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

(11) PI 1013821-8 B1

(22) Data do Depósito: 01/04/2010

(45) Data de Concessão: 31/03/2020

(54) Título: PIRIDINAS SUBSTITUÍDAS COMO ANTAGONISTAS DE CCR3.

(51) Int.Cl.: C07D 401/04; C07D 401/14; C07D 413/04; C07D 413/14; C07D 417/14; (...).

(30) Prioridade Unionista: 03/11/2009 EP 09 174917.6; 08/04/2009 EP 09 157653.8.

(73) Titular(es): ALKAHEST, INC..

(72) Inventor(es): MARC GRUNDL; HORST DOLLINGER; CHRISTOPH HOENKE; MATTHIAS HOFFMANN; JAN KRIEGL; DOMNIC MARTYRES; GEORGE RAST; PETER SEITHER; RICCARDO GIOVANNINI.

(86) Pedido PCT: PCT EP2010054396 de 01/04/2010

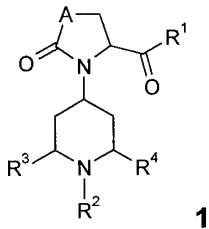
(87) Publicação PCT: WO 2010/115836 de 14/10/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 06/10/2011

(57) Resumo: "PIRIDINAS SUBSTITUÍDAS COMO ANTAGONIS- TAS DE CCR3". O objeto da presente invenção são os novos compostos substituídos da fórmula 1, em que A, R1, R2, R3 e R4 são definidos como na descrição. Outro objetivo da presente invenção é prover antagonistas de CCR3, mais particularmente prover composições farmacêuticas compreendendo um veículo farmaceuticamente aceitável e uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto da presente invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"PIRIDINAS SUBSTITUÍDAS COMO ANTAGONISTAS DE CCR3".**

Os objetos da presente invenção são os novos compostos substituídos da fórmula **1**,



1

em que R1, R2, R3 e R4 são definidos como na descrição. Outro objetivo da presente invenção é prover antagonistas de CCR3, mais particularmente prover composições farmacêuticas compreendendo um veículo farmaceuticamente aceitável e uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um dos compostos da presente invenção ou um sal do mesmo farmaceuticamente aceitável.

INFORMAÇÃO DE ANTECEDENTES

Quimiocinas são citocinas quimiotáticas, de peso molecular de 6-15 kDa, que são liberadas por uma ampla variedade de células para atrair e ativar, entre outros tipos de células, macrófagos, linfócitos T e B, eosinófilos, basófilos e neutrófilos (revisto em Luster, New Eng. J Med., 338, 436-445 (1998); Rollins, Blood, 90, 909-928 (1997); Lloyd, Curr Opin Pharmacol., 3, 443-448 (2003); Murray, Current Drug Targets., 7, 579-588 (2006); Smit, Eur J Pharmacol., 533,277-88 (2006)

Existem duas classes principais de quimiocinas, CXC e CC, dependendo de se as duas primeiras cisteínas na sequência de aminoácidos são separadas por um único aminoácido (CXC) ou são adjacentes (CC). As quimiocinas CXC, como interleucina-8 (IL-8), neutrófilo-ativando a protein-2 (NAP2) e proteína de atividade estimuladora do crescimento de melanoma (MGSA), são quimiotéticas principalmente para neutrófilos e linfócitos T, enquanto que as quimiocinas CC, como RANTES, MIP-la, MIP-1, as proteínas quimiotáticas de monócitos (MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, e MCP-5) e as

eotaxinas (-1,-2, e -3) são quimiotáticas para, entre outros tipos de células, macrófagos, T linfócitos, eosinófilos, mastócitos, células dendríticas, e basófilos. Também em existência estão as quimiocinas linfotactina-1, linfotactina-2 (ambas as quimiocinas C), e fractalcina (uma quimiocina CXXXC) que não se enquadram em nenhuma das principais subfamílias de quimiocina.

As quimiocinas se ligam à receptores de superfície de célula específicos pertencentes à família de proteínas do domínio de sete transmembranas G-proteína-acoplada (revisado em Horuk, Trends Pharm. Sci., 15, 159-165 (1994); Murphy, Pharmacol Rev., 54 (2):227-229 (2002); Allen, Annu. Rev. Immunol., 25, 787-820 (2007)) que são denominadas "receptores de quimiocina." Ligando seus ligantes cognatos, os receptores de quimiocina transduzem um sinal intracelular através de proteínas G trimétricas associadas, resultando em, entre outras respostas, um rápido aumento na concentração de cálcio intracelular, ativação de proteínas G, mudanças no formato da célula, aumento da expressão das moléculas de adesão celular, desgranulação, promoção de migração, sobrevivência e proliferação de células. Existem pelo menos onze receptores de quimiocinas de ser humano que ligam ou respondem para quimiocinas CC com os padrões característicos a seguir: CCR-1 (ou "CKR-1"ou"CC-CKR-1") [MIP-la, MCP-3, MCP-4, RANTES] (Ben-Barruch, et al., Cell, 72, 415-425 (1993), Luster, New Eng. J. Med., 338, 436-445 (1998)); CCR-2A and CCR-2B (ou "CKR-2A"/"CKR-2B" ou "CC-CKR-2A"/"CC-CKR-2B") [MCP-1, MCP2, MCP-3, MCP-4, MCP-5] (Charo et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, 2752-2756 (1994), Luster, New Eng. J. Med., 338, 436-445 (1998)); CCR3 (ou "CKR-3" ou "CC-CKR-3") [eotaxin-1, eotaxin-2, RANTES, MCP-3, MCP-4] (Combadiere, et al., J. Biol. Chem., 270, 16491-16494 (1995), Luster, New Eng. J. Med., 338, 436-445 (1998)); CCR-4 (ou "CKR-4" ou "CC-CKR-4") [TARC, MIP-la, RANTES, MCP-1] (Power et al., J. Biol. Chem., 270, 19495-19500 (1995), Luster, New Eng. J. Med., 338, 436-445 (1998)); CCR-5 (or"CKR-5"OR"CCCKR-5") [MIP-la, RANTES, MIP-lp] (Sanson, et al., Biochemistry, 35, 3362-3367 (1996)); CCR-6 (ou "CKR-6" ou "CC-CKR-6") [LARC] (Baba et al., J. Biol. Chem., 272, 14893-14898 (1997)); CCR-7 (ou "CKR-7" ou "CC-CKR-7") [ELC] (Yo-

shie et al., J. Leukoc. Biol. 62, 634-644 (1997)); CCR-8 (ou "CKR-8" ou "CC-CKR-8") [1-309, TARC, MIP-1p] (Napolitano et al., J. Immunol., 157, 2759-2763 (1996), Bernardini et al., Eur. J. Immunol., 28, 582-588 (1998)); CCR-10 (ou "CKR-10" ou "CC-CKR-10") [MCP-1, MCP-3] (Bonini et al.,DNA and Célula Biol., 16, 1249-1256 (1997)) ; e CCR31 (ou "CKR-11" ou "CC-CKR-11") [MCP-1, MCP-2, MCP-4](Schweickart et al., J Biol Chem, 275 9550-9556 (2000)).

Em adição aos receptores de quimiocina de mamíferos, os receptores Decoy CCX-CKR, D6 e DARC/Duffy, como também as proteínas expressas por citomegalovírus de mamíferos, vírus de herpes e poxvírus, exibem propriedades de ligação de receptores de quimiocina (revisto por Wells e Schwartz, Curr. Opin. Biotech., 8, 741-748 (1997); Comerford, Bioessays., 29(3):237-47 (2007)). Quimiocinas CC de ser humano, como RANTES e MCP-3, podem causar rápida mobilização de cálcio através desses receptores viralmente codificados. A expressão de receptor pode ser permissiva para infecção, por permitir a subversão da sobrevivência do sistema imune normal e resposta à infecção. Adicionalmente, receptores de quimiocina de ser humano, como CXCR-4, CCR2, CCR3, CCR5 e CCR8, podem atuar como correceptores para a infecção de células de mamíferos através de micróbios como, por exemplo, os vírus de imunodeficiência de ser humano (HIV).

