38	563,6	564,3
Exemplo 261 	Protocolo I-B	6,28	588,7	589,3
Exemplo 262 	Protocolo I-B	5,96	567,0	567,2
Exemplo 263 	Protocolo I-B	5,80	534,5	535,1
Exemplo 264 	Protocolo I-B	6,06	522,6	523,2

Estrutura do composto	Método de análise	Tempo de retenção (min)	Massa calculada	Massa obs.
Exemplo 265 	Protocolo I-B	5,76	500,9	501,1

Exemplo 266. Determinando a atividade contra *Ascaridia galli* e *Oesophagostomum dentatum*.

Efeitos antelmínticos de compostos desta invenção foram testados *in vitro* usando estágios larvares residentes no intestino de duas espécies de nematódeos parasíticos: *A. galli* (nematódeo intestinal do frango), estágio larvar 3 ("L3"); e *O. dentatum* (verme nodular do porco), estágios larvares 3 e 4 (respectivamente "L3" e "L4"). Quando se conduz estes experimentos, várias concentrações dos compostos foram incubadas em placas de microtitulação de 96 poços. Parasitas foram então distribuídos à base de 20 larvas por poço. Os efeitos antelmínticos foram classificados por meio de exame microscópico. O exame microscópico incluiu avaliação da mortalidade, dano, motilidade, progressão do desenvolvimento, e absorção de vermelho neutro pelas larvas, em comparação com um controle de DMSO e antelmínticos convencionais. Os efeitos antelmínticos foram definidos pela concentração mínima efetiva ("MEC", *minimum effective concentration*). Quase todos os compostos testados apresentaram pelo menos alguma atividade contra um ou mais dos nematódeos. Os compostos a seguir apresentaram uma MEC inferior a 7 μ M contra um ou mais dos nematódeos testados: Exemplos 10-18, 20-23, 25, 27, 31, 36-39, 41, 52-54, 57-65, 67-105, 107, 109-111, 113, 115-120, 122-125, 127-153, 155, 157-226, 228-235, 241-243, 245, 247-252, e 254-265. Os compostos a seguir apresentaram uma MEC inferior a 1 μ M contra um ou mais dos nematódeos testados: Exemplos 10-18, 20-23, 25, 27, 31, 36-39, 41, 52-54, 57-64, 67, 69-71, 73, 75-79, 82-84, 88, 90, 92-98, 100-105, 111, 116, 119, 120, 122, 123, 125, 128, 129, 132, 133, 136-138, 141, 143, 145, 146, 149, 150, 152, 155, 157-198, 200-204, 206, 207,

209, 211-219, 221, 222, 224-226, 228-232, 234, 241, 247-252, 254-257, e 259-264. Os compostos a seguir apresentaram uma MEC inferior a 1 µM contra dois ou mais dos nematódeos testados: Exemplos 10-18, 20, 22, 25, 27, 36-38, 41, 54, 57-59, 63, 64, 71, 82, 97, 103, 120, 122, 132, 133, 136, 145, 149, 150, 158, 160, 162-164, 166, 168, 170-172, 174-186, 188, 189, 191-197, 202, 213, 215, 218, 226, 248, 249, 259, 260, e 262. Os Requerentes não observaram qualquer atividade detectável contra os nematódeos testados com o composto do Exemplo 240.

Exemplo 267. Determinando a atividade rompedora de resistência contra *Haemonchus contortus*.

Efeitos rompedores de resistência antelmíntica dos compostos desta invenção foram testados *in vitro* usando o estágio larvar 4 ("L4") da espécie do nematódeo parasítico *Haemonchus contortus* (*Barber's pole worm* em ruminantes). Um isolado de *Haemonchus contortus* com uma resistência a benzimidazóis e ivermectina foi testados em comparação com o isolado sensível a antelmíntico de *Haemonchus contortus*. Quando se realiza estes experimentos, várias concentrações dos compostos foram incubadas em placas de microtitulação de 96 poços. Parasitas foram então distribuídos à base de 20 larvas por poço. Os efeitos antelmínticos foram classificados por meio de exame microscópico. A exame microscópico inclui avaliar a mortalidade, dano, motilidade, progressão do desenvolvimento, e absorção de vermelho neutro pelas larvas em comparação com um controle de DMSO e antelmínticos convencionais. Os efeitos antelmínticos foram definidos pela concentração mínima efetiva ("MEC"). Compostos dos Exemplos 11 e 57 demonstraram a mesma atividade contra o isolado resistente e o sensível de *Haemonchus contortus*, enquanto que benzimidazóis e ivermectina foram menos sensíveis contra o isolado resistente de *Haemonchus contortus*.

Exemplo 268. Determinando a eficácia contra *Haemonchus contortus* em Jirds.

Efeitos antelmínticos de compostos desta invenção foram testados *in vivo* usando *Haemonchus contortus* em jirds (*Meriones unguiculatus*). Os gerbilos foram infectados oralmente com aproximadamente de 750 a 3.000 larvas de terceiro estágio de *Haemonchus contortus*. Dez dias após a infecção, os gerbilos nos grupos de tratamento foram tratados uma vez oralmente ou subcutaneamente a uma dose de 2, 10, e/ou 50 mg por kg de peso corporal. Três dias após o tratamento, os gerbilos foram necropsiados, e determinou-se a carga de lavas no estômago. A eficácia foi definida como a redução da contagem média de larvas nos gerbilos dos grupos de tratamento em comparação com os gerbilos infectados no grupo de controle negativo não-tratado. Todos os compostos desta invenção testados usando este protocolo reduziram a contagem de *Haemonchus contortus* em ambos os experimentos, oral e subcutâneo. Como mostrado na Tabela III, os compostos dos Exemplos de 10 a 14 reduziram a contagem de *Haemonchus contortus* em pelo menos 60 % quando administrados oralmente, e em pelo menos 73 % quando administrados subcutaneamente a 10 mg/kg:

Tabela III

Eficácia contra *Haemonchus contortus* em Gerbilos

Composto	Dose (mg/Kg)	Administração	% de redução da contagem de <i>H. contortus</i>
Exemplo 10	10	subcutânea	99
Exemplo 10	10	oral	99
Exemplo 11	2	subcutânea	69
Exemplo 11	2	oral	84
Exemplo 11	10	subcutânea	99
Exemplo 11	10	oral	97
Exemplo 11	50	subcutânea	99
Exemplo 11	50	oral	98
Exemplo 12	10	subcutânea	100
Exemplo 12	10	oral	95
Exemplo 13	10	subcutânea	93
Exemplo 13	10	oral	94
Exemplo 14	10	subcutânea	73
Exemplo 14	10	oral	60

Exemplo 269. Determinação da eficácia contra *Haemonchus contortus* em ovelhas.

Efeitos antelmínticos de compostos desta invenção foram

testados *in vivo* usando *Haemonchus contortus* em ovelhas. As ovelhas foram infectadas oralmente com aproximadamente 5.000 larvas de terceiro estágio de *Haemonchus contortus*. Trinta e cinco dias após a infecção, as ovelhas nos grupos de tratamento foram tratadas uma vez oralmente ou subcutaneamente a uma dose de 2, 5, 10, e/ou 50 mg por kg de peso corporal. Sete dias após o tratamento, as ovelhas foram necropsiadas, e determinou-se a carga de vermes no abomaso. A eficácia foi definida como a redução da contagem média de vermes nas ovelhas infectadas dos grupos de tratamento em comparação com as ovelhas infectadas no grupo de tratamento negativo não-tratado. Resultados para os compostos dos Exemplos são mostrados na Tabela IV:

Tabela IV

Eficácia contra *Haemonchus contortus* em ovelhas

Composto	Dose (mg/kg)	Via de administração	% de redução na contagem de <i>H. contortus</i>
Exemplo 11	2	oral	0
Exemplo 11	5	oral	95
Exemplo 11	10	oral	100
Exemplo 12	10	oral	53
Exemplo 12	10	subcutânea	0
Exemplo 57	10	oral	83
Exemplo 57	10	subcutânea	0

Exemplo 270. Determinando a eficácia contra *Haemonchus contortus* e *Trichostrongylus colubriformis* no gado.

Efeitos antelmínticos de compostos desta invenção foram testados *in vivo* usando *Haemonchus contortus* e *Trichostrongylus colubriformis* no gado. O gado foi infectado oralmente com aproximadamente 10.000 larvas de terceiro estágio de *Haemonchus contortus* e aproximadamente 30.000 larvas de terceiro estágio de *Trichostrongylus colubriformis*. Trinta e dois dias após a infecção, o gado no grupo de tratamento foi tratado uma vez oralmente com o composto do Exemplo 11 a uma dose de 10 mg/kg de peso corporal. Sete dias após o tratamento, o gado foi necropsiado, e determinou-se a carga de vermes no abomaso e no intestino delgado. A eficácia foi definida como a redução da contagem média de vermes no gado infectado do grupo de tratamento em comparação com o gado

infectado no grupo de controle negativo não-tratado. A eficácia contra *H. contortus* foi

observada como sendo de 98 %, e a eficácia contra *T. axei* foi observada como sendo de 99 %.

5

Definições

O termo "alquila" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa um substituinte hidrocarbila saturado de cadeia reta ou ramificada (i.e., a substituinte contendo apenas carbono e hidrogênio) contendo tipicamente de 1 a cerca de 20 átomos de carbono, mais tipicamente de 1 a cerca de 8 átomos de carbono, e ainda mais tipicamente de 1 a cerca de 6 átomos de carbono. Exemplos de referidos substituintes incluem metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, iso-butila, sec-butila, t-butila, pentila, iso-amila, hexila, e octila.

O termo "alquenila" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa um substituinte hidrocarbila de cadeia reta ou ramificada contendo uma ou mais duplas ligações e, tipicamente, de 2 a cerca de 20 átomos de carbono, mais tipicamente de cerca de 2 a cerca de 20 átomos de carbono, ainda mais tipicamente de cerca de 2 a cerca de 8 átomos de carbono, e, ainda mais tipicamente, de cerca de 2 a cerca de 6 átomos de carbono. Exemplos de referidos substituintes incluem etenila (vinila); 2-propenila; 3-propenila; 1,4-pentadienila; 1,4-butadienila; 1-butenila; 2-butenila; 3-butenila; e decenila.

O termo "alquinila" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa um substituinte hidrocarbila de cadeia reta ou ramificada contendo uma ou mais triplas ligações e, tipicamente, de 2 a cerca de 20 átomos de carbono, mais tipicamente de cerca de 2 a cerca de 8 átomos de carbono, e ainda mais tipicamente de cerca de 2 a cerca de 6 átomos de carbono. Exemplos de referidos substituintes incluem etinila, 2-propinila, 3-propinila, decinila, 1-butinila, 2-butinila, e 3-butinila.

O termo "carbociclila" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa um substituinte hidrocarbila cíclico saturado (i.e., "cicloalquila"), cíclico parcialmente saturado (i.e., "ciclo alquenila"), ou completamente insaturado (i.e., "arila") contendo tipicamente de 3 a 14 átomos de anel de carbono ("átomos de anel" são os átomos ligados em conjunto para formar o anel ou anéis de uma porção cíclica). Um carbociclila pode ser um anel simples, que contém tipicamente de 3 a 6 átomos de anel. Exemplos de referidos carbociclias de anel simples incluem ciclopropanila, ciclobutanila, ciclopentila, ciclopentenila, ciclopentadienila, cicloexila, cicloexenila, cicloexadienila, e fenila. Alternativamente, um carbociclila pode consistir de múltiplos anéis (tipicamente 2 ou 3) fundidos entre si, como naftalenila, tetraidronaftalenila (também conhecido como "tetralinila"), indenila, isoindenila, indanila, biciclodecanila, antracenila, fenantreno, benzonaftenila (também conhecido como "fenalenila"), fluoreneila, decalinila, e norpinanila.

O termo "cicloalquila" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa um substituinte hidrocarbila cíclico saturado contendo tipicamente de 3 a 14 átomos de carbono do anel. Um cicloalquila pode ser um anel de carbono simples, que contém tipicamente de 3 a 6 átomos de carbono do anel. Exemplos de cicloalquilas de anel simples incluem ciclopropila (ou "ciclopropanila"), ciclobutila (ou "ciclobutanila"), ciclopentila (ou "ciclopentanila"), e cicloexila (ou "cicloexanila"). Alternativamente, um cicloalquila pode consistir de múltiplos anéis de carbono (tipicamente 2 ou 3) fundidos entre si, como, decalinila ou norpinanila.

O termo "arila" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa um carbociclila aromático contendo tipicamente de 6 a 14 átomos de carbono do anel. Exemplos destes arilas incluem fenila, naftalenila, e indenila.

Em alguns casos, a quantidade de átomos de carbono em um grupo hidrocarbila (p. ex., alquila, alquenila, alquinila, ou cicloalquila) é indicada pelo prefixo " C_x-C_y ", sendo que x é o número mínimo e y é o número máximo de átomos de carbono no grupo. Assim, por exemplo, " C_1-C_6 -alquila" refere-se a um substituinte alquila contendo de 1 a 6 átomos de carbono. Ilustrando ainda mais, C_3-C_6 -cicloalquila meio um anel hidrocarbila saturado contendo de 3 a 6 átomos de carbono do anel.

O termo "hidrogênio" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa um radical hidrogênio (ou "hidrido"), e pode ser ilustrado como -H.

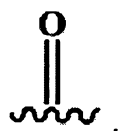
O termo "hidróxi" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) meio -OH.

O termo "nitro" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) meio -NO₂.

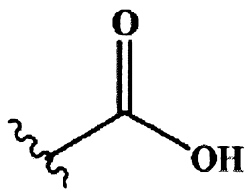
O termo "ciano" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) meio -CN, que também pode ser ilustrado:



O termo "oxo" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) meio um radical oxo, e pode ser ilustrado como:



O termo "carbóxi" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) meio -C(O)-OH, que também pode ser ilustrado como:



O termo "amino" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa -NH₂.

O termo "halogênio" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa um radical flúor ("fluoro", que pode ser ilustrado como -F), radical cloro ("cloro", que pode ser ilustrado como -Cl), radical bromo ("bromo", que pode ser ilustrado como -Br), ou radical iodo ("iodo", que pode ser ilustrado como -I). Tipicamente, flúor ou cloro é preferido, sendo que, particularmente, prefere-se frequentemente flúor.

Se um substituinte é descrito como sendo "substituído", um substituinte não-hidrogênio encontra-se no lugar de um hidrogênio em um carbono, nitrogênio, ou enxofre do substituinte. Assim, por exemplo, um substituinte alquila substituído é um substituinte alquila em que pelo menos um substituinte não-hidrogênio encontra-se no lugar de um hidrogênio no substituinte alquila. Para ilustrar, monofluoroalquila é alquila substituído por um flúor, e difluoroalquila é alquila substituído por dois fluoros. Deveria se reconhecer que, se há mais de uma substituição em um substituinte, cada substituinte não-hidrogênio pode ser idêntico ou diferente (exceto se indicado de outra forma).

Se um substituinte é descrito como sendo "opcionalmente substituído", o substituinte pode ser ou (1) não substituído ou (2) substituído. Se um substituinte é descrito como sendo opcionalmente substituído por até um número particular de substituintes não-hidrogênio, aquele substituinte pode ser, ou (1) não substituído; ou (2) substituído por até aquele número particular de substituintes não-hidrogênio ou por até um número máximo de posições substituíveis no substituinte, o que for menor. Assim, por exemplo, se um substituinte é descrito como um heteroarila opcionalmente substituído por até 3 substituintes, então qualquer heteroarila com menos de 3 posições substituíveis poderia ser opcionalmente substituído por apenas tantos substituintes não-hidrogênio porque o heteroarila possui posições

substituíveis. Para ilustrar, tetrazolila (que apresenta apenas uma posição substituível quando ele é ligado a uma porção não-hidrogênio simples por meio de uma ligação simples) poderia ser opcionalmente substituído por até um substituinte não-hidrogênio. Para ilustrar adicionalmente, se um

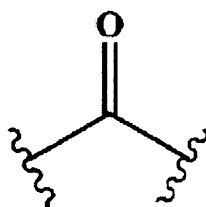
5 nitrogênio amino é descrito como sendo opcionalmente substituído por até 2 substituintes não-hidrogênio, então um nitrogênio amino primário será opcionalmente substituído por até 2 substituintes não-hidrogênio, enquanto que um nitrogênio amino secundário será opcionalmente substituído por apenas um substituinte não-hidrogênio.

10 O prefixo "halo" indica que o substituinte ao qual o prefixo é ligado é substituído por um ou mais halogênios selecionados independentemente. Por exemplo, haloalquila significa um substituinte alquila apresentando um halogênio no lugar de um hidrogênio, ou múltiplos halogênios no lugar do mesmo número de hidrogênios. Exemplos de

15 haloalquilas incluem clorometila, 1-bromoetila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, e 1,1,1-trifluoroetila. Ilustrando ainda mais, "haloalcóxi" significa um substituinte alcóxi em que um halogênio encontra-se no lugar de um hidrogênio, ou múltiplos halogênios encontram-se no mesmo lugar do mesmo número de hidrogênios. Exemplos de substituintes haloalcóxi incluem

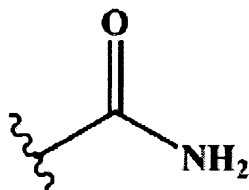
20 clorometóxi, 1-bromoetóxi, fluorometóxi, difluorometóxi, trifluorometóxi (também conhecido como "perfluorometilóxi"), e 1,1,1,-trifluoroetóxi. Deveria-se reconhecer que se um substituinte é substituído por mais de um halogênio, os halogênios podem ser idênticos ou diferentes (exceto se indicado de outra forma).