Os receptores de quimiocina têm sido implicados como sendo mediadores importantes de distúrbios e doenças inflamatórias, infecciosas, e imunorreguladoras, incluindo asma e doenças alérgicas, como também patologias autoimunes como artrite reumatoide, doença de Grave, doença pulmonar obstrutiva crônica, e aterosclerose. Por exemplo, o receptor de quimiocina CCR3 é expresso entre outros em eosinófilos, basófilos, células TH2, macrófagos alveolares, mastócitos, células epiteliais, células micróglias, astrócitos e fibroblastos. CCR3 desempenha um papel essencial em atrair eosinófilos para sítios de inflamação alérgica, e em subsequentemente ativar essas células. Os ligantes de quimiocina para CCR3 induzem um aumento rápido na concentração de cálcio intracelular, aumento de troca de

GTP em proteínas G-, fosforilação de ERK aumentada, internalização de receptor intensificada, mudança de formato de eosinófilo, expressão aumentada das moléculas de adesão celular, desgranulação celular, e a promoção de migração. Dessa maneira, agentes que inibem receptores de quimiocina serão úteis em tais distúrbios e doenças. Adicionalmente, agentes que inibem receptores de quimiocina serão também úteis em doenças infecciosas, como através de bloqueio de infecção de CCR3 expressando células pelo HIV ou por prevenir a manipulação de respostas celulares imunes através de vírus como citomegalovírus.

Desta maneira, CCR3 é um alvo importante e o antagonismo de CCR3 é provável de ser eficaz no tratamento de distúrbios e doenças inflamatórias, eosinofílicas, imunorreguladoras e distúrbios e doenças infecciosos (Wegmann, Am J Respir Célula Mol Biol., 36(1):61-67 (2007); Fryer J Clin Invest., 116(1):228-236 (2006); De Lucca, Curr Opin Drug Discov Devel., 9(4):516-524 (2006)

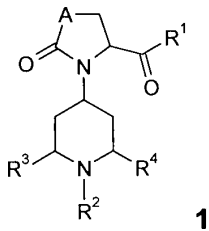
Os compostos do pedido do momento são úties para preparação de um medicamento para a prevenção e/ou tratamento de doenças em que a atividade de um receptor CCR3 está envolvida. É preferida a preparação de um medicamento para a prevenção e/ou tratamento de uma ampla variedade de distúrbios e doenças inflamatórias, infecciosas, e imunorreguladoras das queixas respiratórias ou gastrointestinais, como também doenças inflamatórias das juntas e ou doenças alérgicas de nasofaringe, olhos, e pele, incluindo asma e doenças alérgicas, doenças eosinofílicas, infecção por micróbios patogênicos (que, por definição, inclui vírus), como também patologias autoimunes como artritite reumatoide e aterosclerose.

O problema subjacente à presente invenção foi a provisão de novos antagonistas de CCR3 preferidos, com efeitos colateriais reduzidos. Descobriu-se, surpreendentemente, que piperidinas substituídas de fórmula 1 são altamente apropriadas como antagonistas de CCR3, tendo menos efeitos colaterais, por exemplo, inibição de transportadores de absorção de norepinefrina (NET), dopamina (DAT) ou serotonina (5-HTT), como descrito por Watson PS, Bioorg Med Chem Lett., 16(21):5695-5699 (2006), ou inibi-

ção de 5HT2A, 5HT2C ou receptores de Dopamina D2 como descrito por De Lucca, J Med Chem., 48(6):2194-2211(2005), ou inibição do canal de hERG como descrito por De Lucca, Curr Opin Drug Discov Devel., 9(4):516-524 (2006), ou inibição do receptor adrenérgico alfa1B.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A modalidade da presente invenção são compostos de fórmula **1**, em que



1

A é CH2, O ou N-C1-6-alquila;

R1 é selecionado de

- NHR1.1, NMeR1.1;
- NHR1.2, NMeR1.2;
- NHCH2-R1.3;
- NH-C3-6-cicloalquila, enquanto que opcionalmente um átomo de carbono é substituído por um átomo de nitrogênio, enquanto que o anel é opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila, O-C1-6-alquila, NHSO2-fenila, NHCONH-fenila, halogênio, CN, SO2-C1-6-alquila, COO-C1-6-alquila;
- Um anel C9 ou 10-bicíclico, enquanto que um ou dois átomos de carbono são substituídos por átomos de nitrogênio e o sistema de anel é ligado através de um átomo de nitrogênio para a estrutura básica de fórmula **1**, e enquanto que o sistema de anel é opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila, CO-O-C1-6-alquila, C1-6-haloalquila, O-C1-6-alquila, NO2, halogênio, CN, NH-SO2-C1-6-alquila, metóxi-fenila;
- um grupo selecionado a partir de NHCH(piridinil)CH2COO-C1-6-alquila, NHCH(CH2O-C1-6-alquil)-benzoimidazolila, opcionalmente substituído com halogênio ou CN;

• ou 1-aminociclopentila, opcionalmente substituído com metil-oxadiazol

R1.1 é fenila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila, C2-6-alquenila, C2-6-alquinila, C1-6-haloalquila, C1-6-alquileno-OH, C2-6-alquenileno-OH, C2-6-alquinileno-OH, CH2CON(C1-6-alquila)2, CH2NHCONH-C3-6-cicloalquila, CN, CO-piridinila, CONR1.1.1R1.1.2, COO-C1-6-alquila, N(SO2-C1-6-alquil)(CH2CON(C1-4-alquila)2) O-C1-6-alquila, O-piridinila, SO2-C1-6-alquila, SO2-C1-6-alquilen-OH, SO2-C3-6-cicloalquila, SO2-piperidinila, SO2NH-C1-6-alquila, SO2N(C1-6-alquila)2, halogênio, CN, CO-morfolinila, CH2-piridinila, ou um anel heterocíclico opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila, NHC1-6-alquila e =O;

R1.1.1 H, C1-6-alquila, C3-6-cicloalquila, C1-6-haloalquila, CH2CON(C1-6-alquila)2, CH2CO-azetindinila, C1-6-alquilen-C3-6-cicloalquila, CH2-piranila, CH2-tetra-hidrofuranila, CH2-furanila, C1-6-alquilen-OH ou tiadiazolila, opcionalmente substituído com C1-6-alquila;

R1.1.2 H, C1-6-alquila, SO2C1-6-alquila;

ou R1.1.1 e R1.1.2 juntos estão formando um anel carbocíclico de quatro-, cinco ou seis elementos, opcionalmente contendo um N ou O, substituindo a átomo de carbono do anel, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila, C1-4-alquileno-OH, OH, =O;

ou

R1.1 é fenila, em que dois resíduos adjacentes estão juntos formando um anel carbocíclico aromático ou não aromático de cinco ou seis elementos, opcionalmente contendo, independentemente um do outro, um ou dois N, S, ou SO2, substituindo um átomo de carbono do anel, em que o anel é opcionalmente substituído com C1-4-alquila ou =O;

R1.2 é selecionado de

• heteroarila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila, C2-6-alquenila,

C2-6-alquinila, C3-6-cicloalquila, CH2COO-C1-6-alquila, CONR1.2.1R1.2.2, COR1.2.3, COO-C1-6-alquila, CONH2, O-C1-6-alquila, halogênio, CN, SO2N(C1-6-alquila)2 ou heteroarila opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila;

- heteroarila, opcionalmente substituída com um anel carbocíclico não aromático de cinco- ou seis- elementos contendo, independentemente um do outro, dois N, O, S, ou SO2, substituindo um átomo de carbono do anel;
- um anel bicíclico C9 or 10- aromático ou não aromático, enquanto que um ou dois átomos de carbono são substituídos por N, O ou S, cada um opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em N(C1-6-alquila)2, CONH-C1-6-alquila, =O;
- um anel não aromático heterocíclico, opcionalmente substituído com piridinila;
- 4,5-di-hidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente substituído com NHCO-C1-6-alquila,

R1.2.1 H, C1-6-alquila, C1-6-alquileno-C3-6-cicloalquila, C1-4-alquileno-fenila, C1-4-alquileno-furanila, C3-6-cicloalquila, C1-4-alquileno-O-C1-4-alquila, C1-6-haloalquila ou um anel não aromático carbocíclico de cinco- ou seis- elementos, opcionalmente contendo, independentemente um do outro, um ou dois N, O, S, ou SO2, substituindo um átomo de carbono do anel, opcionalmente substituído com 4-ciclopropilmetil-piperazinila

R1.2.2 H, C1-6-alquila;

R1.2.3 um anel não aromático carbocíclico de cinco- ou seis-elementos, opcionalmente contendo, independentemente um do outro, um ou dois N, O, S, ou SO2, substituindo um átomo de carbono do anel;

R1.3 é selecionado de fenila, heteroarila ou indolila, cada uma opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila, C3-6-cicloalquila, O-C1-6-alquila, O-C1-6-haloalquila, fenila, heteroarila;

R2 é selecionado do grupo consistindo em C1-6-alquileno-fenila, C1-6-alquileno-naftila, e C1-6-alquileno-heteroarila; cada um opcional-

mente substituído com um, dois ou três resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila, C1-6-haloalquila, O-C1-6-alquila, O-C1-6-háloalquila, halogênio;

R3 é H, C1-6-alquila;

R4 é H, C1-6-alquila;

ou **R3 e R4** juntos estão formando um grupo CH2-CH2 .

Outra modalidade da presente invenção são compostos de fórmula **1**, em que

A é CH2, O ou N-C1-4-alquila;

R1 é selecionado de

- NHR1.1, NMeR1.1;
- NHR1.2, NMeR1.2;
- NHCH2-R1.3;

R1.1 é fenila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila, C2-6-alquenila, C2-6-alquinila, C1-6-haloalquila, C1-6-alquileno-OH, C2-6-alquenileno-OH, C2-6-alquinileno-OH, CH2CON(C1-6-alquila)2, CH2NHCONH-C3-6-cicloalquila, CN, CO-piridinila, CONR1.1.1R1.1.2, COO-C1-6-alquila, N(SO2-C1-6-alquil)(CH2CON(C1-4-alquila)2) O-C1-6-alquila, O-piridinila, SO2-C1-6-alquila, SO2-C1-6-alquilen-OH, SO2-C3-6-cicloalquila, SO2-piperidinila, SO2NH-C1-6-alquila, SO2N(C1-6-alquila)2, halogênio, CN, CO-morfolinila, CH2-piridinila ou um anel heterocíclico opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila, NHC1-6-alquila, =O;

R1.1.1 H, C1-6-alquila, C3-6-cicloalquila, C1-6-haloalquila, CH2CON(C1-6-alquila)2, CH2CO-azetindinila, C1-6-alquilen-C3-6-cicloalquila, CH2-piranila, CH2-tetra-hidrofuranila, CH2-furanila, C1-6-alquilen-OH ou tiadiazolila, opcionalmente substituído com C1-6-alquila;

R1.1.2 H, C1-6-alquila, SO2C1-6-alquila;

ou R1.1.1 e R1.1.2 juntos estão formando um anel carbocíclico de quatro-, cinco- ou seis- elementos, opcionalmente contendo um N ou O, substituindo um átomo de carbono do anel, opcionalmente substituído com

um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila, C1-4-alquileno-OH, OH, =O;

ou

R1.1 é fenila, em que dois resíduos adjacentes estão juntos formando um anel aromático ou não aromático carbocíclico de cinco- ou seis- elementos, opcionalmente contendo, independentemente um do outro, um ou dois N, S, ou SO2, substituindo um átomo de carbono do anel, em que o anel é opcionalmente substituído com C1-4-alquila ou =O;

R1.2 é selecionado de

- heteroarila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila, C2-6-alquenila, C2-6-alquinila, C3-6-cicloalquila, CH2COO-C1-6-alquila, CONR1.2.1R1.2.2, COR1.2.3, COO-C1-6-alquila, CONH2, O-C1-6-alquila, halogênio, CN, SO2N(C1-4-alquila)2 ou heteroarila opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila;
- heteroarila, opcionalmente substituída com um anel não aromático carbocíclico de cinco- ou seis- elementos contendo, independentemente um do outro, dois N, O, S, ou SO2, substituído um átomo de carbono do anel;

R1.2.1 H, C1-6-alquila, C1-6-alquileno-C3-6-cicloalquila, C1-4-alquileno-fenila, C1-4-alquileno-furanila, C3-6-cicloalquila, C1-4-alquileno-O-C1-4-alquila, C1-6-haloalquila ou um anel não aromático carbocíclico de cinco- ou seis- elementos, opcionalmente contendo, independentemente um do outro, um ou dois N, O, S, ou SO2, substituindo um átomo de carbono do anel, opcionalmente substituído com 4-ciclopropilmetil-piperazinila

R1.2.2 H, C1-6-alquila;

R1.2.3 um anel não aromático carbocíclico de cinco- ou seis-elementos, opcionalmente contendo, independentemente um do outro, um ou dois N, O, S, ou SO2, substituindo um átomo de carbono do anel;

R1.3 é selecionado de fenila, heteroarila ou indolila, cada um opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila, C3-6-cicloalquila, O-C1-6-alquila, O-C1-6-há-

loalquila, fenila, heteroarila; preferivelmente R1.3 é selecionado de fenila, pirazolila, isoxazolila, piridinila, pirimidinila, indolila ou oxadiazolila, cada um opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila, C3-6-cicloalquila, O-C1-6-alquila, O-C1-6-haloalquila, fenila, pirrolidinila;

R2 é selecionado do grupo consistindo em C1-6-alquileno-fenila, C1-6-alquileno-naftila, e C1-6-alquileno-tiofenila; cada um opcionalmente substituído com um, dois ou três resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila, C1-6-haloalquila, O-C1-6-alquila, O-C1-6-haloalquila, halogênio;

R3 é H, C1-4-alquila;

R4 é H, C1-4-alquila;

ou **R3** e **R4** juntos estão formando um grupo CH2-CH2 .

Outra modalidade da presente invenção são compostos de fórmula **1**, em que

A é CH2, O ou N-C1-4-alquila;

R1 é selecionado de

•NHR1.1, NMeR1.1;

R1.1 é fenila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila, C2-6-alquenila, C2-6-alquinila, C1-6-haloalquila, C1-6-alquileno-OH, C2-6-alquenileno-OH, C2-6-alquinileno-OH, CH2CON(C1-6-alquila)2, CH2NHCONH-C3-6-cicloalquila, CN, CO-piridinila, CONR1.1.1R1.1.2, COO-C1-6-alquila, N(SO2-C1-6-alquil)(CH2CON(C1-4-alquila)2) O-C1-6-alquila, O-piridinila, SO2-C1-6-alquila, SO2-C1-6-alquilen-OH, SO2-C3-6-cicloalquila, SO2-piperidinila, SO2NH-C1-6-alquila, SO2N(C1-6-alquila)2, halogênio, CN, CO-morfolinila, CH2-piridinila, ou um anel heterocíclico opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila, NHC1-6-alquila, =O;

R1.1.1 H, C1-6-alquila, C3-6-cicloalquila, C1-6-haloalquila, CH2CON(C1-6-alquila)2, CH2CO-azetindinila, C1-6-alquilen-C3-6-cicloalqui-

la, CH2-piranila, CH2-tetra-hidrofuranila, CH2-furanila, C1-6-alquilen-OH ou tiadiazolila, opcionalmente substituído com C1-6-alquila;

R1.1.2 H, C1-6-alquila, SO2C1-6-alquila;

ou R1.1.1 e R1.1.2 juntos estão formando um anel carbocíclico de quatro-, cinco- ou seis- elementos, opcionalmente contendo um N ou O, substituindo um átomo de carbono do anel, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila, C1-4-alquileno-OH, OH, =O;

ou

R1.1 é fenila, em que dois resíduos adjacentes estão formando um anel aromático ou não aromático carbocíclico de cinco- ou seis- elementos, opcionalmente contendo, independentemente um do outro, um ou dois N, S, ou SO2, substituindo um átomo de carbono do anel, em que o anel é opcionalmente substituído com C1-4-alquila ou =O;

R2 é selecionado do grupo consistindo em C1-6-alquileno-fenila, C1-6-alquileno-naftila, e C1-6-alquileno-tiofenila; cada um opcionalmente substituído com um, dois ou três resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila, C1-6-haloalquila, O-C1-6-alquila, O-C1-6-haloalquila, halogênio;

R3 é H, C1-4-alquila;

R4 é H, C1-4-alquila;

ou **R3 e R4** juntos estão formando um grupo CH2-CH2.