25 O termo "carbonila" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa -C(O)- , que também pode ser ilustrado como:



Este termo também se destina a compreender um substituinte carbonila hidratado, i.e., $-C(OH)_2-$.

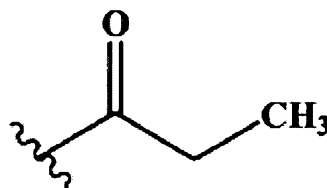
O termo "amino carbonila" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa $-C(O)-NH_2$, que também pode ser ilustrado como:



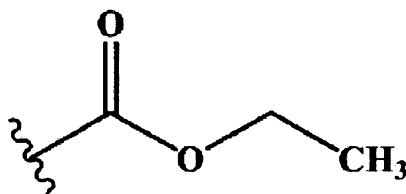
5 O termo "óxi" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa um substituinte de éter, e pode ser ilustrado como $-O-$.

O termo "alcóxi" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa um substituinte de alquiléter, i.e., $-O$ -alquila. Exemplos de um substituinte do tipo referido incluem metóxi ($-O-CH_3$), etóxi, n-propóxi, iso-propóxi, n-butóxi, iso-butóxi, sec-butóxi, e t-butóxi.

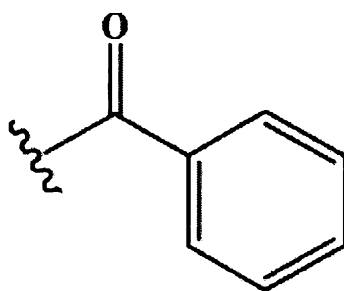
O termo "alquilcarbonila" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa $-C(O)$ -alquila. Por exemplo, "etilcarbonila" pode ser ilustrado como:



15 O termo "alcoxicarbonila" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa $-C(O)-O$ -alquila. Por exemplo, "etoxicarbonila" pode ser ilustrado como:



O termo "carbociclilcarbonila" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa $-C(O)$ -carbociclila. Por exemplo, "fenicarbonila" pode ser ilustrado como:

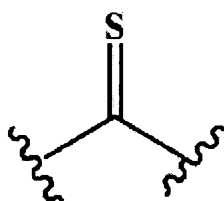


De maneira análoga, o termo "heterociclilcarbonila" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa -C(O)-heterociclila.

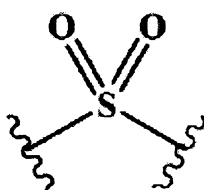
5 O termo "sulfanila" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa um substituinte de tiaéter, i.e., um substituinte de éter em que um átomo de enxofre divalente encontra-se no lugar do átomo de oxigênio éter. Um substituinte do tipo referido pode ser ilustrado como -S-. Isto, por exemplo, "alquil-sulfanil-alquila" significa alquil-S-alquila.

10 O termo "tiol" ou "mercapto" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa um substituinte de sulfidril, e pode ser ilustrado como -SH.

O termo "tiocarbonila" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa um carbonila em que um enxofre encontra-se no lugar do oxigênio. Um substituinte do tipo referido pode ser ilustrado como -C(S)-, e também pode ser ilustrado como:



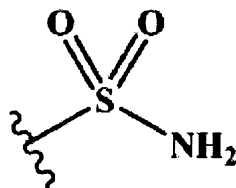
15 O termo "sulfonila" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa -S(O)₂-, que também pode ser ilustrado como:



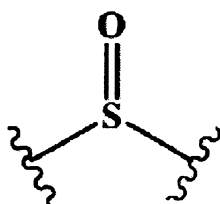
Assim, por exemplo, "alquil-sulfonil-alquila" significa alquil-

S(O)₂-alquila.

O termo "aminosulfonila" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa -S(O)₂-NH₂, que também pode ser ilustrado como:



O termo "sulfinila" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa -S(O)-, que também pode ser ilustrado como:



Assim, por exemplo, "alquil-sulfinil-alquila" significa alquil-S(O)-alquila.

O termo "heterociclila" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa uma estrutura de anel aromático saturado (i.e., "heterocicloalquila"), não-aromático parcialmente saturado (i.e., "heterocicloalquenila"), ou aromático heterocíclico (i.e., "heteroarila") contendo tipicamente um total de 3 a 14 átomos de anel. Pelo menos um dos átomos de anel é um heteroátomo (tipicamente oxigênio, nitrogênio, ou enxofre), sendo que os átomos de anel restantes são geralmente selecionados independentemente do grupo que consiste tipicamente de carbono, oxigênio, nitrogênio, e enxofre.

Um heterociclila pode ser um anel simples, que contém tipicamente de 3 a 7 átomos de anel, mais tipicamente de 3 a 6 átomos de anel, e ainda mais tipicamente de 5 a 6 átomos de anel. Exemplos de heterociclilas de anel simples incluem furanila, tienila (também conhecido como "tiofenila" e "tiofuranila"), oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, tiodiazolila, oxadiazolila (incluindo 1,2,3-oxadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila

(também conhecido como "azoximila"), 1,2,5-oxadiazolila (também conhecido como "furazanila"), e 1,3,4-oxadiazolila), pirrolila, pirazolila, imidazolila, triazolila, tetrazolila, oxatiazolila, oxatriazolila (incluindo 1,2,3,4-oxatriazolila e 1,2,3,5-oxatriazolila), piridinila, diazinila (incluindo 5 piridazinila (também conhecido como "1,2-diazinila"), pirimidinila (também conhecido como "1,3-diazinila"), e pirazinila (também conhecido como "1,4-diazinila")), triazinila (incluindo s-triazinila (também conhecido como "1,3,5-triazinila"), como -triazinila (também conhecido como 1,2,4-triazinila), e v-triazinila (também conhecido como "1,2,3-triazinila")), oxatiazinila (incluindo 10 1,2,5-oxatiazinila e 1,2,6-oxatiazinila), oxepinila, tiepinila, diidrofuranila, tetraidrofuranila, diidrotienila (também conhecido como "diidrotiofenila"), tetraidrotienila (também conhecido como "tetraidrotiofenila"), isopirrolila, pirrolinila, pirrolidinila, isoimidazolila, imidazolinila, imidazolidinila, pirazolinila, pirazolidinila, ditiolila, oxatiolila, oxatiolanila, oxazolidinila, 15 isoxazolidinila, tiazolinila, isotiazolinila, tiazolidinila, isotiazolidinila, dioxazolila (incluindo 1,2,3-dioxazolila, 1,2,4-dioxazolila, 1,3,2-dioxazolila, e 1,3,4-dioxazolila), piranila (incluindo 1,2-piranila e 1,4-piranila), diidropiranila, tetraidropiranila, piperidinila, piperazinila, oxazinila (incluindo 1,2,3-oxazinila, 1,3,2-oxazinila, 1,3,6-oxazinila (também conhecido como 20 "pentoxazolila"), 1,2,6-oxazinila, e 1,4-oxazinila), isoxazinila (incluindo o-isoxazinila e p-isoxazinila), oxadiazinila (incluindo 1,4,2-oxadiazinila e 1,3,5,2-oxadiazinila), morfolinila, azepinila, e diazepinila.

Alternativamente, um heterociclila pode consistir de 2 ou 3 anéis fundidos entre si, como, por exemplo, indolizinila, piranopirrolila, 25 purinila, imidazopirazinila, imidazolopiridazila, piridopiridinila (incluindo pirido[3,4-b]-piridinila, pirido[3,2-b]-piridinila, pirido[4,3-b]-piridinila, e naftiridinila), pteridinila, piridazinotetrazinila, pirazinotetrazinila, pirimidinotetrazinila, pirindinila, pirazolopirimidinila, pirazolopirazinila, pirazolopiridazila, ou 4H-quinolizinila. Em algumas concretizações, os

heterociclilas multi-anéis preferidos são indolizinila, piranopirrolila, purinila, piridopiridinila, pirindinila, e 4H-quinolizinila.

Outros exemplos de heterociclilas de anel fundido incluem heterociclilas fundidos em benzo, como, por exemplo, benzofuranila (também conhecido como "coumaronila"), isobenzofuranila, benzoxazolila, benzoisoxazolila (também conhecido como "indoxazinila"), antranilila, benzotienila (também conhecido como "benzotiofenila", "tionaftenila", e "benzotiofuranila"), isobenzotienila (também conhecido como "isobenzotiofenila", "isotionaftenila", e "isobenzotiofuranila"), benzotiazolila, benzoisotiazolila, benzotiadiazolila, benzoxadiazolila, indolila, isoindazolila (também conhecido como "benzpirazolila"), benzoimidazolila, benzotriazolila, benzazinila (incluindo quinolinila (também conhecido como "1-benzazinila") e isoquinolinila (também conhecido como "2-benzazinila")), ftalazinila, quinoxalinila, benzodiazinila (incluindo cinolinila (também conhecido como "1,2-benzodiazinila") e quinazolinila (também conhecido como "1,3-benzodiazinila")), benzoimidazotiazolila, carbazolila, acridinila, isoindolila, indoleninila (também conhecido como "pseudo indolila"), benzodioxolila, cromanila, isocromanila, tiocromanila, isotiocromanila, cromenila, isocromenila, tiocromenila, isotiocromenila, benzodioxanila, tetraidroisoquinolinila, benzoxazinila (incluindo 1,3,2-benzoxazinila, 1,4,2-benzoxazinila, 2,3,1-benzoxazinila, e 3,1,4-benzoxazinila), benzoisoxazinila (incluindo 1,2-benzisoxazinila e 1,4-benzisoxazinila), benzoxadiazinila, e xantenila. Em algumas concretizações, os heterociclilas fundidos em benzo preferidos são benzofuranila, isobenzofuranila, benzoxazolila, benzoisoxazolila, antranilila, benzotienila, isobenzotienila, benzotiazolila, benzotiadiazolila, benzoxadiazolila, indolila, isoindazolila, benzoimidazolila, benzotriazolila, benzazinila, ftalazinila, quinoxalinila, benzodiazinila, carbazolila, acridinila, isoindolila, indoleninila, benzodioxolila, cromanila, isocromanila, tiocromanila, benzodioxanila, tetraidroisoquinolinila,

benzoxazinila, benzoisoxazinila, e xantenila.

O termo heterociclila "anel fundido em 2" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa um heteroarila saturado, não-aromático parcialmente saturado, ou heteroarila contendo dois anéis fundidos.

- 5 Referidos heterociclilas incluem, por exemplo, benzofuranila, isobenzofuranila, benzoxazolila, benzoisoxazolila, antranilila, benzotienila, isobenzotienila, benzotiazolila, benzoisotiazolila, benzotiadiazolila, indolizinila, piranopirrolila, benzoxadiazolila, indolila, isoindazolila, benzoimidazolila, benzotriazolila, purinila, imidazopirazinila, 10 imidazolopiridazila, quinolinila, isoquinolinila, piridopiridinila, ftalazinila, quinoxalinila, benzodiazinila, pteridinila, piridazinotetrazinila, pirazinotetrazinila, pirimidinotetrazinila, pirindinila, isoindolila, indoleninila, pirazolopirimidinila, pirazolopirazinila, pirazolopiridazila, benzodioxolila, cromanila, isocromanila, tiocromanila, isotiocromanila, cromenila, 15 isocromenila, tiocromenila, isotiocromenila, benzodioxanila, tetraidroisoquinolinila, 4H-quinolizinila, benzoxazinila, e benzoisoxazinila. Em algumas concretizações, heterociclilas de anel fundido em 2 preferidos incluem benzofuranila, isobenzofuranila, benzoxazolila, benzoisoxazolila, antranilila, benzotienila, isobenzotienila, benzotiazolila, benzotiadiazolila, 20 indolizinila, piranopirrolila, benzoxadiazolila, indolila, isoindazolila, benzoimidazolila, benzotriazolila, purinila, quinolinila, isoquinolinila, piridopiridinila, ftalazinila, quinoxalinila, benzodiazinila, pteridinila, pirindinila, isoindolila, indoleninila, benzodioxolila, benzodioxanila, tetraidroisoquinolinila, 4H-quinolizinila, benzoxazinila, e benzoisoxazinila.

- 25 O termo "heteroarila" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa um heterociclila aromático contendo tipicamente de 5 a 14 átomos de anel. Um heteroarila pode ser um anel simples ou múltiplos anéis fundidos (tipicamente 2 ou 3). Referidas porções incluem, por exemplo, anéis com 5 membros, como furanila, tienila, oxazolila, isoxazolila,

tiazolila, isotiazolila, tiodiazolila, oxadiazolila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, triazolila, tetrazolila, oxatiazolila, e oxatriazolila; anéis com 6 membros, como piridinila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, triazinila, e oxatriazinila; anéis com 7 membros, como oxepinila e tiepinila; sistemas de
 5 anel fundido com 6/5 membros, como benzo furanila, isobenzo furanila, benzoxazolila, benzoisoxazolila, antranilila, benzotienila, isobenzotienila, benzotiazolila, benzoisotiazolila, benzotiadiazolila, indolizinila, piranopirrolila, benzoxadiazolila, indolila, isoindazolila, benzoimidazolila, benzotriazolila, purinila, imidazopirazinila, e imidazolopiridazila; e sistemas
 10 de anel fundido com 6/6 membros, como quinolinila, isoquinolinila, piridopiridinila, ftalazinila, quinoxalinila, benzodiazinila, pteridinila, piridazinotetrazinila, pirazinotetrazinila, pirimidinotetrazinila, benzoimidazotiazolila, carbazolila, e acridinila. Em algumas concretizações, os anéis com 5 membros preferidos incluem furanila, tienila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, oxadiazolila, pirazolila, e imidazolila; os
 15 anéis com 6 membros preferidos incluem piridinila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, e triazinila; os sistemas de anel fundido com 6/5 membros preferidos incluem benzoxazolila, benzoisoxazolila, antranilila, benzotienila, isobenzotienila, e purinila; e os sistemas de anel fundido com 6/6 membros
 20 preferidos incluem quinolinila, isoquinolinila, e benzodiazinila.

Opcionalmente, um carbociclila ou heterociclila pode ser substituído por, por exemplo, um ou mais substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de halogênio, hidróxi, carbóxi, oxo, alquila, alcóxi, alcoxialquila, alquilcarbonila, arila, arilalquila, arilalcóxi,
 25 arilalcoxialquila, arilalcoxycarbonila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalcóxi, cicloalquilalcoxialquila, e cicloalquilalcoxycarbonila. Mais tipicamente, um carbociclila ou heterociclila pode ser substituído opcionalmente por, por exemplo, um ou mais substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de halogênio, -OH, -C(O)-OH, oxo,

C₁-C₆-alquila, C₁-C₆-alcóxi, C₁-C₆-alcóxi-C₁-C₆-alquila, C₁-C₆-alquilcarbonila, arila, aril-C₁-C₆-alquila, aril-C₁-C₆-alcóxi, aril-C₁-C₆-alcóxi-C₁-C₆-alquila, aril-C₁-C₆-alcoxycarbonila, cicloalquila, cicloalquil-C₁-C₆-alquila, cicloalquil-C₁-C₆-alcóxi, cicloalquil-C₁-C₆-alcóxi-C₁-C₆-alquila, e
 5 cicloalquil-C₁-C₆-alcoxycarbonila. O(s) substituinte(s) alquila, alcóxi, alcoxialquila, alquilcarbonila, arila, arilalquila, arilalcóxi, arilalcoxialquila, ou arilalcoxycarbonila podem ser substituídos adicionalmente por, por exemplo, um ou mais halogênios. As porções arila e cicloalquila de referidos substituintes opcionais do tipo referido são, tipicamente, anéis simples
 10 contendo de 3 a 6 átomos de anel, e mais tipicamente de 5 a 6 átomos de anel.