Outra modalidade da presente invenção são compostos de fórmula **1**, em que

A é CH2, O ou N-C1-4-alquila;

R1 é selecionado de

- NHR1.2, NMeR1.2;

R1.2 é selecionado de

- heteroarila, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila, C2-6-alquenila, C2-6-alquinila, C3-6-cicloalquila, CH2COO-C1-6-alquila, CONR1.2.1R1.2.2,

COR1.2.3, COO-C1-6-alquila, CONH2, O-C1-6-alquila, halogênio, CN, SO2N(C1-4-alquila)2 ou heteroarila, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila;

- heteroarila, opcionalmente substituída com um anel não aromático carbocíclico de cinco- ou seis- elementos contendo, independentemente um do outro, dois N, O, S, ou SO2, substituindo um átomo de carbono do anel;
- benzotiazolila, indazolila, di-hidro-indolila, indanila, tetra-hidro-quinolinila, cada um opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em N(C1-6-alquila)2, CO-NH-C1-6-alquila, =O;
- piperidinila, opcionalmente substituída com piridinila;
- 4,5-di-hidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente substituído com NHCO-C1-6-alquila,

R1.2.1 H, C1-6-alquila, C1-6-alquileno-C3-6-cicloalquila, C1-4-alquileno-fenila, C1-4-alquileno-furanila, C3-6-cicloalquila, C1-4-alquileno-O-C1-4-alquila, C1-6-haloalquila ou um anel não aromático carbocíclico de cinco ou seis elementos, opcionalmente contendo, independentemente um do outro, um ou dois N, O, S, ou SO2, substituindo um átomo de carbono do anel, opcionalmente substituído com 4-ciclopropilmetil-piperazinila

R1.2.2 H, C1-6-alquila;

R1.2.3 um anel não aromático carbocíclico de cinco ou seis elementos, opcionalmente contendo, independentemente um do outro, um ou dois N, O, S, ou SO2, substituindo um átomo de carbono do anel;

R2 é selecionado do grupo consistindo em C1-6-alquileno-fenila, C1-6-alquileno-naftila, e C1-6-alquileno-tiofenila; cada um opcionalmente substituído com um, dois ou três resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila, C1-6-haloalquila, O-C1-6-alquila, O-C1-6-haloalquila, halogênio;

R3 é H, C1-4-alquila;

R4 é H, C1-4-alquila;

ou **R3 e R4** juntos estão formando um grupo CH2-CH2 .

Outra modalidade da presente invenção são compostos de fórmula **1**, em que

A é CH2, O ou N-C1-4-alquila;

R1 é selecionado de

• NHR1.2, NMeR1.2;

R1.2 é selecionado de

• heteroarila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila, C2-6-alquenila, C2-6-alquinila, C3-6-cicloalquila, CH2COO-C1-6-alquila, CONR1.2.1R1.2.2, COR1.2.3, COO-C1-6-alquila, CONH2, O-C1-6-alquila, halogênio, CN, SO2N(C1-4-alquila)2 ou heteroarila opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila;

• heteroarila, opcionalmente substituída com um anel não aromático carbocíclico de cinco ou seis elementos contendo, independentemente um do outro, dois N, O, S, ou SO2, substituindo um átomo de carbono do anel;

R1.2.1 H, C1-6-alquila, C1-6-alquileno-C3-6-cicloalquila, C1-4-alquileno-fenila, C1-4-alquileno-furanila, C3-6-cicloalquila, C1-4-alquileno-O-C1-4-alquila, C1-6-haloalquila ou um anel não aromático carbocíclico de cinco ou seis elementos, opcionalmente contendo, independentemente um do outro, um ou dois N, O, S, ou SO2, substituindo um átomo de carbono do anel, opcionalmente substituído com 4-ciclopropilmetil-piperazinila

R1.2.2 H, C1-6-alquila;

R1.2.3 um anel não aromático carbocíclico de cinco ou seis elementos, opcionalmente contendo, independentemente um do outro, um ou dois N, O, S, ou SO2, substituindo um átomo de carbono do anel;

R2 é selecionado do grupo consistindo em C1-6-alquileno-fenila, C1-6-alquileno-naftila, e C1-6-alquileno-tiofenila; cada uma opcionalmente substituída com um, dois ou três resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila, C1-6-haloalquila, O-C1-6-alquila, O-C1-6-hálo-alquila, halogênio;

R3 é H, C1-4-alquila;

R4 é H, C1-4-alquila;

ou **R3** e **R4** juntos estão formando um grupo CH2-CH2 .

Outra modalidade da presente invenção, são compostos de fórmula **1**, em que

A é CH2, O ou N-C1-4-alquila;

R1 é selecionado de

- NHCH2-R1.3;

R1.3 é selecionado de fenila, pirazolila, isoxazolila, piridinila, pirimidinila, indolila ou oxadiazolila, cada opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila, C3-6-cicloalquila, O-C1-6-alquila, O-C1-6-haloalquila, fenila, pirrolidinila;

R2 é selecionado do grupo consistindo em C1-6-alquileno-fenila, C1-6-alquileno-naftila, e C1-6-alquileno-tiofenila; cada um opcionalmente substituído com um, dois ou três resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila, C1-6-haloalquila, O-C1-6-alquila, O-C1-6-háloalquila, halogênio;

R3 é H, C1-4-alquila;

R4 é H, C1-4-alquila;

ou **R3 e R4** juntos estão formando um grupo CH2-CH2.

Outra modalidade da presente invenção são compostos de fórmula **1**, em que

A é CH2, O or N-C1-4-alquila;

R1 é selecionado de

- NHR1.1, NMeR1.1;
- NHR1.2, NMeR1.2;
- NHCH2-R1.3;
- NH-C3-6-cicloalquila, enquanto que opcionalmente um átomo de carbono é substituído por um átomo de nitrogênio, enquanto que o anel é opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila, O-C1-6-alquila, NHSO2-fenila, NHCONH-fenila, halogênio, CN, SO2-C1-6-alquila, COO-C1-6-alquila;

• um anel C9 ou 10-bicíclico, enquanto que um ou dois átomos de carbono são substituídos pelos átomos de nitrogênio, e o sistema de anel é ligado através de um átomo de nitrogênio para a estrutura básica de fórmula **1** e enquanto que o sistema de anel é opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila, COO-C1-6-alquila, C1-6-haloalquila, O-C1-6-alquila, NO2, halogênio, CN, NHSO2-C1-6-alquila, m-metoxifenila;

• um grupo selecionado de NHCH(piridinil)CH2COO-C1-6-alquila, NHCH(CH2O-C1-6-alquil)-benzoimidazolila, opcionalmente substituído com Cl;

• ou 1-aminociclopentila, opcionalmente substituído com metil-oxadiazolial;

R1.1 é fenila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila, C1-6-haloalquila, CH2CON(C1-6-alquila)2, CH2NHCONH-C3-6-cicloalquila, CN, CONR1.1.1R1.1.2, COO-C1-6-alquila, O-C1-6-alquila, SO2-C1-6-alquila, SO2-C1-6-alquilen-OH, SO2-C3-6-cicloalquila, SO2-piperidinila, SO2NH-C1-6-alquila, SO2N(C1-6-alquila)2, halogênio, CN, CO-morfolinila, CH2-piridinila ou um anel heterocíclico opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila, NHC1-6-alquila, =O;

R1.1.1 H, C1-6-alquila, C3-6-cicloalquila, C1-6-haloalquila, CH2CON(C1-6-alquila)2, CH2CO-azetindinila, C1-6-alquilen-C3-6-cicloalquila, CH2-piranila, CH2-tetra-hidrofuranila, CH2-furanila, C1-6-alquilen-OH ou tiadiazolila, opcionalmente substituído com C1-6-alquila;

R1.1.2 H, C1-6-alquila, SO2C1-6-alquila;

ou R1.1.1 e R1.1.2 juntos estão formando um anel carbocíclico de quatro-, cinco ou seis elementos, opcionalmente contendo um O, substituindo um átomo de carbono do anel, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em CH2OH

R1.2 é selecionado de

- heteroarila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila, C3-6-cicloalquila, CH2COO-C1-6-alquila, CONR1.2.1R1.2.2, COO-C1-6-alquila, CONH2, O-C1-6-alquila, halogênio, CN, CO-pirrolidinila, CO-morfolinila ou heteroarila opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila;
- benzotiazolila, indazolila, di-hidro-indolila, indanila, tetra-hidro-quinolinila, cada um opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em N(C1-6-alquila)2, CO-NH-C1-6-alquila, =O;
- piperidinila, opcionalmente substituída com piridinila;
- 4,5-di-hidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente substituído com NHCO-C1-6-alquila,

R1.2.1 H, C1-6-alquila;

R1.2.2 H, C1-6-alquila;

R1.3 é selecionado de fenila, pirazolila, isoxazolila, pirimidinila, indolila ou oxadiazolila, cada uma opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila, C3-6-cicloalquila, O-C1-6-alquila, O-C1-6-haloalquila;

R2 é selecionado de C1-6-alquileno-fenila ou C1-6-alquileno-naftila, ambos opcionalmente substituídos com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila, C1-6-haloalquila, O-C1-6-alquila, O-C1-6-haloalquila, halogênio; ou CH2-tiofenila, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em halogênio;

R3 é H, C1-4-alquila;

R4 é H, C1-4-alquila;

ou **R3** e **R4** juntos estão formando um grupo CH2-CH2 .