Um arila ou heteroarila pode ser opcionalmente substituído por, por exemplo, um ou mais substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de halogênio, -OH, -CN, -NO₂, -SH, -C(O)-OH, amino, aminoalquila, alquila, alquilsulfanila, carboxialquilsulfanila,
 15 alquilcarbonilóxi, alcóxi, alcoxialquila, alcoxycarbonilalcóxi, alcoxialquilsulfanila, alcoxycarbonilalquilsulfanila, carboxialcóxi, alcoxycarbonilalcóxi, carbociclila, carbociclilalquila, carbociclilóxi, carbociclilasulfanila, carbociclilalquilsulfanila, carbociclilamino, carbociclilalquilamino, carbociclilcarbonilamino, carbociclilalquila,
 20 carbociclilcarbonilóxi, carbocicliloxialcoxycarbociclila, carbociclilasulfanilalquilsulfanilcarbociclila, carbociclilasulfanilalcoxycarbociclila, carbocicliloxialquilsulfanilcarbociclila, heterociclila, heterociclilalquila, heterociclilóxi, heterociclilasulfanila, heterociclilalquilsulfanila, heterociclilamino, heterociclilalquilamino,
 25 heterociclilcarbonilamino, heterociclilcarbonilóxi, heterocicliloxialcoxi-heterociclila, heterociclilasulfanilalquilsulfanil-heterociclila, heterociclilasulfanilalcoxi-heterociclila, e heterocicliloxialquilsulfanil-heterociclila. Mais tipicamente, um arila ou heteroarila pode, por exemplo, ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados

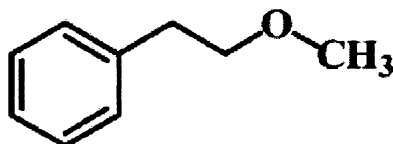
independentemente do grupo que consiste de halogênio, -OH, -CN, -NO₂, -SH, -C(O)-OH, amino, amino-C₁-C₆-alquila, C₁-C₆-alquila, C₁-C₆-alquilsulfanila, carbóxi-C₁-C₆-alquilsulfanila, C₁-C₆-alquilcarbonilóxi, C₁-C₆-alcóxi, C₁-C₆-alcóxi-C₁-C₆-alquila, C₁-C₆-alcoxycarbonil-C₁-C₆-alcóxi, C₁-C₆-alcóxi-C₁-C₆-alquilsulfanila, C₁-C₆-alcoxycarbonil-C₁-C₆-alquilsulfanila, carbóxi-C₁-C₆-alcóxi, C₁-C₆-alcoxycarbonil-C₁-C₆-alcóxi, arila, aril-C₁-C₆-alquila, arilóxi, arilsulfanila, aril-C₁-C₆-alquilsulfanila, arilamino, aril-C₁-C₆-alquilamino, arilcarbonilamino, arilcarbonilóxi, arilóxi-C₁-C₆-alcoxiarila, arilsulfanil-C₁-C₆-alquilsulfanilarila, arilsulfanil-C₁-C₆-alcoxiarila, arilóxi-C₁-C₆-alquilsulfanilarila, cicloalquila, cicloalquil-C₁-C₆-alquila, cicloalkilóxi, cicloalquilsulfanila, cicloalquil-C₁-C₆-alquilsulfanila, cicloalquilamino, cicloalquil-C₁-C₆-alquilamino, cicloalquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilóxi, heteroarila, heteroaril-C₁-C₆-alquila, heteroarilóxi, heteroarilsulfanila, heteroaril-C₁-C₆-alquilsulfanila, heteroarilamino, heteroaril-C₁-C₆-alquilamino, heteroarilcarbonilamino, e heteroarilcarbonilóxi. Aqui, um ou mais hidrogênios ligados a um carbono em qualquer substituinte podem, por exemplo, ser opcionalmente substituídos por halogênio. Adicionalmente, quaisquer porções cicloalquila, arila, e heteroarila de referidos substituintes opcionais são tipicamente anéis simples contendo de 3 a 6 átomos de anel, e mais tipicamente 5 ou 6 átomos de anel.

Um prefixo ligado a um substituinte de multicomponentes aplica-se apenas ao primeiro componente. Para ilustrar, o termo "alquilcicloalquila" contém dois componentes: alquila e cicloalquila. Assim, o prefixo C₁-C₆ em C₁-C₆-alquilcicloalquila significa que o componente alquila do alquilcicloalquila contém de 1 a 6 átomos de carbono; o prefixo C₁-C₆ não descreve o componente cicloalquila.

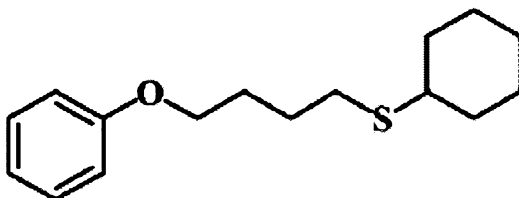
Se substituintes são descritos como sendo "selecionados independentemente", cada substituinte é selecionado independentemente do outro. Cada substituinte, portanto, pode ser idêntico a, ou diferente de, o(s)

outro(s) substituinte(s) selecionado(s).

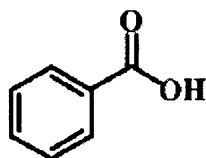
Quando se usa palavras para descrever um substituinte, o componente mais à direita do substituinte é o componente que possui a valência livre. Para ilustrar, benzeno substituído por metóxi etila tem a seguinte estrutura:



Como se pode ver, o etila é ligado ao benzeno, e o metóxi é o componente do substituinte que é o componente mais distante do benzeno. Como ilustração adicional, benzeno substituído por cicloexanilsulfanilbutóxi tem a seguinte estrutura:

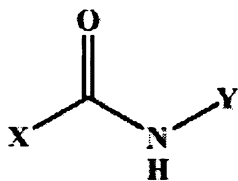


Quando se usa uma fórmula química para descrever um substituinte monovalente, o hífen do lado esquerdo da fórmula indica a porção do substituinte que possui a valência livre. Para ilustrar, benzeno substituído por -C(O)-OH tem a seguinte estrutura:



Quando se usa uma fórmula química para descrever um componente divalente (ou "de ligação") entre dois outros componentes de uma estrutura química ilustrada (os componentes à direita e à esquerda), o hífen mais à esquerda do componente de ligação indica a porção do componente de ligação que é ligada ao componente da esquerda na estrutura ilustrada. O hífen mais à direita, por outro lado, indica a porção do componente de ligação que é ligada ao componente da direita na estrutura

ilustrada. Para ilustrar, se a estrutura química ilustrada é X-L-Y e L é descrito como -C(O)-N(H)-, então o químico seria:



Hífens não são usados para caracterizar um componente trivalente quando se encontra sozinho. Assim, por exemplo, um nitrogênio trivalente é identificado como "N" e um carbono trivalente ligado ao hidrogênio é identificado como "CH" nesta patente.

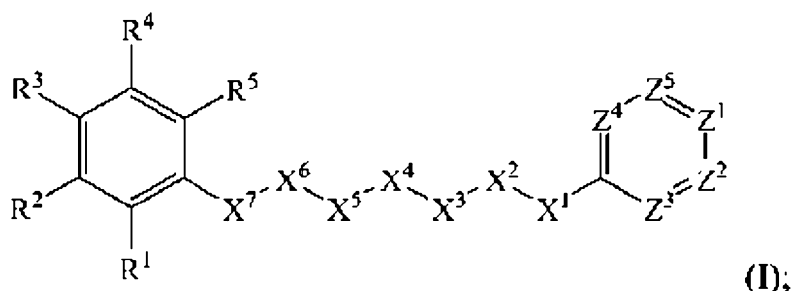
As palavras "compreendem", "compreende", e "compreendendo" devem ser interpretadas inclusivamente ao invés de exclusivamente. Esta interpretação deve ser a mesma que a interpretação que estas palavras recebem sob a lei de patentes dos E.U.A.

O termo "farmaceuticamente aceitável" é usado adjetivamente significando que a palavra modificada é apropriada para uso em um produto farmacêutico. Quando é usado, por exemplo, para descrever um sal ou excipiente, ele caracteriza o sal ou excipiente como sendo compatível com os outros ingredientes da composição, e não prejudicial ao animal recipiente intencionado na medida em que o(s) efeito(s) deletério(s) supera(m) o(s) benefício(s) do sal.

A descrição detalhada acima, das concretizações preferidas destina-se apenas a familiarizar outros versados na arte com a invenção, seus princípios, e sua aplicação prática, de tal forma que outros versados na arte possam adaptar e aplicar a invenção em suas numerosas formas, já que elas podem ser melhor adequadas às exigências de um uso particular. Portanto, esta invenção não se limita às concretizações acima, e pode ser modificada de várias maneiras.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto ou sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que:
o composto corresponde, quanto à estrutura da Fórmula (I):



5 cada um de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 é selecionado independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, ciano, C_1 - C_6 -alquila, C_1 - C_6 -alcóxi, nitro, C_1 - C_6 -alcoxicarbonila, C_1 - C_6 -alquilsulfanila, fenil, fenilóxi, fenil- C_1 - C_6 -alcóxi, e heteroarila, sendo que o C_1 - C_6 -alquila, C_1 - C_6 -alcóxi, C_1 - C_6 -alcoxicarbonila, C_1 - C_6 -alquilsulfanila, fenil, fenilóxi, fenil- C_1 - C_6 -alcóxi, e heteroarila são opcionalmente substituídos por um ou mais
10 substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de halogênio, ciano, C_1 - C_6 -alquila, C_1 - C_6 -alcóxi, halo- C_1 - C_6 -alquila, halo- C_1 - C_6 -alcóxi, C_1 - C_6 -alquilsulfanila, e halo- C_1 - C_6 -alquilsulfanila;

X^1 é -NH-, sendo que o -NH- é opcionalmente substituído por um substituinte selecionado do grupo que consiste de C_1 - C_6 -alquila, C_2 - C_6 -alquenila, C_2 - C_6 -alquinila, C_1 - C_6 -alcoxi, C_3 - C_6 -carbociclila, e C_3 - C_6 -carbociclil- C_1 - C_6 -alquila, sendo que qualquer um destes substituintes é
15 opcionalmente substituído por um ou mais halogênios selecionados independentemente;

X^2 é selecionado do grupo que consiste de C_3 - C_4 -alquila de cadeia reta, C_3 - C_4 -alquenila de cadeia reta, C_3 - C_4 -alquinila de cadeia reta, e C_4 - C_6 -carbociclila, sendo que o C_3 - C_4 -alquila de cadeia reta, C_3 - C_4 -alquenila de cadeia reta, C_3 - C_4 -alquinila de cadeia reta, e C_4 - C_6 -carbociclila são
20 opcionalmente substituídos por um ou mais C_1 - C_6 -alquila selecionados independentemente;

X^3 é selecionado do grupo que consiste de $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, sendo que o $-\text{CH}_2-$ é opcionalmente substituído por até dois substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de C_1 - C_6 -alquila e ciclopropila, qualquer um destes substituintes sendo opcionalmente substituído por um ou mais halogênios selecionados independentemente;

X^4 é selecionado do grupo que consiste de $-\text{CH}_2-$ e $-\text{NH}-$, sendo que o $-\text{CH}_2-$ é opcionalmente substituído por de até dois substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de C_1 - C_6 -alquila e C_2 - C_6 -alquenila, e o $-\text{NH}-$ é opcionalmente substituído por um substituinte selecionado do grupo que consiste de C_1 - C_6 -alquila, C_2 - C_6 -alquenila, C_2 - C_6 -alquinila, C_1 - C_6 -alcoxi, C_3 - C_6 -carbociclila, e C_3 - C_6 -carbociclil- C_1 - C_6 -alquila, sendo que qualquer um destes substituintes é opcionalmente substituído por um ou mais halogênios selecionados independentemente;

X^5 é selecionado do grupo que consiste de $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{S})-$, e $-\text{C}(\text{O})-$, sendo que o $-\text{CH}_2-$ é opcionalmente substituído por até dois substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de C_1 - C_6 -alquila e ciclopropila;

X^6 é um ligante, sendo que o ligante é um hidrocarboneto, sendo que o ligante compreende um ou mais átomos de nitrogênio, e um ou mais dos carbonos no hidrocarboneto são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de halogênio, hidroxila, C_1 - C_6 -alcóxi, oxo, e tiocarbonila, o ligante compreende nenhuma cadeia com menos de 3 átomos que liga em ponte X^5 a X^7 , e de 1 a 2 dos átomos da cadeia são nitrogênio;

X^7 é selecionado do grupo que consiste de uma ligação, e $-\text{NH}-$, sendo que o $-\text{NH}-$ é opcionalmente substituído por C_1 - C_6 -alquila;

Z^1 é $-\text{CH}-$, sendo que o $-\text{CH}-$ é substituído por um substituinte selecionado do grupo que consiste de halogênio, nitro, ciano, C_1 - C_6 -alquila, C_1 - C_6 -alcóxi, e C_1 - C_6 -alquilsulfanila, sendo que o C_1 - C_6 -alquila, C_1 - C_6 -alcóxi,

e C₁-C₆-alquilsulfanila são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de halogênio e C₁-C₆-alquila;

5 Z² é -CH-, sendo que o -CH- é opcionalmente substituído por um substituinte selecionado do grupo que consiste de ciano, halogênio, nitro, C₁-C₆-alquila, C₁-C₆-alcóxi, halo-C₁-C₆-alquila;

 cada um de Z³, Z⁴, e Z⁵ é independentemente -CH-, sendo que o -CH- é substituído por um substituinte selecionado do grupo que consiste de halogênio, nitro, ciano, C₁-C₆-alquila, C₁-C₆-alcóxi, e C₁-C₆-alquilsulfanila, sendo que o C₁-C₆-alquila, C₁-C₆-alcóxi, e C₁-C₆-alquilsulfanila são
10 opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio e C₁-C₆-alquila.

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

15 cada um de R¹, R², R³, R⁴, e R⁵ é selecionado independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, ciano, C₁-C₆-alquila, C₁-C₆-alcóxi, fenila, fenóxi, e benzilóxi, sendo que o C₁-C₆-alquila, C₁-C₆-alcóxi, fenila, fenóxi, e benzilóxi são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados independentemente do
20 grupo que consiste de halogênio, ciano, C₁-C₆-alquila, C₁-C₆-alcóxi, halo-C₁-C₆-alquila, e halo-C₁-C₆-alcóxi;

 X² é C₄-C₆-carbociclila opcionalmente substituído por um ou mais C₁-C₆-alquila selecionado independentemente;

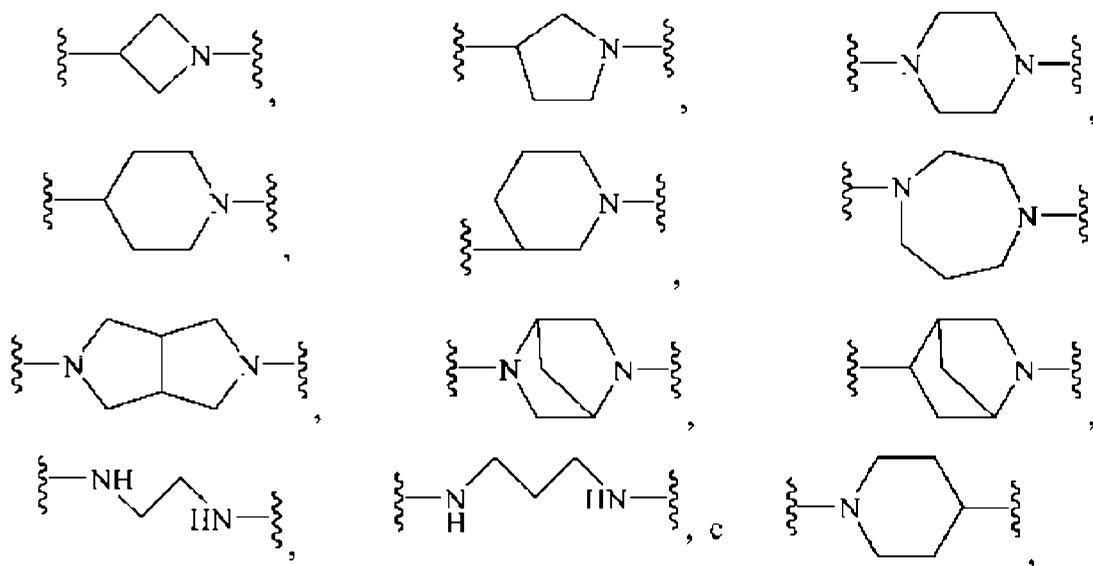
 X⁴ é selecionado do grupo que consiste de -CH₂- e -NH-,
25 sendo que o -CH₂- é opcionalmente substituído por até dois C₁-C₆-alquila selecionados independentemente, e o -NH- é opcionalmente substituído por um substituinte selecionado do grupo que consiste de C₁-C₆-alquila, C₂-C₆-alquenila, C₂-C₆-alquinila, C₁-C₆-alcóxi-C₁-C₆-alquila, C₃-C₆-carbociclila, e C₃-C₆-carbociclil-C₁-C₆-alquila, sendo que qualquer um destes substituintes é

opcionalmente substituído por um ou mais halogênios selecionados independentemente; e

Z^1 é CH, sendo que o CH é substituído por um substituinte selecionado do grupo que consiste de halogênio, nitro, ciano, C₁-C₆-alquila, C₁-C₆-alcóxi, e C₁-C₆-alquilsulfanila, sendo que:

o C₁-C₆-alquila, C₁-C₆-alcóxi, e C₁-C₆-alquilsulfanila são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de halogênio e C₁-C₆-alquila.

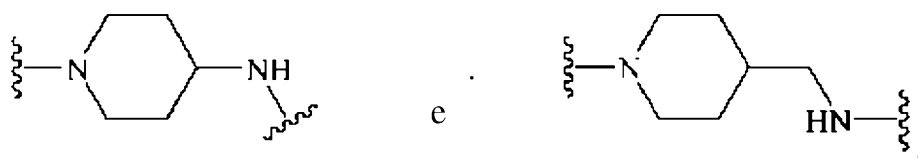
3. Composto ou sal do mesmo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que X⁶ é selecionado do grupo de ligantes que consiste de:



sendo que:

qualquer destes grupos é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de halogênio, hidróxi, C₁-C₆-alquila, C₁-C₆-alcóxi, oxo, e tiocarbonila.