Outra modalidade da presente invenção são compostos de fórmula **1**, em que

A é CH2, O ou NMe;

R1 **é** selecionado de

- NHR1.1, NMeR1.1;
- NHR1.2, NMeR1.2;
- NHCH2-R1.3;
- NH-ciclo-hexila, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-4-alquila, NHSO2-fenila, NHCONH-fenila, halogênio;
- NH-pirrolidinila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em SO2-C1-4-alquila, CO-O-C1-4-alquila;
- piperidinila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em NHSO2-C1-4-alquila, m-metoxifenila;
- di-hidro-indolila, di-hidro-isoindolila, tetra-hidro-quinolinila ou tetra-hidro-isoquinolinila, opcionalmente substituídas com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-4-alquila, COO-C1-4-alquila, C1-4-haloalquila, O-C1-4-alquila, NO2, halogênio;
- um grupo selecionado de NHCH(piridinil)CH2COO-C1-4-alquila, NHCH(CH2O-C1-4-alquil)-benzoimidazolila, opcionalmente substituído com Cl;
- ou 1-aminociclopentila, opcionalmente substituída com metil-oxadiazolila;

R1.1 é fenila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-4-alquila, C1-4-háloalquila, CH2CON(C1-4-alquila)2, CH2NHCONH-C3-6-cicloalquila, CN, CONR1.1.1R1.1.2, COO-C1-4-alquila, O-C1-4-alquila, SO2-C1-4-alquila, SO2-C1-4-alquilen-OH, SO2-C3-6-cicloalquila, SO2-piperidinila, SO2NH-C1-4-alquila, SO2N(C1-4-alquila)2, halogênio, CO-morfolinila, CH2-piridinila, ou imidazolidinila, piperidinila, oxazinanila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, oxazolila, oxadiazolila, tiazolila, piridinila, pirimidinila, cada um opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-4-alquila, NHC1-4-alquila, =O;

R1.1.1 H, C1-6-alquila, C3-6-cicloalquila, C1-4-haloalquila, CH2CON(C1-4-alquila)2, CH2CO-azetindinila, C1-4-alquilen-C3-6-cicloalquila, CH2-piranila, CH2-tetra-hidrofuranila, CH2-furanila, C1-4-alquilen-OH ou tiadiazolila, opcionalmente substituída com C1-4-alquila;

R1.1.2 H, C1-4-alquila, SO2C1-4-alquila;

ou R1.1.1 e R1.1.2 juntos estão formando um anel carbocíclico de quatro-, cinco ou seis elementos, opcionalmente contendo um O, substituindo um átomo de carbono do anel, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em CH2OH

R1.2 é selecionado de

- piridinila, piridazinila, pirrolila, pirazolila, isoxazolila, tiazolila, tiadiazolila, opcionalmente substituídas com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-4-alquila, C3-6-cicloalquila, CH2COO-C1-4-alquila, CONR1.2.1R1.2.2, COO-C1-4-alquila, CONH2, O-C1-4-alquila, halogênio, CO-pirrolidinila, CO-morfolinila ou pirazolila, triazolila, tetrazolila, isoxazolila, oxadiazolila, cada uma opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-4-alquila;
- benzotiazolila, indazolila, di-hidro-indolila, indanila, tetra-hidro-quinolinila, cada uma opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em N(C1-4-alquila)2, CO-NH-C1-4-alquila, =O;
- piperidinila, opcionalmente substituída com piridinila;
- 4,5-di-hidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente substituído com NHCO-C1-4-alquila,

R1.2.1 H, C1-4-alquila;

R1.2.2 H, C1-4-alquila;

R1.3 é selecionado de fenila, pirazolila, isoxazolila, pirimidinila, indolila ou oxadiazolila, cada uma opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-4-alquila, C3-6-cicloalquila, O-C1-4-alquila, O-C1-4-haloalquila;

R2 é selecionado de C1-6-alquileno-fenila ou C1-6-alquileno-naftila, ambas opcionalmente substituídas com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-4-alquila, C1-4-haloalquila, O-C1-4-haloalquila, halogênio; ou CH2-tiofenila, opcionalmente substituídos com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em halogênio;

R3 é H;

R4 é H;

ou **R3** e **R4** juntos estão formando um grupo CH2-CH2.

Outra modalidade da presente invenção são compostos de fórmula **1**, em que

A é CH2, O ou NMe;

R1 é selecionado de

- NHR1.1, NMeR1.1;
- NHR1.2, NMeR1.2;
- NHCH2-R1.3;
- NH-piperidinila, opcionalmente substituída com piridinila;
- NH-ciclo-hexila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em t-Bu, NHSO2-fenila, NHCO-NH-fenila, F;
- NH-pirrolidinila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em SO2Me, COO-t-Bu;
- piperidinila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em NHSO2-n-Bu, m-metoxifenila;
- di-hidro-indolila, di-hidro-isoindolila, tetra-hidro-quinolinila ou tetra-hidro-isoquinolinila, opcionalmente substituídas com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em Me, COOMe, CF3, OMe, NO2, F, Br;
- um grupo selecionado de NHCH(piridinil)CH2COOMe, NH-CH(CH2OMe)-benzoimidazolila, opcionalmente substituído com Cl;
- ou 1-aminociclopentila, opcionalmente substituída com metil-oxadiazolila;

R1.1 é fenila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em Me, Et, t-Bu, CF3,

CH2CONMe2, CH2NHCONH-ciclo-hexila, CN, CONR1.1.1R1.1.2, COOMe, COOEt, OMe, SO2Me, SO2CH2CH2OH, SO2Et, SO2-ciclopropila, SO2-piperidinila, SO2NHEt, SO2NMeEt, F, Cl, CO-morfolinila, CH2-piridinila, ou imidazolidinila, piperidinila, oxazinanila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, oxazolila, oxadiazolila, tiazolila, piridinila, pirimidinila, cada uma opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em Me, NHMe, =O;

R1.1.1 H, Me, Et, t-Bu, i-Pr, ciclopropila, CH2-i-Pr, CH2-t-Bu, CH(CH3)CH2CH3, CH2CHF2, CH2CONMe2, CH2CO-azetindinila, CH2-ciclopropila, CH2-ciclobutila, CH2-piranila, CH2-tetra-hidrofuranila, CH2-furanila, CH2CH2OH ou tiadiazolila, opcionalmente substituída com Me;

R1.1.2 H, Me, Et, SO2Me, SO2Et

ou R1.1.1 e R1.1.2 juntos estão formando um anel carbocíclico de quatro-, cinco ou seis elementos, opcionalmente contendo um O, substituindo um átomo de carbono do anel, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em CH2OH

R1.2 é selecionado de

- piridinila, pirrolila, pirazolila, isoxazolila, tiazolila, tiadiazolila, opcionalmente substituídas com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em Me, Et, Pr, Bu, ciclopropila, CH2COOEt, CONR1.2.1R1.2.2, COOMe, COOEt, CONH2, OMe, Cl, Br CO-pirrolidinila, CO-morfolinila ou pirazolila, triazolila, tetrazolila, isoxazolila, oxadiazolila, cada um opcionalmente Me substituído;
- benzotiazolila, indazolila, di-hidro-indolila, indanila, tetra-hidro-quinolinila, cada uma opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em NMe2, CONHMe, =O;
- 4,5-di-hidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente substituído com NHCOMe,

R1.2.1 H, Me;

R1.2.2 H, Me;

R1.3 é selecionado de fenila, pirazolila, isoxazolila, pirimidinila, indolila ou oxadiazolila, cada uma opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em Me, Et, Pr, ciclopentila, O-Me, OCHF2;

R2 é selecionado de CH2-fenila ou CH2-naftila, ambos opcionalmente substituídos com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em CH3, CF3, OCF3, F, Cl, Br, Et; ou CH2-tiofenila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em Cl, Br;

R3 é H;

R4 é H;

ou **R3** e **R4** juntos estão formando um grupo CH2-CH2 .

Outra modalidade da presente invenção são compostos de fórmula **1**, em que

A é CH2, O ou NMe;

R1 é selecionado de

- NHR1.1
- NHR1.2,

R1.1 é fenila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em Me, Et, Pr, Bu, CF3, CH2CONMe2, CH2NHCONH-ciclo-hexila, CN, CONR1.1.1R1.1.2, COOMe, COOEt, OMe, SO2Me, SO2CH2CH2OH, SO2Et, SO2-ciclopropila, SO2-piperidinila, SO2NHEt, SO2NMeEt, F, Cl, CO-morfolinila, CH2-piridinila, ou imidazolidinila, piperidinila, oxazinanila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, oxazolila, oxadiazolila, tiazolila, piridinila, pirimidinila, cada uma opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em Me, NHMe, =O;

R1.1.1 H, Me, Et, t-Bu, i-Pr, ciclopropila, CH2-i-Pr, CH2-t-Bu, CH(CH3)CH2CH3, CH2CHF2, CH2CONMe2, CH2CO-azetindinila, CH2-ciclopropila, CH2-ciclobutila, CH2-piranila, CH2-tetra-hidrofuranila, CH2-furanila, CH2CH2OH ou tiadiazolila, opcionalmente substituída com Me;

R1.1.2 H, Me, Et, SO2Me, SO2Et

ou R1.1.1 e R1.1.2 juntos estão formando um anel carbocíclico de quatro-, cinco ou seis elementos, opcionalmente contendo um O, substituindo um átomo de carbono do anel, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em CH2OH

R1.2 é selecionado de

- piridinila, pirrolila, pirazolila, isoxazolila, tiazolila, tiadiazolila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em Me, Et, Pr, Bu, ciclopropila, CH2COOEt, CONR1.2.1R1.2.2, COOMe, COOEt, CONH2, OMe, Cl, Br CO-pirrolidinila, CO-morfolinila ou pirazolila, triazolila, tetrazolila, isoxazolila, oxadiazolila, cada uma opcionalmente Me substituído;
- benzotiazolila, indazolila, di-hidro-indolila, indanila, tetra-hidro- quinolinila, cada uma opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em NMe2, CONHMe, =O;
- 4,5-di-hidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente substituído com NHCOMe,

R1.2.1 H, Me;

R1.2.2 H, Me;

R2 é selecionado de CH2-fenila ou CH2-naftila, ambas opcionalmente substituídas com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em CH3, CF3, OCF3, F, Cl, Br, Et

R3 é H;

R4 é H.

Outra modalidade da presente invenção, são compostos de fórmula **1**, em que

A é CH2, O ou NMe;

R1 **é** selecionado de

- NHR1.1, NMeR1.1;
- NHR1.2, NMeR1.2;
- NHCH2-R1.3;

R1.1 é fenila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em Me, Et, Pr, Bu, CF3,

CH2CONMe2, CH2NHCONH-ciclo-hexila, CN, CONR1.1.1R1.1.2, COOMe, COOEt, OMe, SO2Me, SO2CH2CH2OH, SO2Et, SO2-ciclopropila, SO2-piperidinila, SO2NHEt, SO2NMeEt, F, Cl, CO-morfolinila, CH2-piridinila, ou imidazolidinila, piperidinila, oxazinanila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, oxazolila, oxadiazolila, tiazolila, piridinila, pirimidinila, cada um opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em Me, NHMe, =O;

R1.1.1 H, Me, Et, Pr, Bu, ciclopropila, CH2-Pr, CH2-Bu, CH(CH3)CH2CH3, CH2CHF2, CH2CONMe2, CH2CO-azetindinila, CH2-ciclopropila, CH2-ciclobutila, CH2-piranila, CH2-tetra-hidrofuranila, CH2-furanila, CH2CH2OH ou tiadiazolia, opcionalmente substituída com Me;

R1.1.2 H, Me, Et, SO2Me, SO2Et

ou R1.1.1 e R1.1.2 juntos estão formando um anel carbocíclico de quatro-, cinco ou seis elementos, opcionalmente contendo um O, substituindo um átomo de carbono do anel, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em CH2OH

R1.2 é selecionado de

- piridinila, pirrolila, pirazolila, isoxazolila, tiazolila, tiadiazolila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em Me, Et, Pr, Bu, ciclopropila, CH2COOEt, CONR1.2.1R1.2.2, COOMe, COOEt, CONH2, OMe, Cl, Br CO-pirrolidinila, CO-morfolinila ou pirazolila, triazolila, tetrazolila, isoxazolila, oxadiazolila, cada uma opcionalmente Me substituída;
- benzotiazolila, indazolila, di-hidro-indolila, indanila, tetra-hidro- quinolinila, cada uma opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em NMe2, CONHMe, =O;
- 4,5-di-hidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente substituído com NHCOMe,

R1.2.1 H, Me;

R1.2.2 H, Me;

R1.3 é selecionado de fenila, pirazolila, isoxazolila, pirimidinila, indolila ou oxadiazolila, cada uma opcionalmente substituída com um ou dois

resíduos selecionados do grupo consistindo em Me, Et, Pr, ciclopentila, O-Me, OCHF2;

R2 é selecionado de CH2-fenila ou CH2-naftila, ambas opcionalmente substituídas com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em CH3, CF3, OCF3, F, Cl, Br, Et; ou CH2-tiofenila, opcionalmente substituídos com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em Cl, Br;

R3 é H;

R4 é H;

ou **R3** e **R4** juntos estão formando um grupo CH2-CH2.

Outra modalidade da presente invenção são compostos de fórmula **1**, em que

A é CH2, O ou NMe;

R1 é selecionado de

•NHR1.1, NMeR1.1;

R1.1 é fenila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em Me, Et, t-Bu, CF3, CH2CONMe2, CH2NHCONH-ciclo-hexila, CN, CONR1.1.1R1.1.2, COOMe, COOEt, OMe, SO2Me, SO2CH2CH2OH, SO2Et, SO2-ciclopropila, SO2-piperidinila, SO2NHEt, SO2NMeEt, F, Cl, CO-morfolinila, CH2-piridinila, oi imidazolidinila, piperidinila, oxazinanila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, oxazolila, oxadiazolila, tiazolila, piridinila, pirimidinila, cada um opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em Me, NHMe, =O;

R1.1.1 H, Me, Et, Bu, Pr, ciclopropila, CH2-Pr, CH2-Bu, CH(CH3)CH2CH3, CH2CHF2, CH2CONMe2, CH2CO-azetindinila, CH2-ciclopropila, CH2-ciclobutila, CH2-piranila, CH2-tetra-hidrofuranila, CH2-furanila, CH2CH2OH ou tiadiazolila, opcionalmente substituído com Me;

R1.1.2 H, Me, Et, SO2Me, SO2Et

ou R1.1.1 e R1.1.2 juntos estão formando um anel carbocíclico de quatro-, cinco ou seis elementos, opcionalmente contendo um O, subs-

tituindo um átomo de carbono do anel, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em CH2OH;

R2 é selecionado de CH2-fenila ou CH2-naftila, ambas opcionalmente substituídas com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em CH3, CF3, OCF3, F, Cl, Br, Et; ou CH2-tiofenila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em Cl, Br;

R3 é H;

R4 é H;

ou **R3 e R4** juntos estão formando um grupo CH2-CH2 .

Outra modalidade da presente invenção são compostos de fórmula **1**, em que

A é CH2, O or NMe;

R1 é selecionado de

•NHR1.1, NMeR1.1;

R1.1 é fenila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em Me, Et, t-Bu, CF3, CH2CONMe2, CH2NHCONH-ciclo-hexila, CN, CONR1.1.1R1.1.2, COOMe, COOEt, OMe, SO2Me, SO2CH2CH2OH, SO2Et, SO2-ciclopropila, SO2-piperidinila, SO2NHEt, SO2NMeEt, F, Cl, CO-morfolinila, CH2-piridinila, ou imidazolidinila, piperidinila, oxazinanila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, oxazolila, oxadiazolila, tiazolila, piridinila, pirimidinila, cada uma opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em Me, NHMe, =O;

R1.1.1 H, Me, Et, Bu, Pr, ciclopropila, CH2-Pr, CH2-Bu, CH(CH3)CH2CH3, CH2CHF2, CH2CONMe2, CH2CO-azetindinila, CH2-ciclopropila, CH2-ciclobutila, CH2-piranila, CH2-tetra-hidrofuranila, CH2-furanila, CH2CH2OH ou tiadiazolila, opcionalmente substituída com Me;

R1.1.2 H, Me, Et, SO2Me, SO2Et

ou R1.1.1 e R1.1.2 juntos estão formando um anel carbocíclico de quatro-, cinco ou seis elementos, opcionalmente contendo um O, substi-

tuindo um átomo de carbono do anel, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em CH2OH;

R2 é definido como na tabela 1 mostrada abaixo;

R3 é H;

R4 é H;

Outra modalidade da presente invenção são compostos de fórmula **1**, em que

A é CH2, O ou NMe;