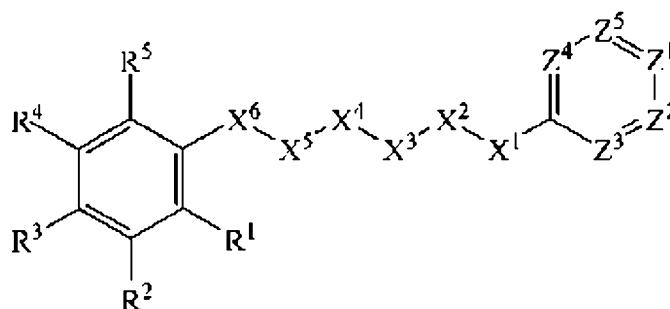
4. Composto ou sal do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, caracterizado pelo fato de que X⁶ é selecionado do grupo de ligantes que consiste de:



sendo que qualquer destes grupos é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de halogênio, hidróxi, C₁-C₆-alquila, C₁-C₆-alcóxi, oxo, e tiocarbonila.

5 5. Composto ou sal do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 e 4, caracterizado pelo fato de que:

o composto corresponde, em estrutura, à Fórmula (I-7):



(I-7);

três de R¹, R², R³, R⁴, e R⁵ são selecionados, cada um, do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, ciano, C₁-C₆-alquila, C₁-C₆-alcóxi, fenila, fenóxi, e benzilóxi, sendo que:

o C₁-C₆-alquila, C₁-C₆-alcóxi, fenila, fenóxi, e benzilóxi são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de halogênio e halo-C₁-C₆-alquila;

os dois restantes de R¹, R², R³, R⁴, e R⁵ são, cada um, hidrogênio;

X¹ -NH-, sendo que:

o -NH- é opcionalmente substituído por C₁-C₆-alquila;

X² é selecionado do grupo que consiste de ciclo butila, ciclopentila, e cicloexila;

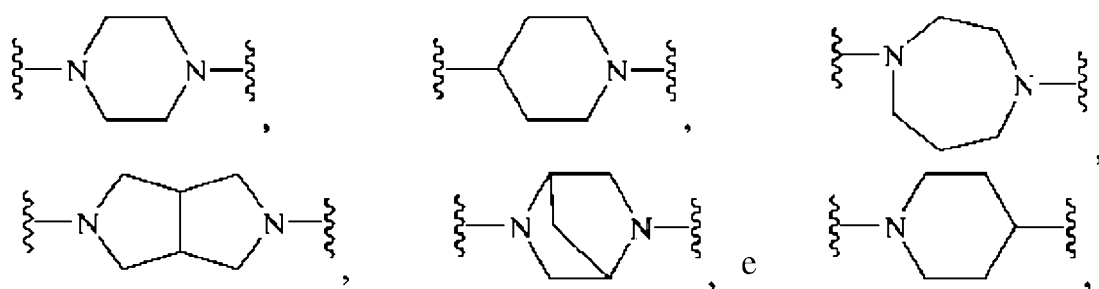
X³ é selecionado do grupo que consiste de -CH₂-, -O-, e -C(O)-;

X^4 é selecionado do grupo que consiste de $-\text{CH}_2-$ e $-\text{NH}-$, sendo que:

o $-\text{CH}_2-$ é opcionalmente substituído por até dois $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquila selecionados independentemente, e o $-\text{NH}-$ é opcionalmente substituído por $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquila;

X^5 é selecionado do grupo que consiste de $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{S})-$, e $-\text{C}(\text{O})-$;

X^6 é selecionado do grupo de ligantes que consiste de:



sendo que qualquer destes grupos é opcionalmente substituído por de até dois substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquila e oxo;

Z^1 é CH substituído por um substituinte selecionado do grupo que consiste de halogênio, nitro, ciano, halo- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alcóxi, e halo- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilsulfanila;

Z^2 é CH opcionalmente substituído por halo- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquila;

dois de Z^3 , Z^4 , e Z^5 são selecionados independentemente de CH, sendo que o CH é opcionalmente substituído por $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquila; e

o um restante de Z^3 , Z^4 , e Z^5 é CH.

6. Composto ou sal do mesmo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que: três de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 são selecionados, cada um, do grupo que consiste de hidrogênio, cloro, flúor, ciano, nitro, metila, t-butila, n-propila, trifluorometila, etila, metóxi, etóxi, trifluorometóxi, trifluorometilsulfanila, iso- butóxi, fenila, fenóxi, benzilóxi, e 4-trifluorometilbenzilóxi;

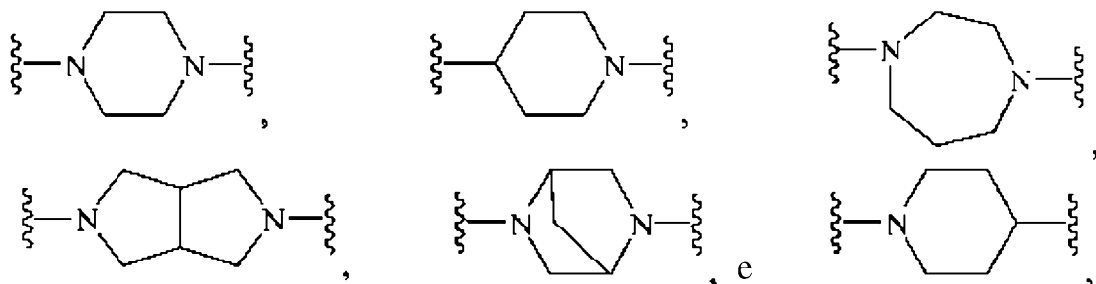
os dois restantes de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 são, cada um,

hidrogênio;

X^1 é -NH-;

X^4 é selecionado do grupo que consiste de -CH₂-, -C(H)(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -NH-, e -N(CH₃)-;

5 X^6 é selecionado do grupo de ligantes que consiste de:



sendo que qualquer destes grupos é opcionalmente substituído por de até dois substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de metila e oxo;

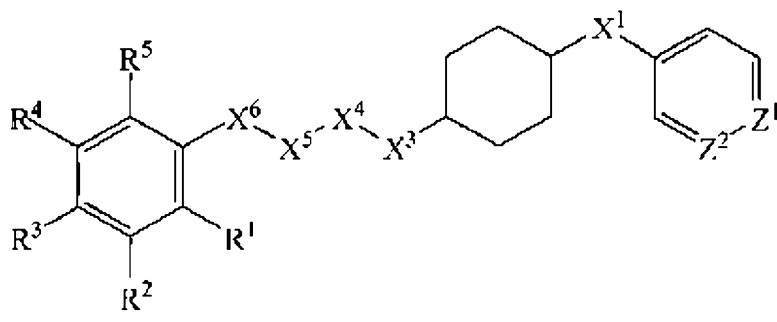
10 Z^1 é CH substituído por um substituinte selecionado do grupo que consiste de cloro, nitro, ciano, trifluorometóxi, e trifluorometilsulfanila;
 Z^2 é CH opcionalmente substituído por trifluorometila;

dois de Z^3 , Z^4 , e Z^5 são selecionados independentemente do grupo que consiste de CH, e C(CH₃); e

o um restante de Z^3 , Z^4 , e Z^5 é CH.

15 7. Composto ou sal do mesmo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que:

o composto corresponde, em estrutura, à Fórmula (I-9):



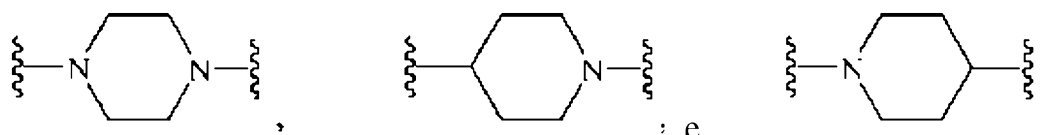
(I-9);

X^1 é selecionado do grupo que consiste de -NH- e -N(CH₃)-;

X^5 é selecionado do grupo que consiste de -CH₂- e -C(O)-; e

X^4 é selecionado do grupo que consiste de $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{NH}-$, e $-\text{N}(\text{CH}_3)-$;

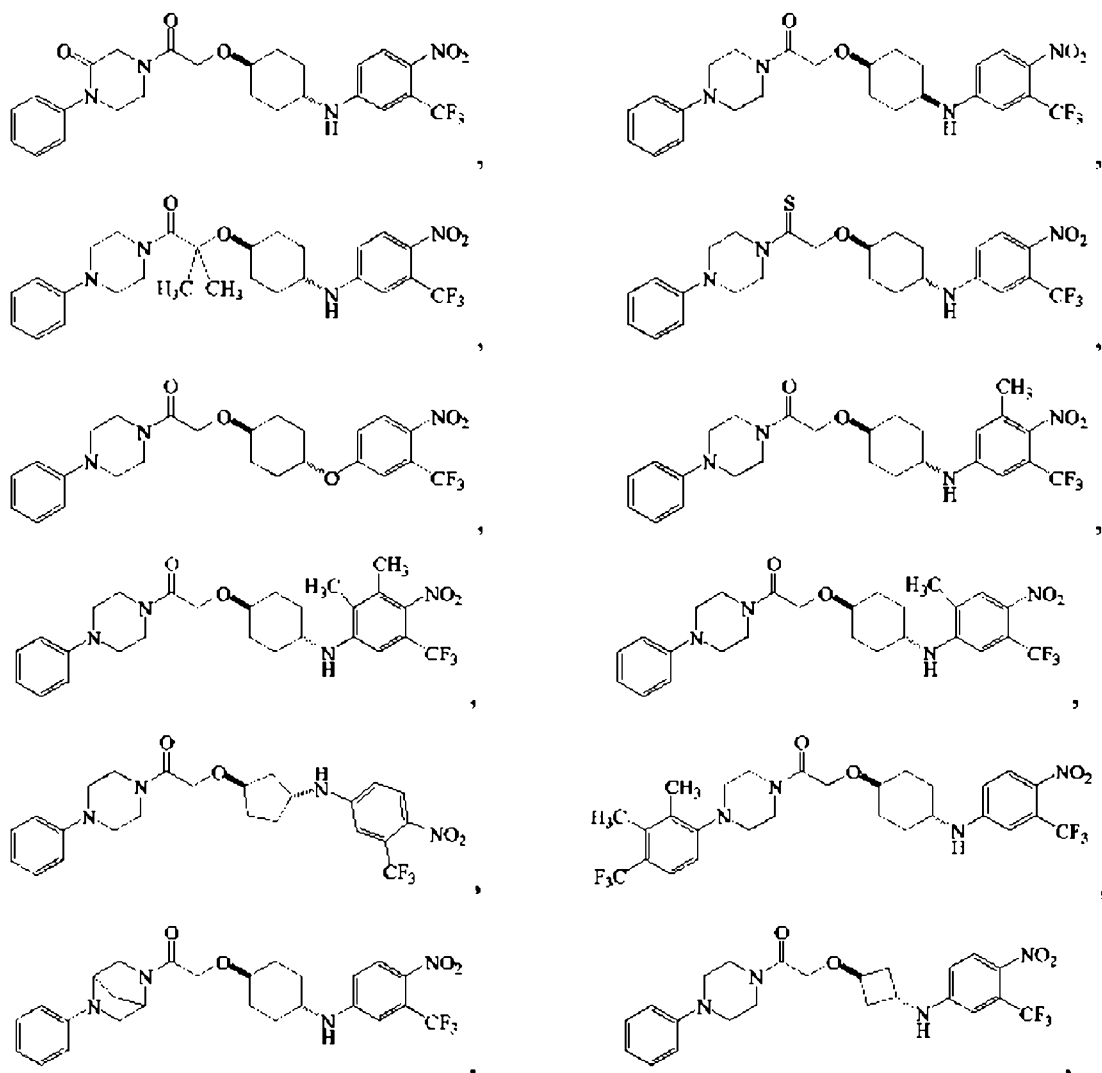
X^6 é selecionado do grupo de ligantes que consiste de:

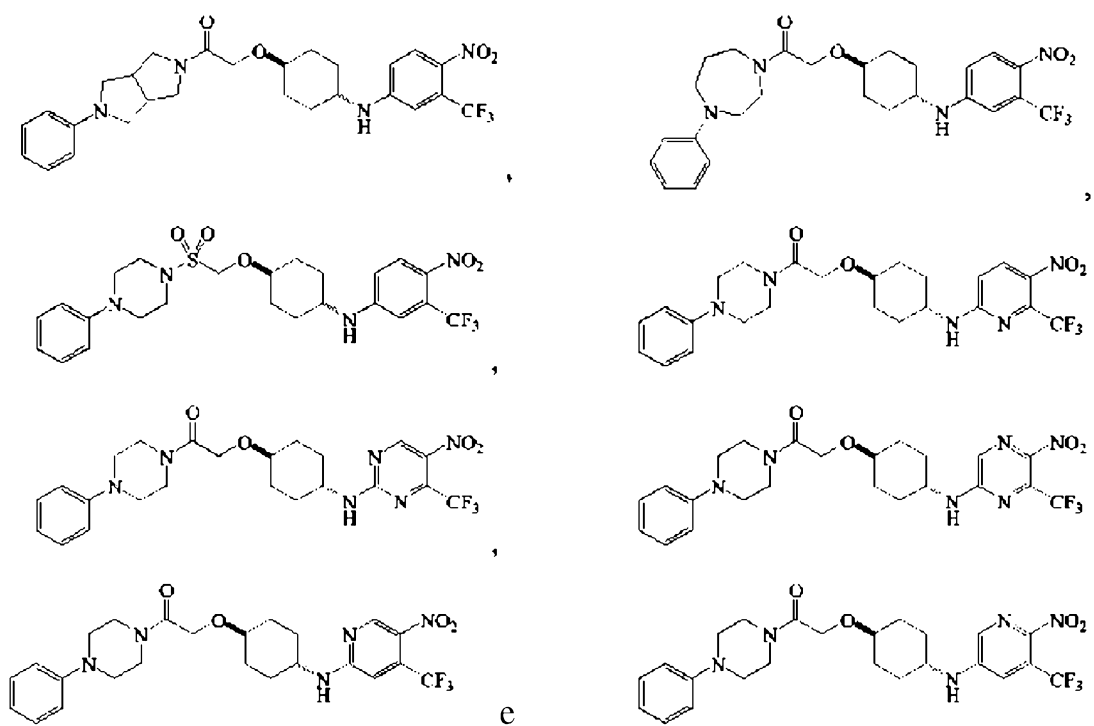


sendo que: qualquer destes grupos é opcionalmente substituído

5 por até dois metila.

8. Composto ou sal do mesmo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado do grupo que consiste de:

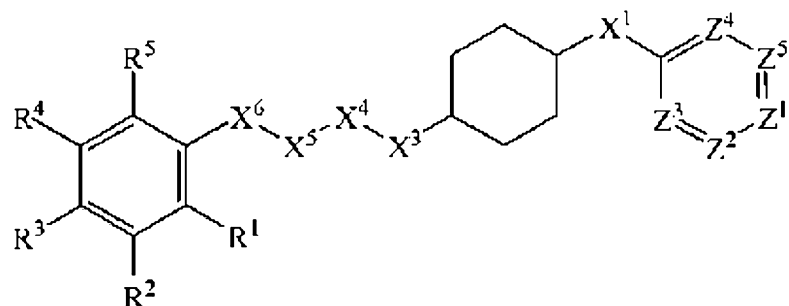




9. Composto ou sal do mesmo de acordo com a reivindicação

5, caracterizado pelo fato de que:

o composto corresponde, em estrutura, à Fórmula (I-11):



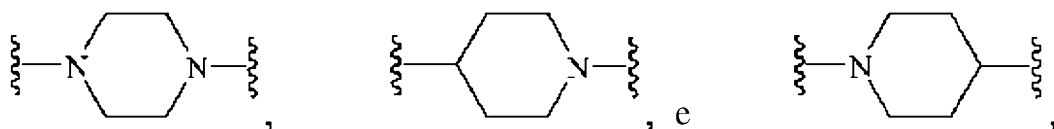
(I-11);

X^1 é -NH- opcionalmente substituído por C_1 - C_6 -alquila;

5 X^4 é selecionado do grupo que consiste de - CH_2 - e -NH-,
sendo que o - CH_2 - é opcionalmente substituído por até dois C_1 - C_6 -alquila
selecionados independentemente, e o -NH- é opcionalmente substituído por
 C_1 - C_6 -alquila;

X^5 é selecionado do grupo que consiste de - CH_2 - e -C(O)-;

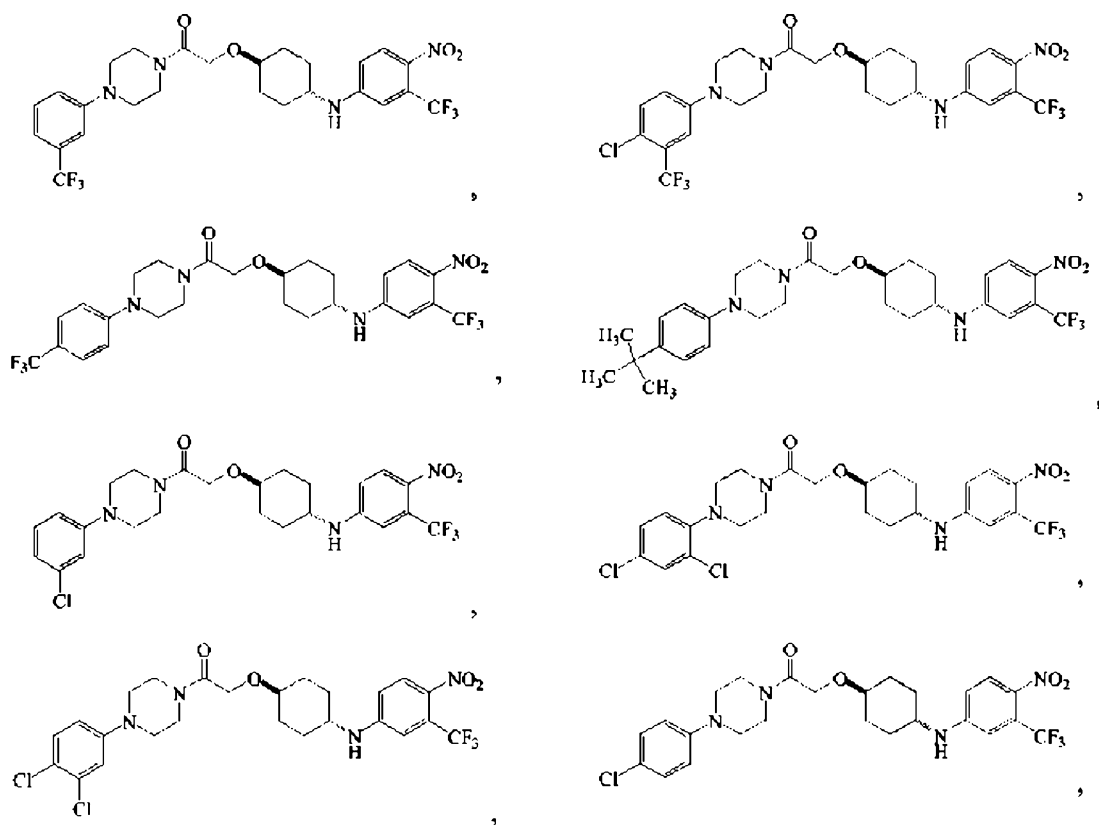
10 X^6 é selecionado do grupo de ligantes que consiste de:

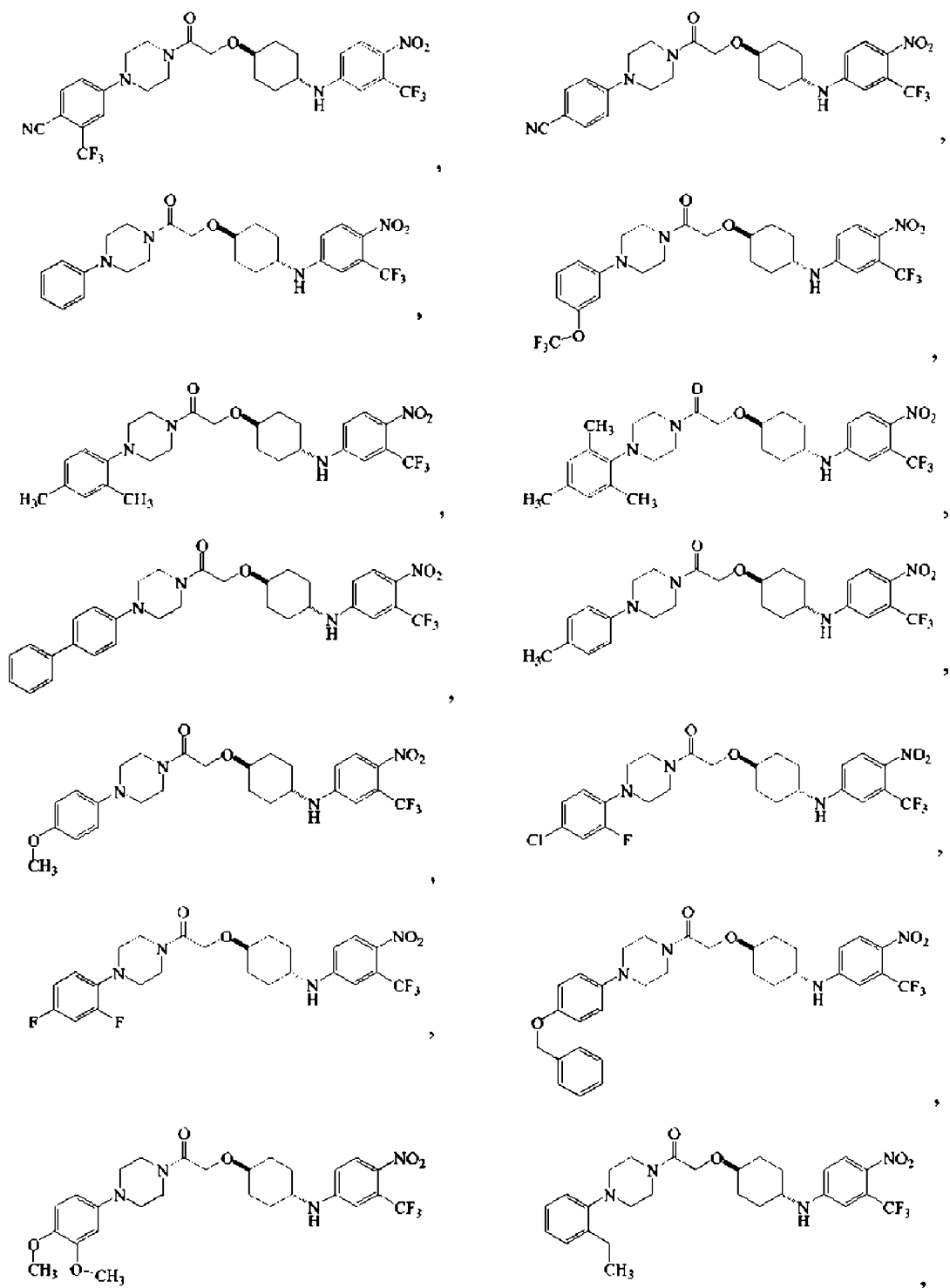


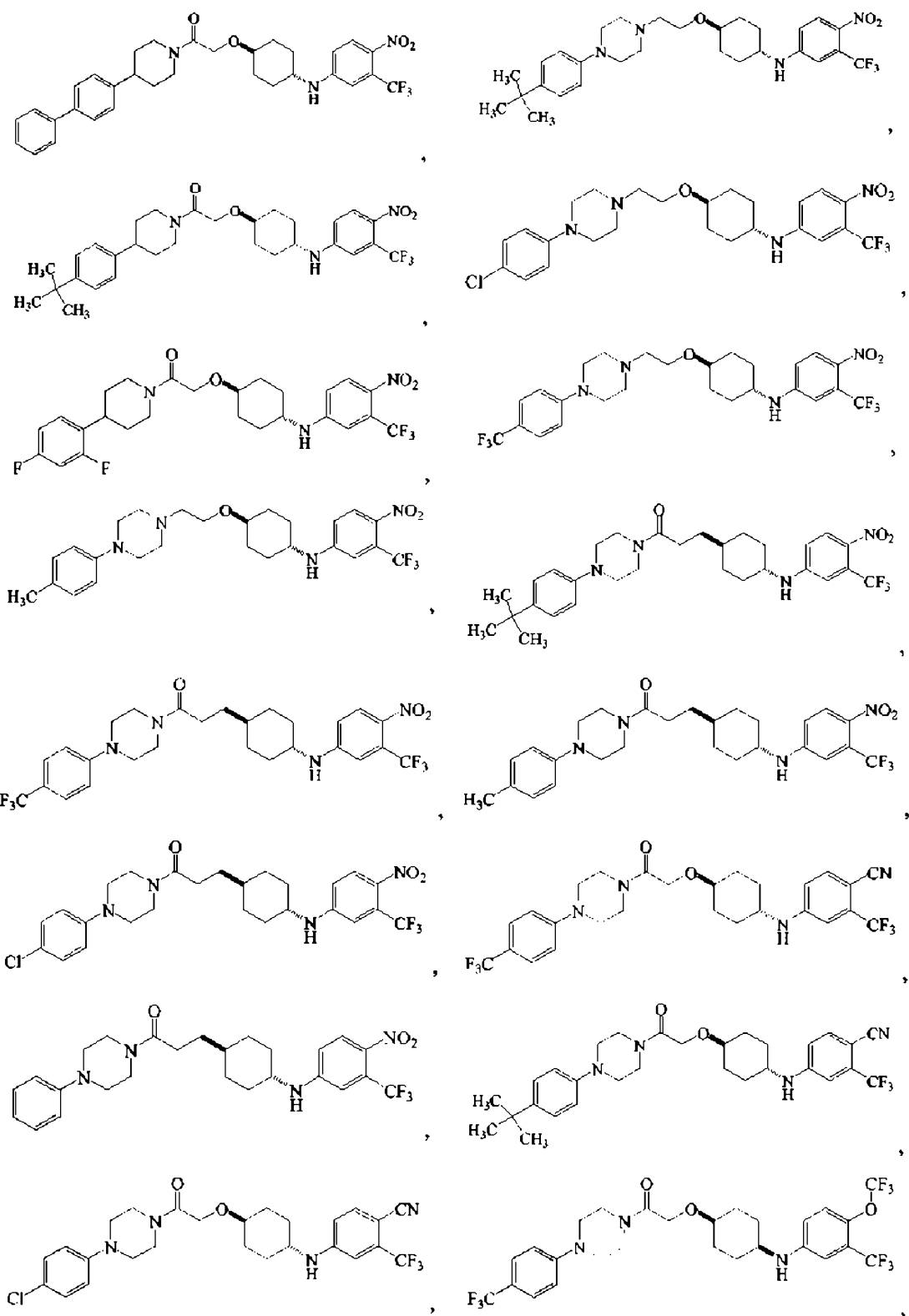
sendo que: qualquer destes grupos é opcionalmente substituído por de até dois substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de C₁-C₆-alquila e oxo; e

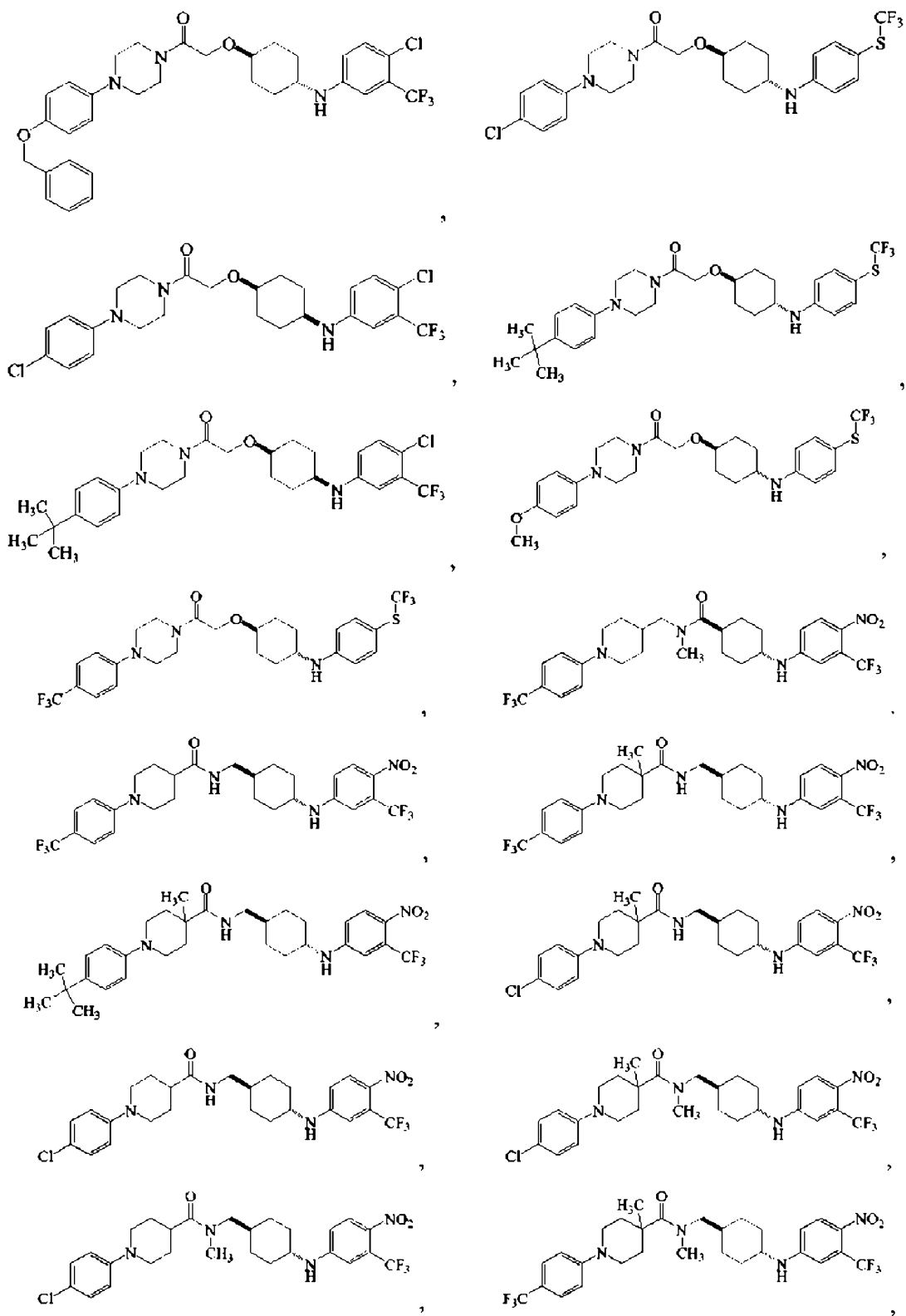
Z³, Z⁴, e Z⁵ são, cada um, CH.

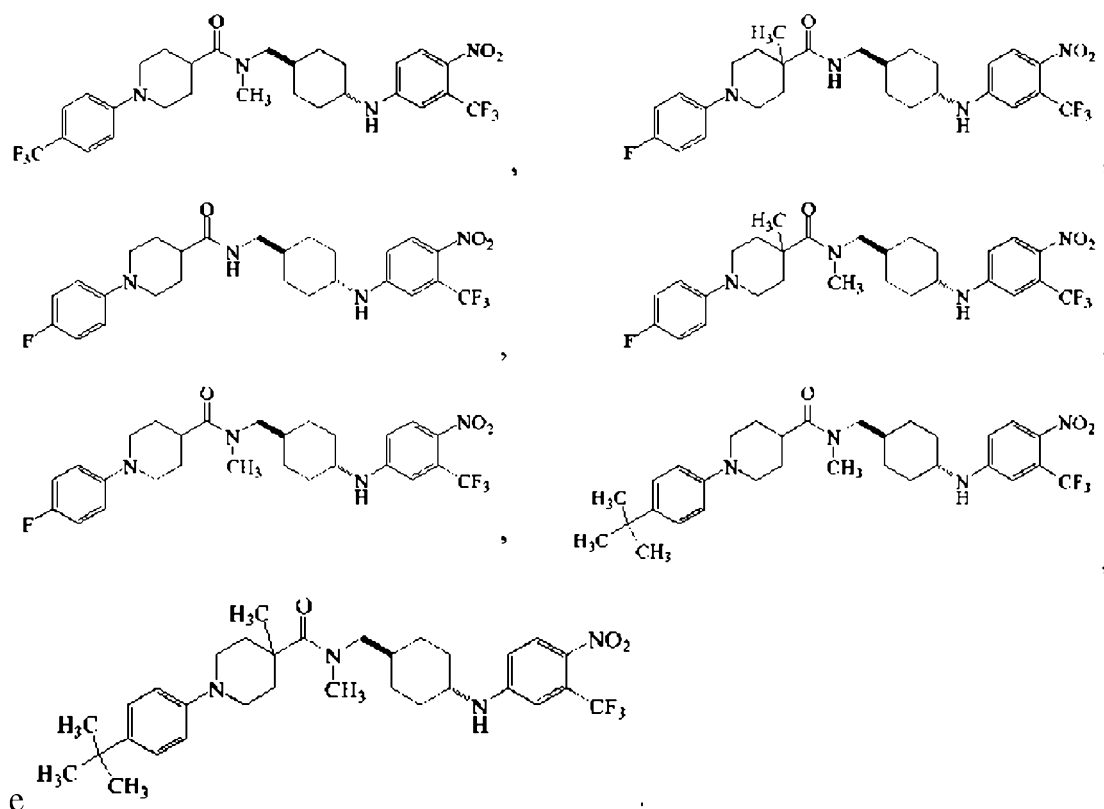
- 5 10. Composto ou sal do mesmo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado do grupo que consiste de:





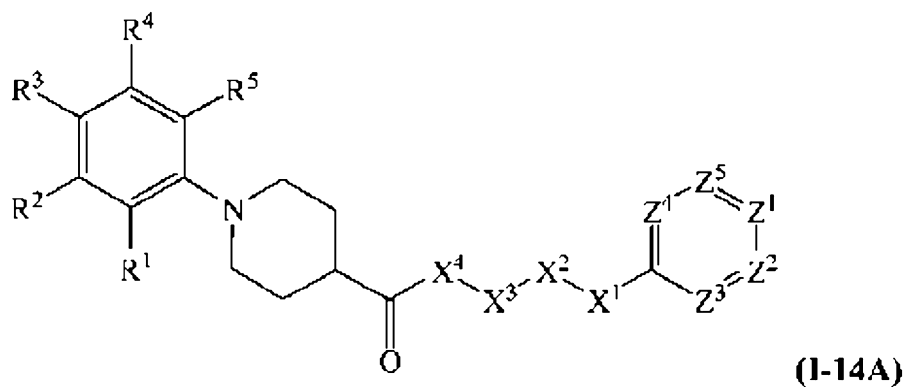




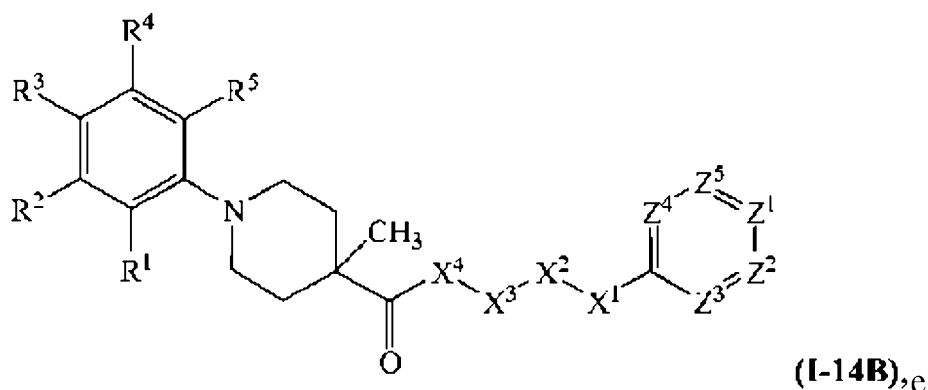


11. Composto ou sal do mesmo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que X^4 é $-\text{CH}_2-$ opcionalmente substituído por até dois C_1 - C_6 -alquila selecionados independentemente.