R1 é selecionado de

•NHR1.1, NMeR1.1;

R1.1 é fenila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em Me, Et, t-Bu, CF3, CH2CONMe2, CH2NHCONH-ciclo-hexila, CN, CONR1.1.1R1.1.2, COOMe, COOEt, OMe, SO2Me, SO2CH2CH2OH, SO2Et, SO2-ciclopropila, SO2-piperidinila, SO2NHEt, SO2NMeEt, F, Cl, CO-morfolinila, CH2-piridinila, ou imidazolidinila, piperidinila, oxazinanila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, oxazolila, oxadiazolila, tiazolila, piridinila, pirimidinila, cada uma opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em Me, NHMe, =O;

e R1.1.1 e R1.1.2 juntos estão formando um anel carbocíclico de quatro-, cinco ou seis elementos, opcionalmente contendo um O, substituindo um átomo de carbono do anel, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em CH2OH;

R2 é definido como na tabela 1 mostrada abaixo;

R3 é H;

R4 é H;

Outra modalidade da presente invenção são compostos de fórmula **1**, em que

A é CH2, O ou NMe;

R1 é selecionado de

•NHR1.1, NMeR1.1;

R1.1 é fenila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em Me, Et, t-Bu, CF3, CH2CONMe2, CH2NHCONH-ciclo-hexila, CN, CONR1.1.1R1.1.2, COOMe, COOEt, OMe, F, Cl;

R1.1.1 H, Me, Et, Bu, Pr, ciclopropila, CH2-Pr, CH2-Bu, CH(CH3)CH2CH3, CH2CHF2, CH2CONMe2, CH2CO-azetindinila, CH2-ciclopropila, CH2-ciclobutila, CH2-piranila, CH2-tetra-hidrofuranila, CH2-furanila, CH2CH2OH ou tiadiazolila, opcionalmente substituído com Me;

R1.1.2 H, Me, Et, SO2Me, SO2Et

R2 é definido como na tabela 1 mostrada abaixo;

R3 é H;

R4 é H;

Outra modalidade da presente invenção, são compostos de fórmula **1**, em que

A é CH2, O ou NMe;

R1 é selecionado de

•NHR1.1, NMeR1.1;

R1.1 é fenila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em SO2Me, SO2CH2CH2OH, SO2Et, SO2-ciclopropila, SO2-piperidinila, SO2NHEt, SO2NMeEt;

R1.1.1 H, Me, Et, Bu, Pr, ciclopropila, CH2-Pr, CH2-Bu, CH(CH3)CH2CH3, CH2CHF2, CH2CONMe2, CH2CO-azetindinila, CH2-ciclopropila, CH2-ciclobutila, CH2-piranila, CH2-tetra-hidrofuranila, CH2-furanila, CH2CH2OH ou tiadiazolila, opcionalmente substituída com Me;

R1.1.2 H, Me, Et, SO2Me, SO2Et

R2 é definido como na tabela 1 mostrada abaixo;

R3 é H;

R4 é H;

Outra modalidade da presente invenção, são compostos de fórmula **1**, em que

A é CH2, O ou NMe;

R1 é selecionado de

•NHR1.1, NMeR1.1;

R1.1 é fenila, opcionalmente substituída com um resíduo selecionado do grupo consistindo em Me, Et, t-Bu, CF3, CH2CONMe2, CH2NHCONH-ciclo-hexila, CN, CONR1.1.1R1.1.2, COOMe, COOEt, OMe, SO2Me, SO2CH2CH2OH, SO2Et, SO2-ciclopropila, SO2-piperidinila, SO2NHEt, SO2NMeEt, F, Cl, e adicionalmente com um resíduo selecionado do grupo consitindo em CO-morfolinila, CH2-piridinila, ou imidazolidinila, piperidinila, oxazinanila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, oxazolila, oxadiazolila, tiazolila, piridinila, pirimidinila, cada uma opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em Me, NHMe, =O;

R1.1.1 H, Me, Et, Bu, Pr, ciclopropila, CH2-Pr, CH2-Bu, CH(CH3)CH2CH3, CH2CHF2, CH2CONMe2, CH2CO-azetindinila, CH2-ciclopropila, CH2-ciclobutila, CH2-piranila, CH2-tetra-hidrofuranila, CH2-furanila, CH2CH2OH ou tiadiazolila, opcionalmente substituída com Me;

R1.1.2 H, Me, Et, SO2Me, SO2Et

R2 é definido como na tabela 1 mostrada abaixo;

R3 é H;

R4 é H;

Outra modalidade da presente invenção, são compostos de fórmula **1**, em que

A é CH2, O ou NMe;

R1 **é** selecionado de

•NHR1.2, NMeR1.2;

R1.2 é selecionado de

• piridinila, piridazinila, pirrolila, pirazolila, isoxazolila, tiazolila, tiadiazolila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em Me, Et, Pr, Bu, ciclopropila, CH2COOEt, CONR1.2.1R1.2.2, COOMe, COOEt, CONH2, OMe, Cl, Br CO-pirrolidinila, CO-morfolinil ou pirazolila, triazolila, tetrazolila, isoxazolila, oxadiazolila, cada uma opcionalmente Me substituída;

- benzotiazolila, indazolila, di-hidro-indolila, indanila, tetra-hidro-quinolinila, cada uma opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em NMe2, CONHMe, =O;
- 4,5-di-hidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente substituído com NHCOMe,

R1.2.1 H, Me;

R1.2.2 H, Me;

R2 é selecionado de CH2-fenila ou CH2-naftila, ambas opcionalmente substituídas com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em CH3, CF3, OCF3, F, Cl, Br, Et; ou CH2-tiofenila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em Cl, Br;

R3 é H;

R4 é H;

ou **R3** e **R4** juntos estão formando um grupo CH2-CH2 .

Outra modalidade da presente invenção, são compostos de fórmula **1**, em que

A é CH2, O ou NMe;

R1 é selecionado de

•NHR1.2, NMeR1.2;

R1.2 é selecionado de piridinila, piridazinila, pirrolila, pirazolila, isoxazolila, tiazolila, tiadiazolila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em Me, Et, n-Pr, i-Pr, Bu, ciclopropila, CH2COOEt, CONR1.2.1R1.2.2, COOMe, COOEt, CONH2, OMe, Cl, Br CO-pirrolidinila, CO-morfolinila ou pirazolila, triazolila, tetrazolila, isoxazolila, oxadiazolila, cada uma opcionalmente Me substituída;

R1.2.1 H, Me;

R1.2.2 H, Me;

R2 é selecionado de CH2-fenila ou CH2-naftila, ambas opcionalmente substituídas com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em CH3, CF3, OCF3, F, Cl, Br, Et; ou CH2-tiofenila, opcio-

nalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em Cl, Br;

R3 é H;

R4 é H;

ou **R3** e **R4** juntos estão formando um grupo CH2-CH2 .

Outra modalidade da presente invenção, são compostos de fórmula **1**, em que

A é CH2, O ou NMe;

R1 é selecionado de

• NHCH2-R1.3;

R1.3 é selecionado de fenila, pirazolila, isoxazolila, pirimidinila, indolila ou oxadiazolila, cada uma opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em Me, Et, Pr, ciclopentila, O-Me, OCHF2;

R2 é selecionado de CH2-fenila ou CH2-naftila, ambas opcionalmente substituídas com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em CH3, CF3, OCF3, F, Cl, Br, Et; ou CH2-tiofenila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em Cl, Br;

R3 é H;

R4 é H;

ou **R3** e **R4** juntos estão formando um grupo CH2-CH2 .

Outra modalidade da presente invenção, são compostos de fórmula **1**, em que

A é CH2, O ou NMe;

R1 é selecionado de

• NH-piperidinila, opcionalmente substituída com piridinila;

• NH-ciclo-hexila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em t-Bu, NHSO2-fenila, NHCO-NH-fenila, F;

• NH-pirrolidinila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do consistindo em SO2Me, COO-t-Bu;

• piperidinila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em NHSO2-n-Bu, m-metoxifenila;

• di-hidro-indolila, di-hidro-isoindolila, tetra-hidro-quinolinila ou tetra-hidro-isoquinolinila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em Me, COOMe, CF3, OMe, NO2, F, Br;

• um grupo selecionado de NHCH(piridinil)CH2COOMe, NH-CH(CH2OMe)-benzoimidazolila, opcionalmente substituído com Cl;

• ou 1-aminociclopentila, opcionalmente substituída com Metil-Oxadiazolila;

R2 é selecionado de CH2-fenila ou CH2-naftila, ambas opcionalmente substituídas com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em CH3, CF3, OCF3, F, Cl, Br, Et; ou CH2-tiofenila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em Cl, Br;

R3 é H;

R4 é H;

ou **R3** e **R4** juntos estão formando um grupo CH2-CH2 .