12. Composto ou sal do mesmo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o composto corresponde quanto à estrutura selecionado do grupo que consiste de:



e

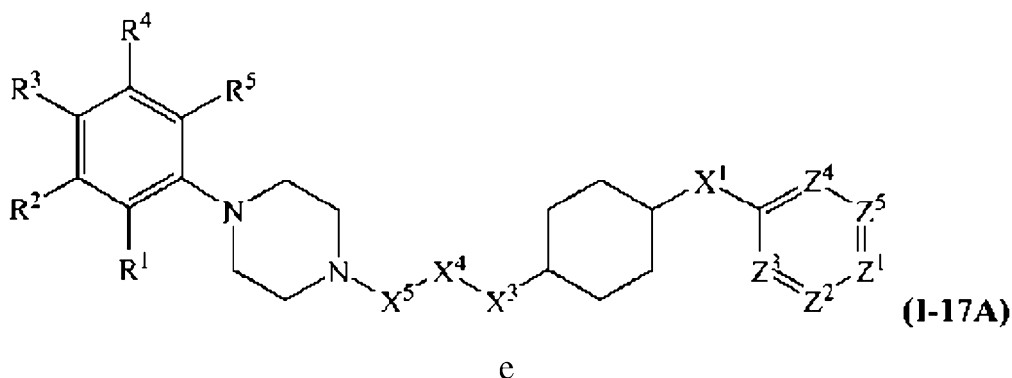


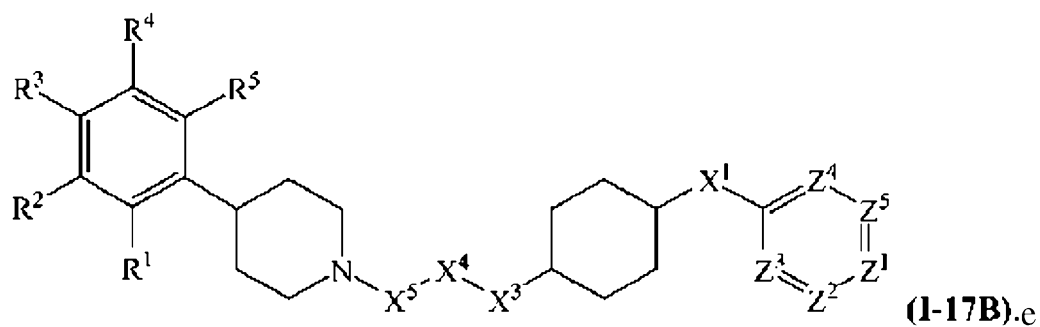
X^4 é -NH- opcionalmente substituído por C_1 - C_6 -alquila.

13. Composto ou sal do mesmo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que Z^2 é CH substituído por um substituinte selecionado do grupo que consiste de ciano, halogênio, nitro, C_1 - C_6 -alquila, C_1 - C_6 -alcóxi, halo- C_1 - C_6 -alquila, e halo- C_1 - C_6 -alquilsulfanila.

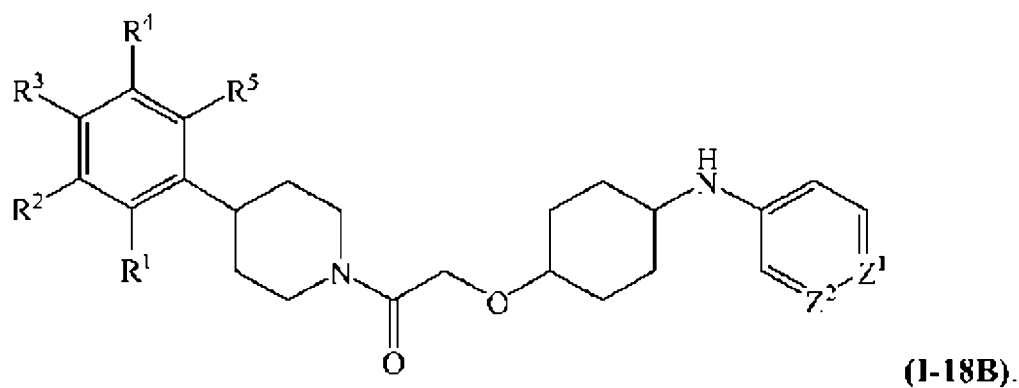
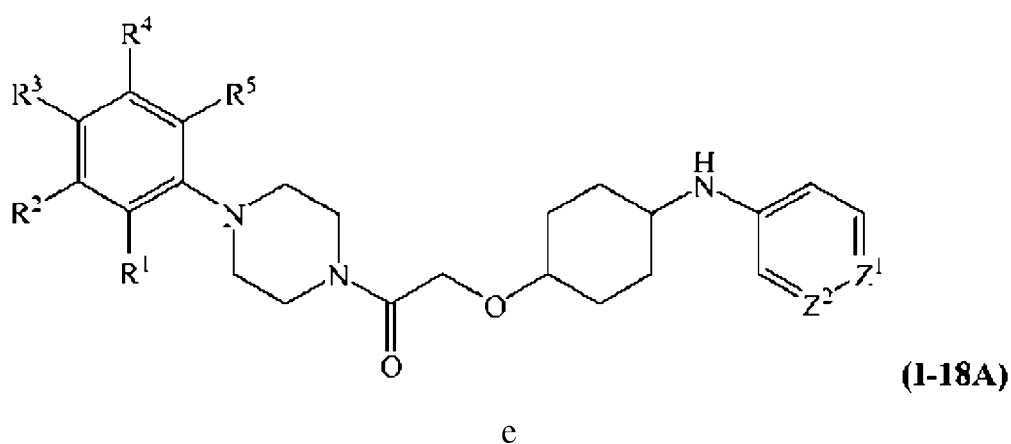
14. Composto ou sal do mesmo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que R^3 é selecionado independentemente do grupo que consiste de halogênio, ciano, C_1 - C_6 -alquila, C_1 - C_6 -alcóxi, fenila, fenóxi, e benzilóxi, sendo que: o C_1 - C_6 -alquila, C_1 - C_6 -alcóxi, fenila, fenóxi, e benzilóxi são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de halogênio, ciano, C_1 - C_6 -alquila, C_1 - C_6 -alcóxi, halo- C_1 - C_6 -alquila, e halo- C_1 - C_6 -alcóxi; e pelo menos dois de R^1 , R^2 , R^4 , e R^5 são, cada um, hidrogênio.

15. Composto ou sal do mesmo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o composto corresponde, quanto à estrutura, a uma fórmula selecionada do grupo que consiste de:

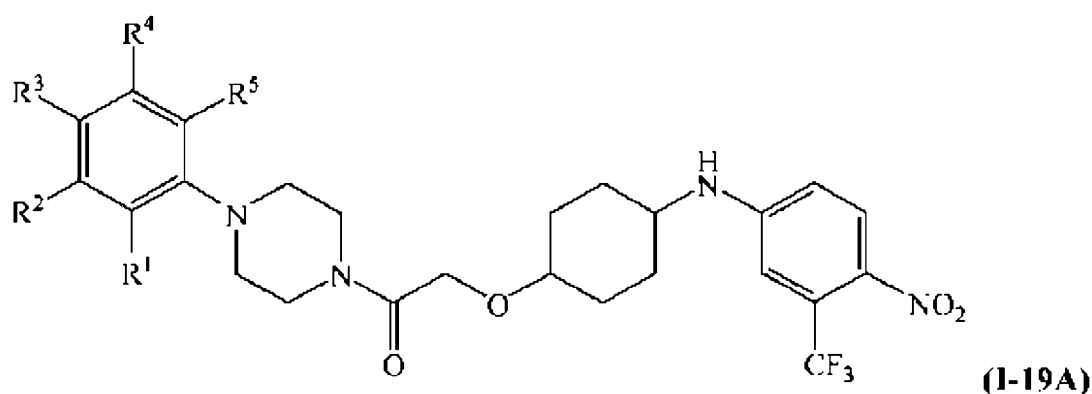




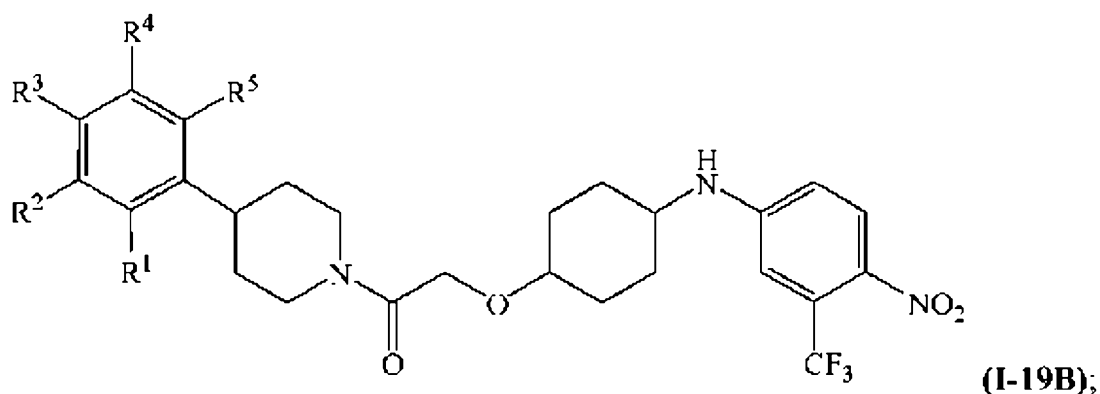
16. Composto ou sal do mesmo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o composto corresponde, quanto à estrutura, a uma fórmula selecionada do grupo que consiste de:



17. Composto ou sal do mesmo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o composto corresponde, quanto à estrutura, a uma fórmula selecionada do grupo que consiste de:



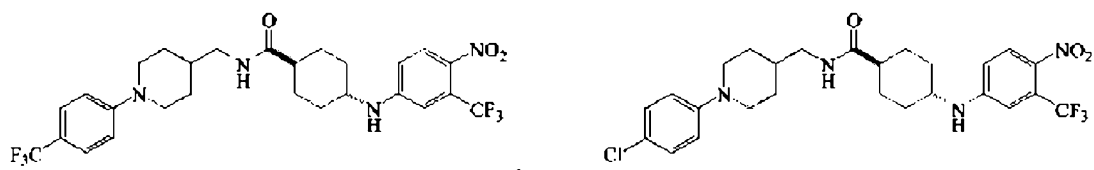
e

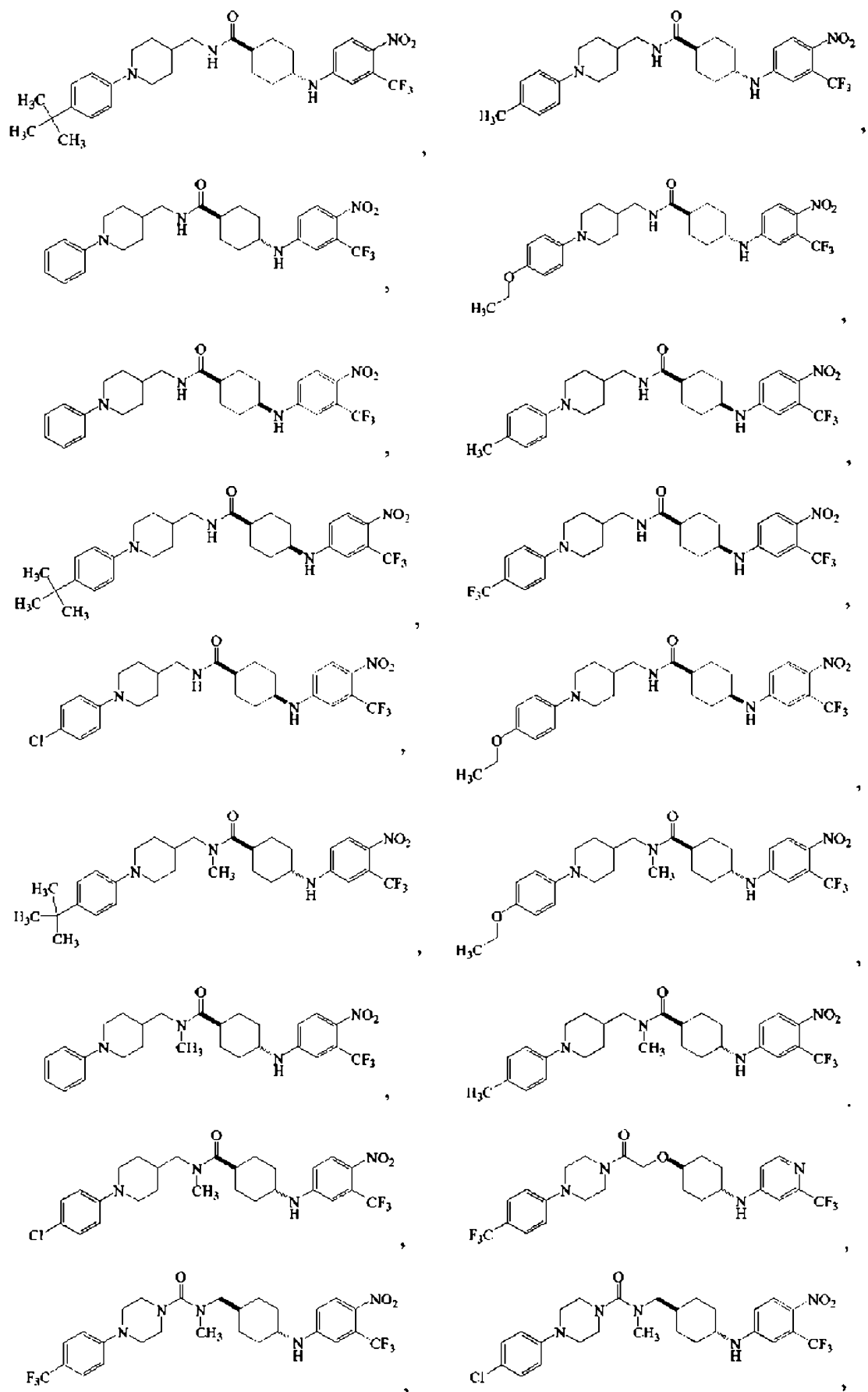


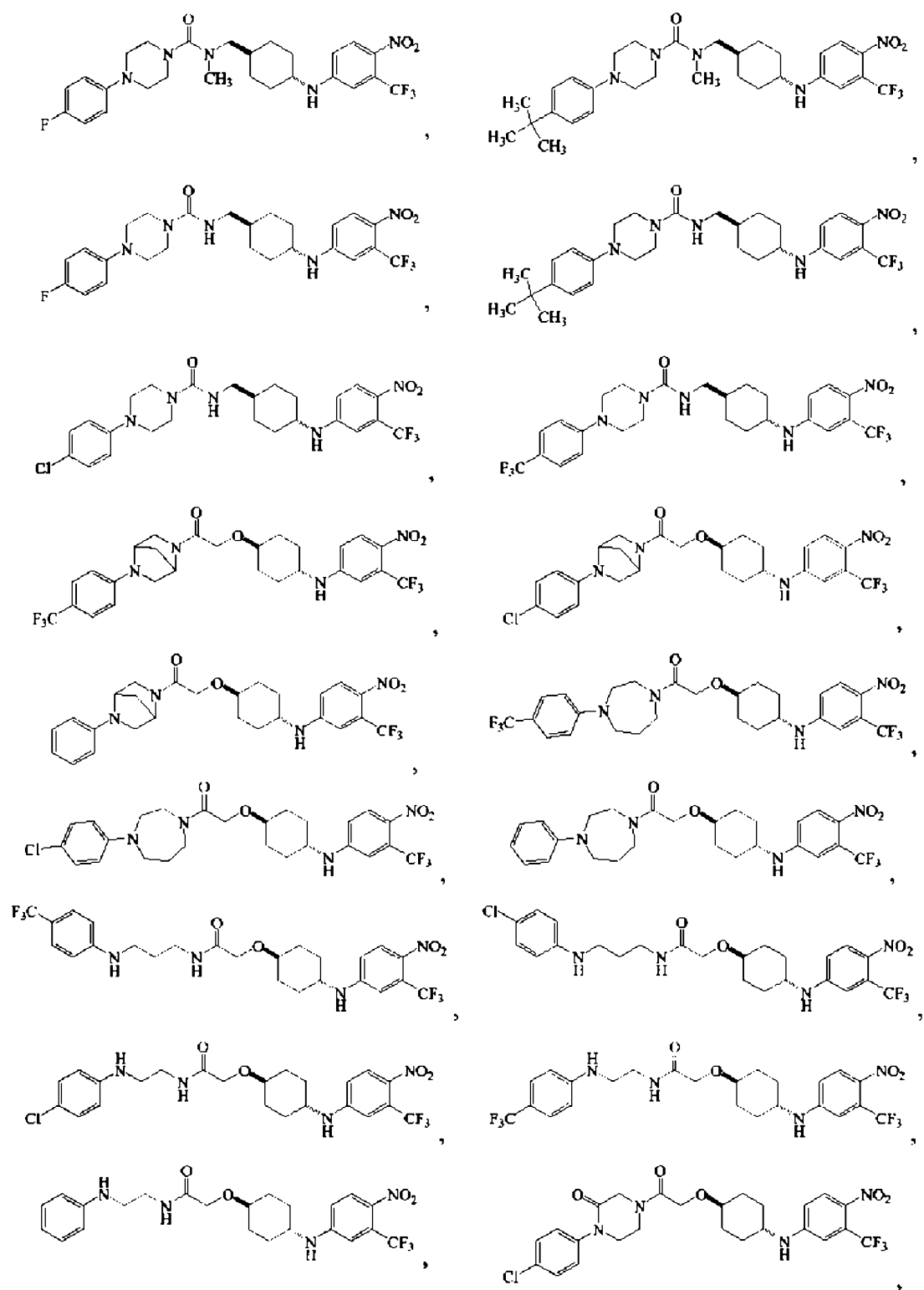
R^3 é selecionado do grupo que consiste de halogênio, ciano, C_1 - C_6 -alquila, C_1 - C_6 -alcóxi, fenila, fenóxi, e benzilóxi, sendo que:

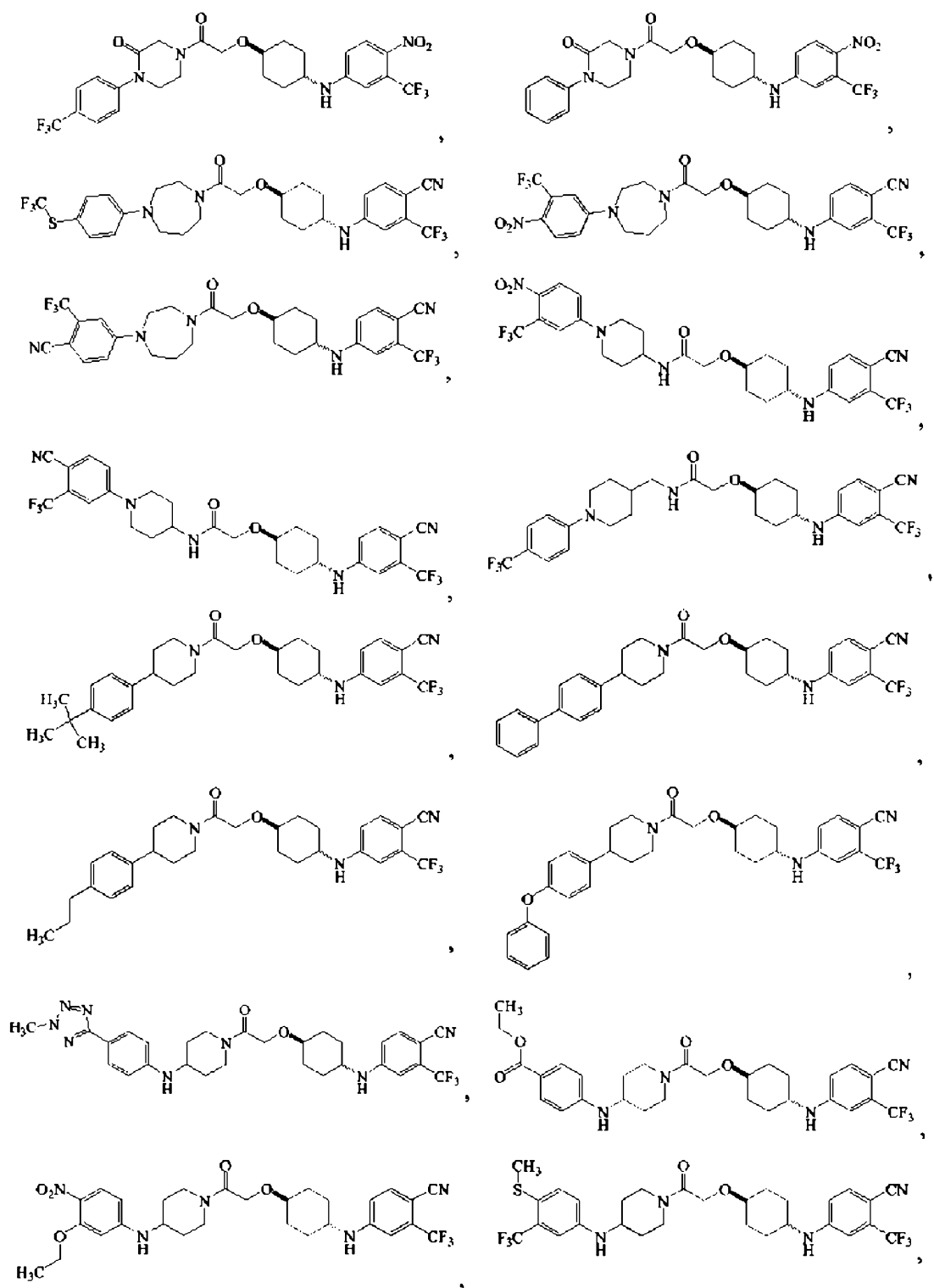
o C_1 - C_6 -alquila, C_1 - C_6 -alcóxi, fenila, fenóxi, e benzilóxi são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de halogênio, ciano, C_1 - C_6 -alquila, C_1 - C_6 -alcóxi, halo- C_1 - C_6 -alquila, e halo- C_1 - C_6 -alcóxi; e pelo menos dois de R^1 , R^2 , R^4 , e R^5 são, cada um, hidrogênio.

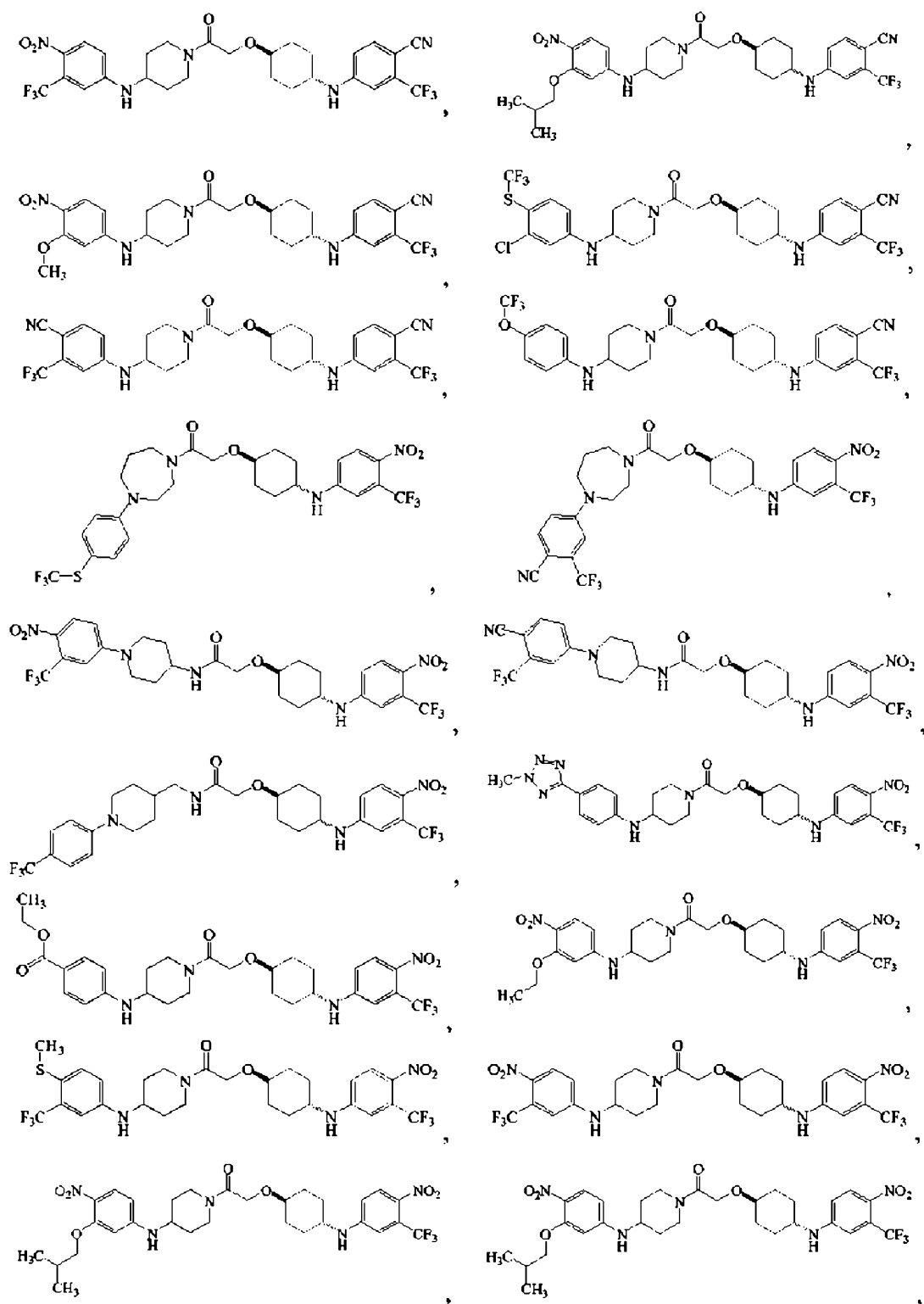
18. Composto ou sal do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado do grupo que

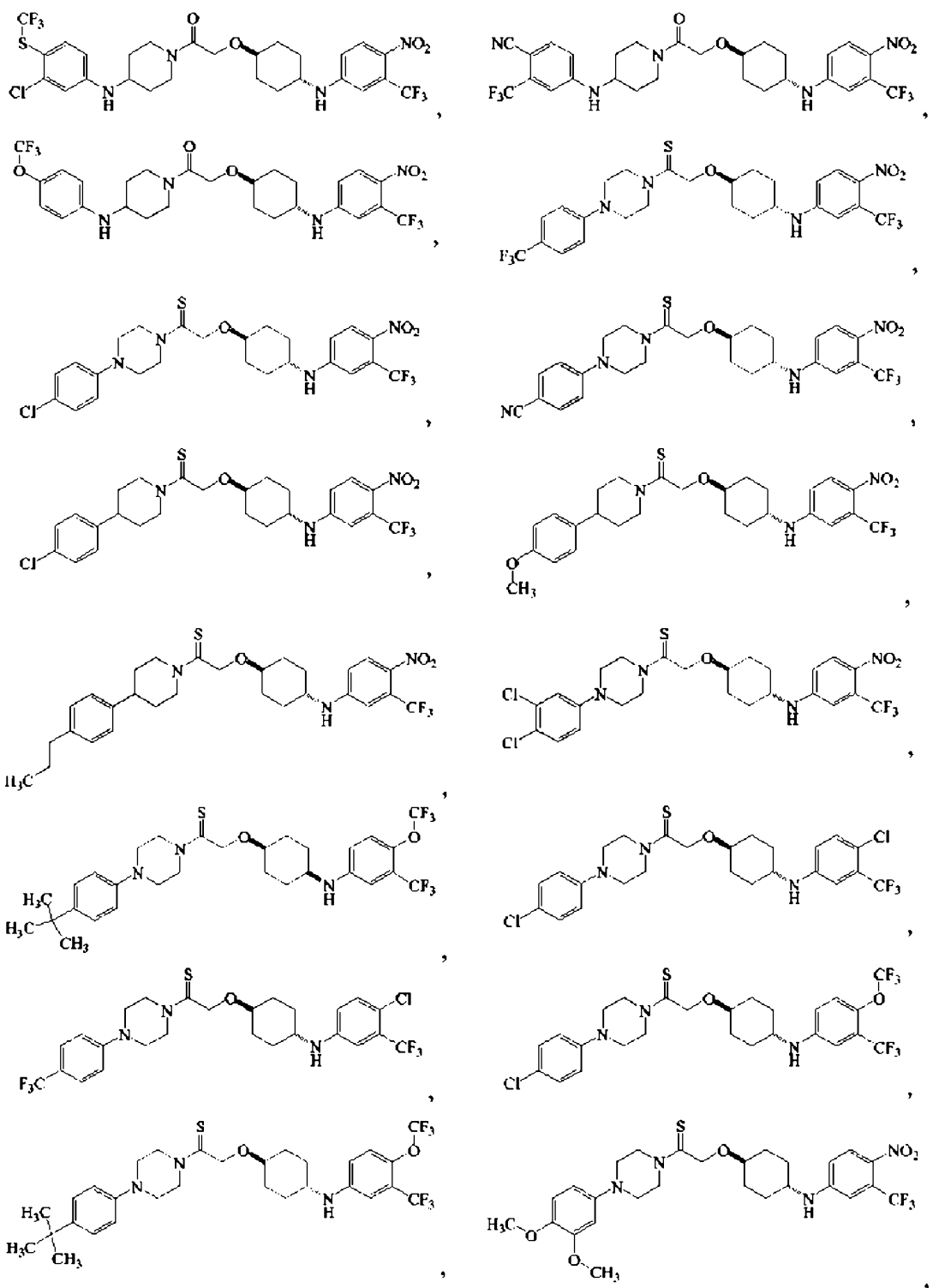


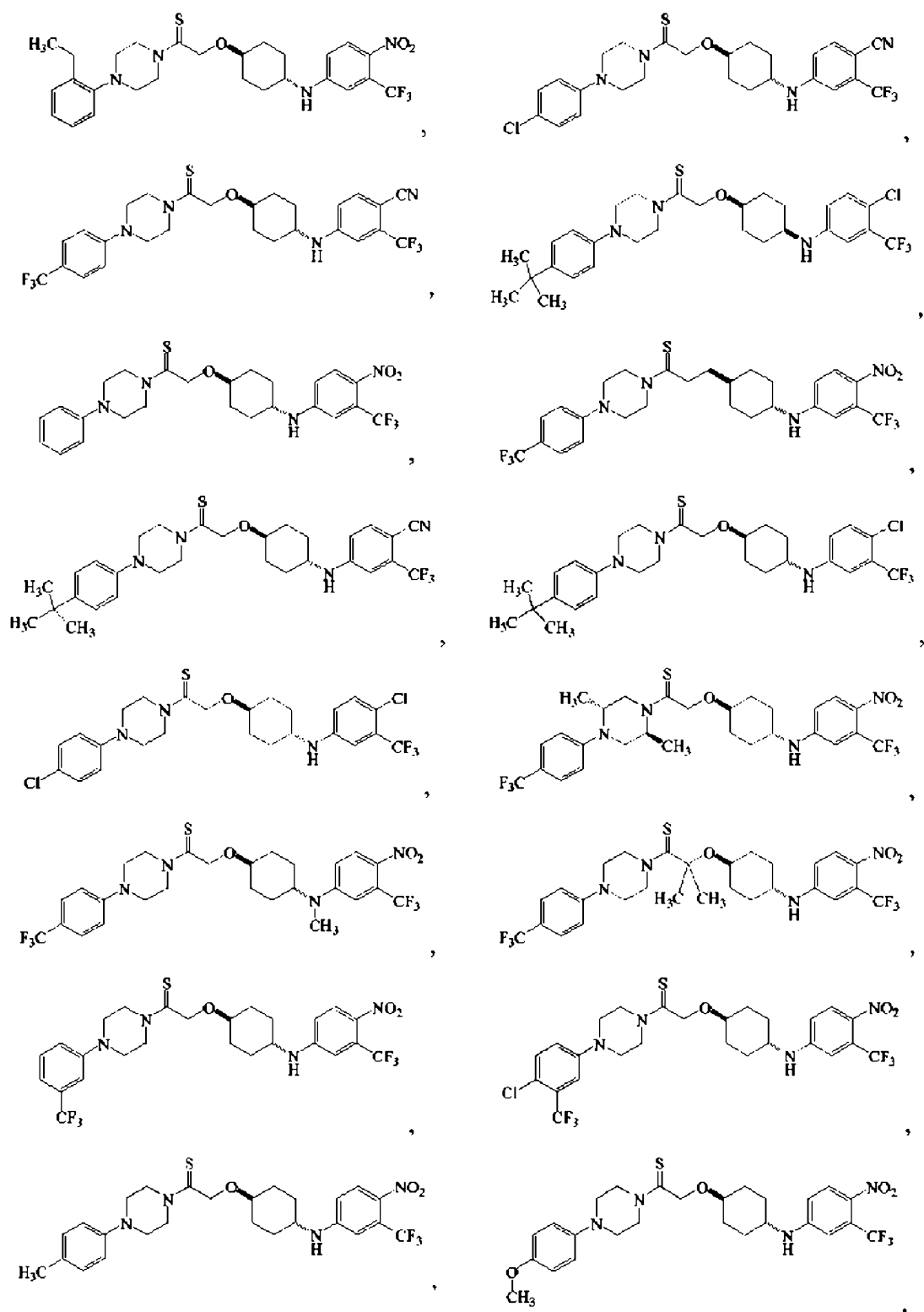


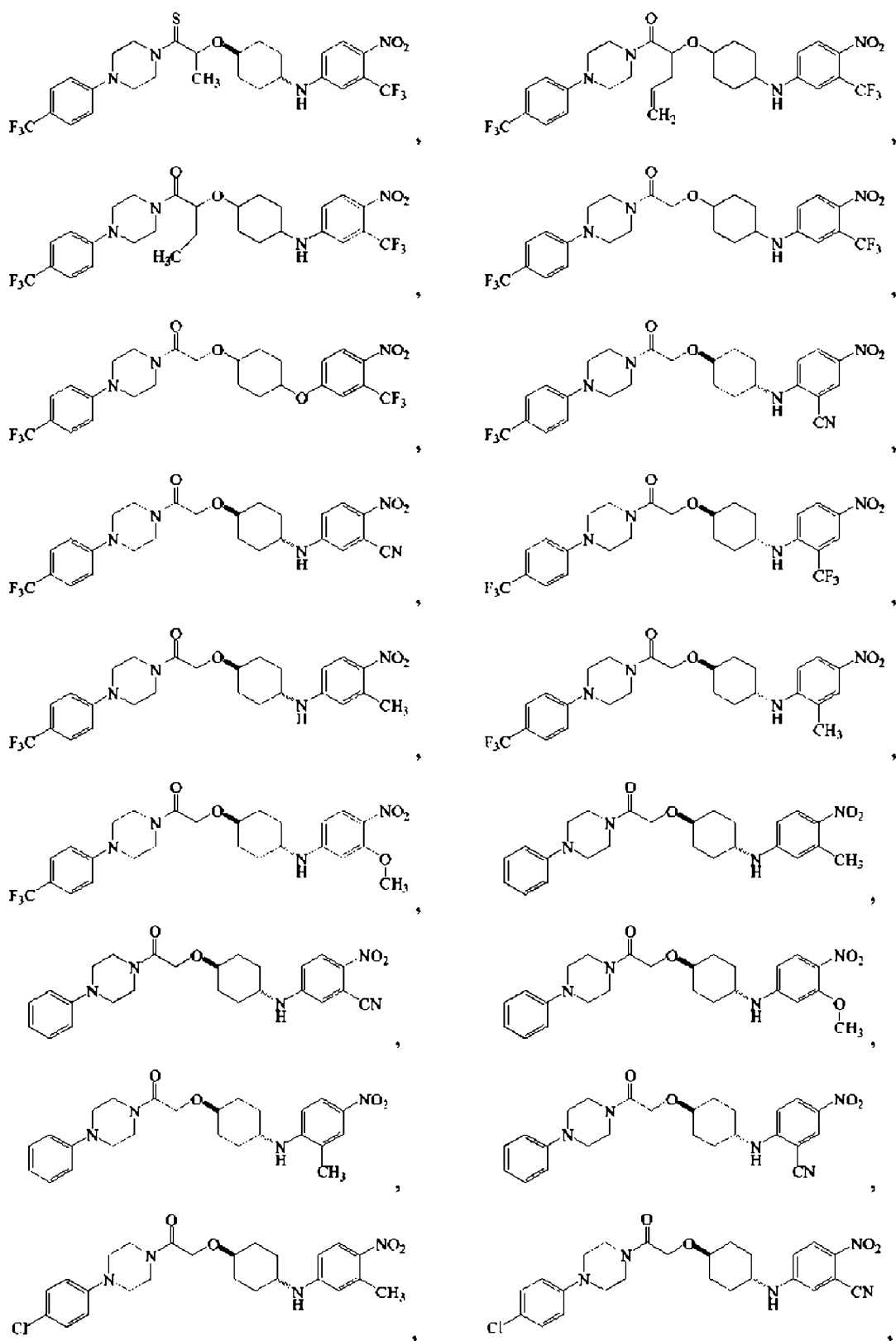


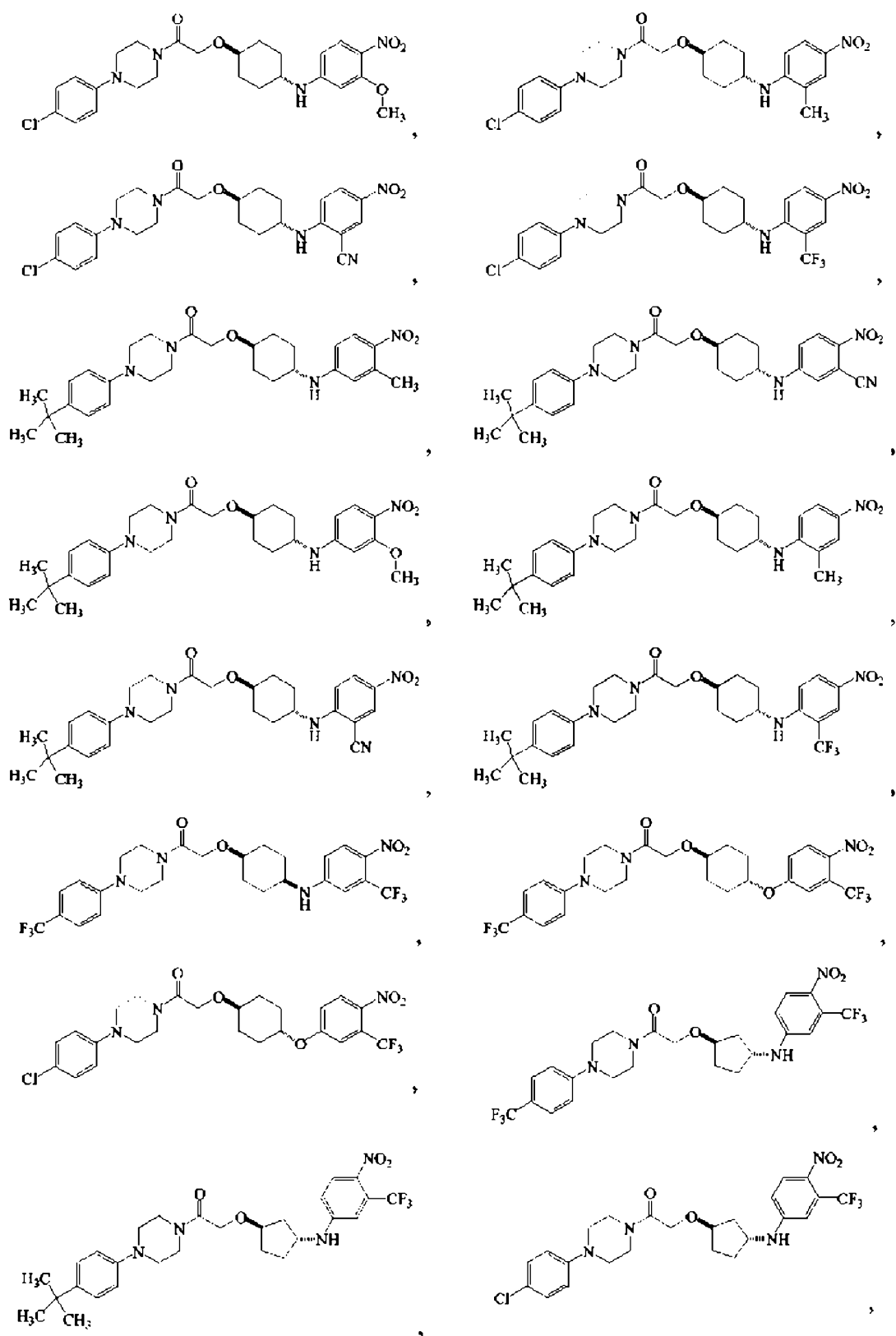


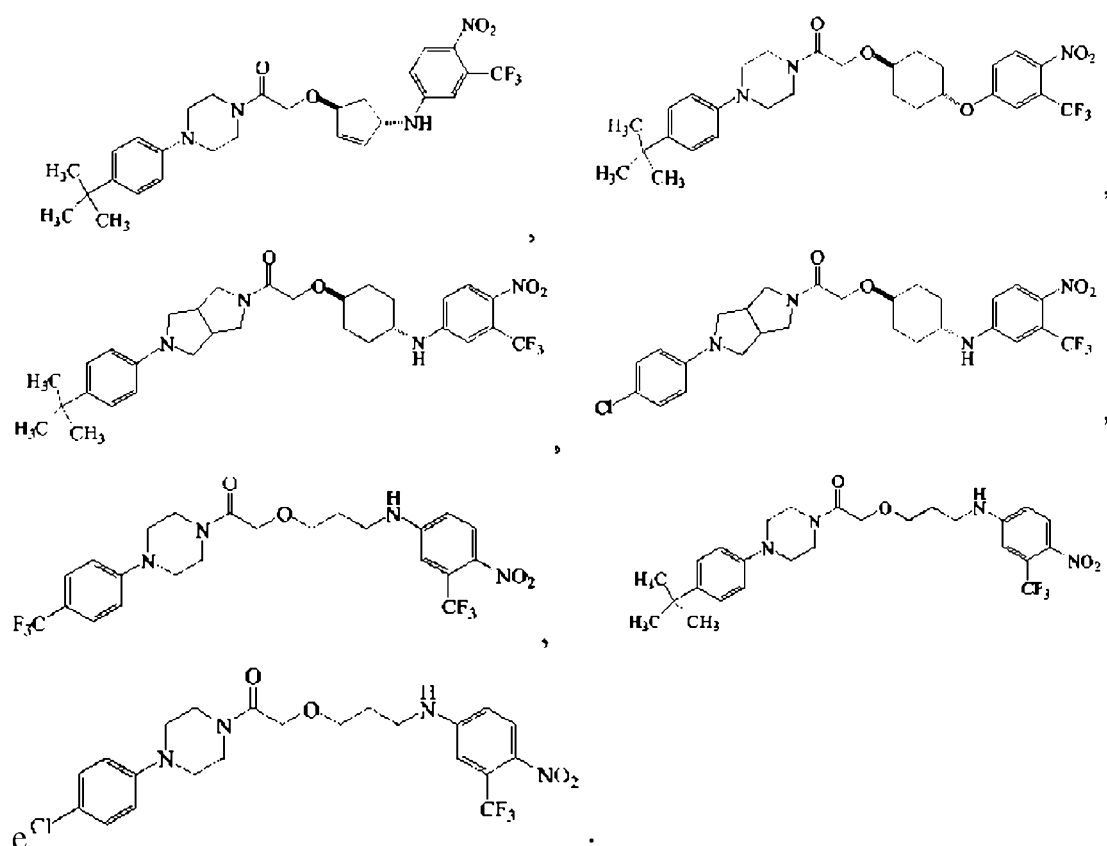




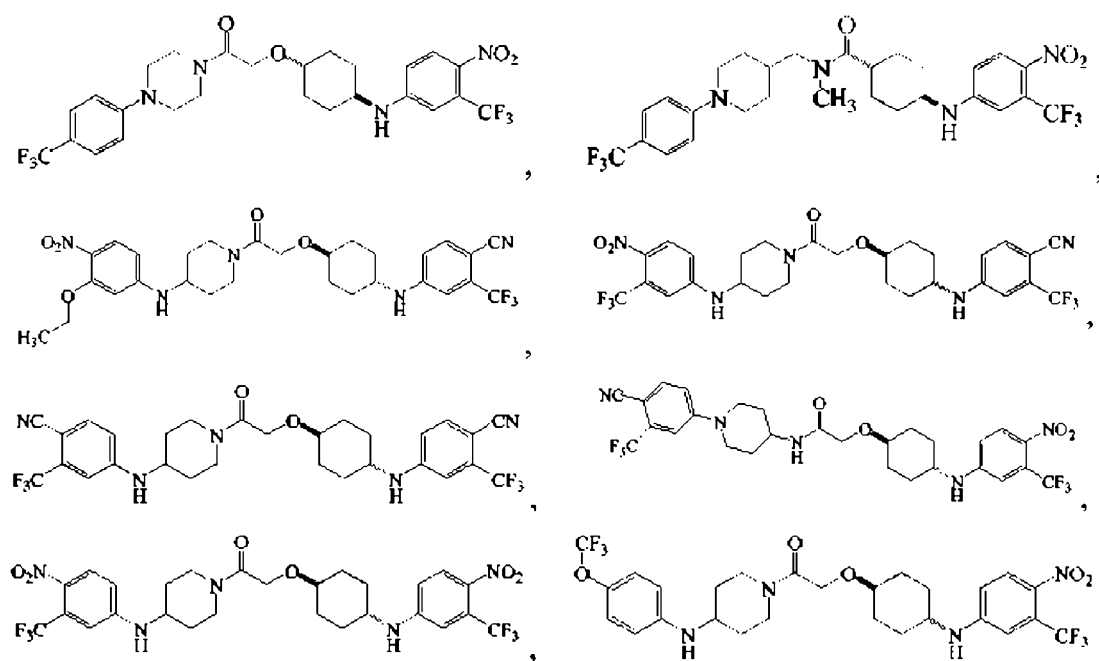


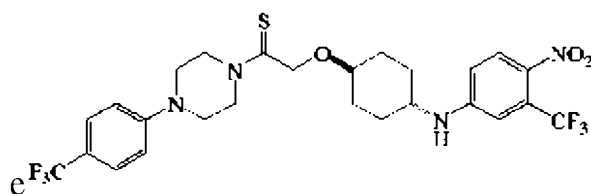






19. Composto ou sal do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado do grupo que consiste de:





20. Composto ou sal de qualquer uma das reivindicações de 1 a 19, caracterizado pelo fato de que o composto ou sal é ativo contra *Haemonchus contortus* resistente a um ou mais agentes antelmínticos selecionados do grupo que consiste de uma avermectina, um derivado de benzimidazol, levamisol, e pirantel.

21. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que a composição compreende pelo menos um composto ou sal como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 20, e pelo menos um excipiente.

22. Uso de um composto ou sal como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 20, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para tratar uma infecção parasítica em um animal.

23. Uso de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que a infecção parasítica compreende uma infecção por nematódeo.

24. Uso de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que a infecção parasítica compreende uma infecção por pelo menos um de *Trichostrongylus axei*, *Trichostrongylus colubriformis*, *Haemonchus contortus*, *Ascaridia galli*, e *Oesophagostomum dentatum*.

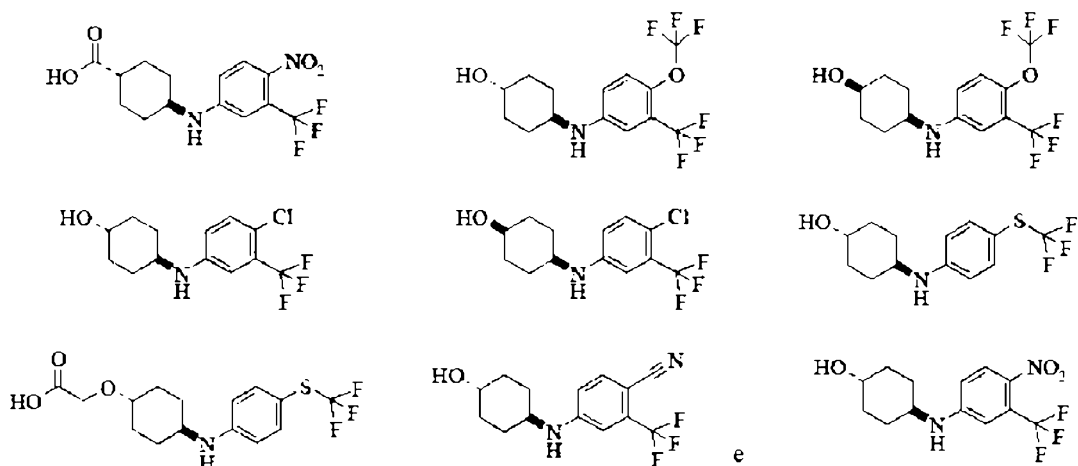
25. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações de 22 a 24, caracterizado pelo fato de que o animal é uma ovelha.

26. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações de 22 a 24, caracterizado pelo fato de que o animal é um animal bovino.

27. Uso de um composto ou sal como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 20, caracterizado pelo fato de que é para preparar uma droga pela mistura de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 20 ou um sal do mesmo com um excipiente farmacêuticamente aceitável, para tratar uma infecção parasítica em um

animal.

28. Composto, caracterizado pelo fato de ser da fórmula



29. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 28,
 5 caracterizado pelo fato de ser para fazer um composto da fórmula (I) como
 reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1 a 19.