Outra modalidade da presente invenção, são compostos de fórmula **1**, em que **A** é CH2, O ou NMe, **R1** é selecionado de NHR1.2, NMeR1.2; **R2** é definido como na tabela 1 mostrada abaixo; **R3** é H; **R4** é e R1.2 é selecionado de

• piridinila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em Me, Et, i-Pr, n-Bu, ciclopropila, CONR1.2.1R1.2.2, COOMe, COOEt, CONH2, OMe, Cl, Br CO-pirrolidinila, CO-morfolinila ou pirazolila, triazolila, tetrazolila, isoxazolila, oxadiazolila, cada um opcionalmente Me substituído;

• pirrolila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em Me, Et, COOMe, COOEt;

• pirazolila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em Me, Et, ciclopropila, COOEt, CO-pirrolidinila;

• isoxazolila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em t-Bu, COOEt;

• tiazolila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em Me, n-Pr, i-Pr, Bu, COOMe, COOEt, CH2COOEt, CONR1.2.1R1.2.2;

• tiadiazolila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em COOEt;

• benzotiazolila, indazolila, di-hidro-indolila, indanila, tetra-hidro-quinolinila, cada uma opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em NMe2, CONHMe, =O;

• 4,5-di-hidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente substituído com NHCOMe,

e

R1.2.1 é H ou Me;

R1.2.2 é H ou Me.

Outra modalidade da presente invenção, são compostos de fórmula **1**, em que

A é CH2, O ou NMe, **R1** é selecionado de NHR1.2, NMeR1.2; **R2** é definido como na tabela 1 mostrada abaixo; **R3** é H; **R4** é e R1.2 é selecionado de

• piridinila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em Me, Et, i-Pr, n-Bu, CONR1.2.1R1.2.2, COOMe, COOEt, CONH2, OMe, Cl, Br;

• pirrolila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em Me, Et, COOMe, COOEt;

• pirazolila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em Me, Et, ciclopropila, COOEt, CO-pirrolidinila;

• isoxazolila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em t-Bu, COOEt;

• tiazolila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em Me, n-Pr, i-Pr, Bu, COOMe, COOEt, CONR1.2.1R1.2.2;

• tiadiazolila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em COOEt;

• benzotiazolila, indazolila, di-hidro-indolila, indanila, tetra-hidro-quinolinila, cada uma opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em NMe2, CONHMe, =O;

e

R1.2.1 é H ou Me;

R1.2.2 é H ou Me.

Outra modalidade da presente invenção, são compostos de fórmula **1**, em que

• **A** é CH2, O ou NMe, **R1** é selecionado de NHR1.2, NMeR1.2; **R2** é definido como na tabela 1 mostrada abaixo; **R3** é H; **R4** é H; R1.2 é piridinila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em Me, Et, i-Pr, n-Bu, CONR1.2.1R1.2.2, COOMe, COOEt, CONH2, OMe, Cl, Br; R1.2.1 é H ou Me e R1.2.2 é H ou Me.

• **A** é CH2, O ou NMe, **R1** é selecionado de NHR1.2, NMeR1.2; **R2** é definido como na tabela 1 mostrada abaixo; **R3** é H; **R4** é H; R1.2 é pirrolila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em Me, Et, COOMe, COOEt; R1.2.1 é H ou Me e R1.2.2 é H ou Me.

• **A** é CH2, O ou NMe, **R1** é selecionado de NHR1.2, NMeR1.2; **R2** é definido como na tabela 1 mostrada abaixo; **R3** é H; **R4** é H; R1.2 é pirazolila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em Me, Et, ciclopropila, COOEt, CO-pirrolidinila; R1.2.1 é H ou Me e R1.2.2 é H ou Me.

• **A** é CH2, O ou NMe, **R1** é selecionado de NHR1.2, NMeR1.2; **R2** é definido como na tabela 1 mostrada abaixo; **R3** é H; **R4** é H; R1.2 é isoxazolila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos seleciona-

dos do grupo consistindo em t-Bu, COOE; R1.2.1 é H ou Me e R1.2.2 é H ou Me.

• **A** é CH2, O ou NMe, **R1** é selecionado de NHR1.2, NMeR1.2; **R2** é definido como na tabela 1 mostrada abaixo; **R3** é H; **R4** é H; R1.2 é tiazolila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em Me, n-Pr, i-Pr, Bu, COOMe, COOEt, CONR1.2.1R1.2.2; ; R1.2.1 is H ou Me e R1.2.2 é H ou Me.

• **A** é CH2, O ou NMe, **R1** é selecionado de NHR1.2, NMeR1.2; **R2** é definido como na tabela 1 mostrada abaixo; **R3** é H; **R4** é H; R1.2 é tiadiazolila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em COOEt; R1.2.1 é H ou Me e R1.2.2 é H ou Me.

• **A** é CH2, O ou NMe, **R1** é selecionado de NHR1.2, NMeR1.2; **R2** é definido como na tabela 1 mostrada abaixo; **R3** é H; **R4** é H; R1.2 é benzotiazolila, indazolila, di-hidro-indolila, indanila, tetra-hidro-quinolinila, cada opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados grupo consistindo em NMe2, CONHMe, =O; R1.2.1 é H ou Me e R1.2.2 é H ou Me.

Outra modalidade da presente invenção são compostos de fórmula **1**, em que todos os grupos são definidos como acima exceto R1.3 é selecionado de

- fenila, opcionalmente substituída com OCHF2;
- pirazolila, opcionalmente substituída com Me or Et;
- isoxazolila, opcionalmente substituída com Pr;
- pirimidinila, opcionalmente substituída com dois OMe;
- indolila;
- oxadiazolila, opcionalmente substituída com ciclopentila.

Outra modalidade da presente invenção, são compostos de fórmula **1**, em que todos os grupos são definidos como acima exceto **A** que é CH2.

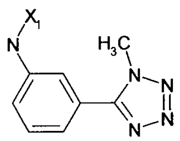
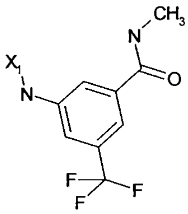
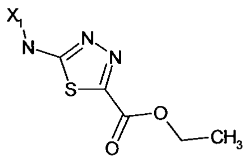
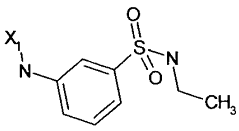
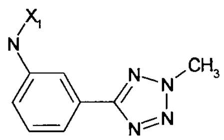
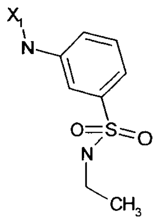
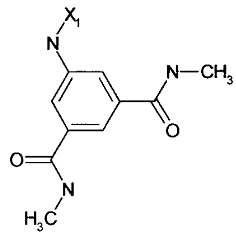
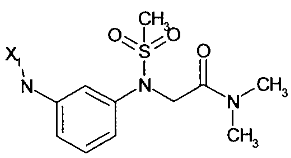
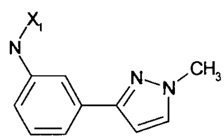
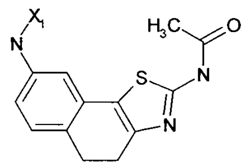
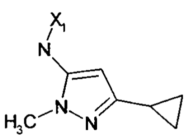
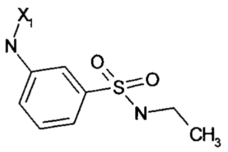
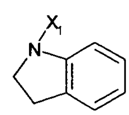
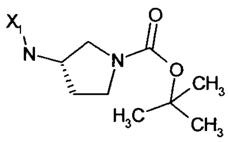
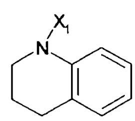
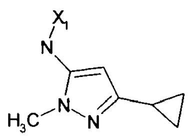
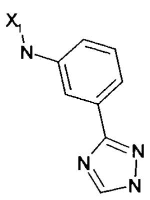
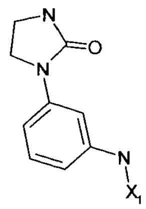
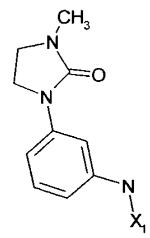
Outra modalidade da presente invenção, são compostos de fórmula **1**, em que todos grupos são definidos como acima exceto **A** que é O.

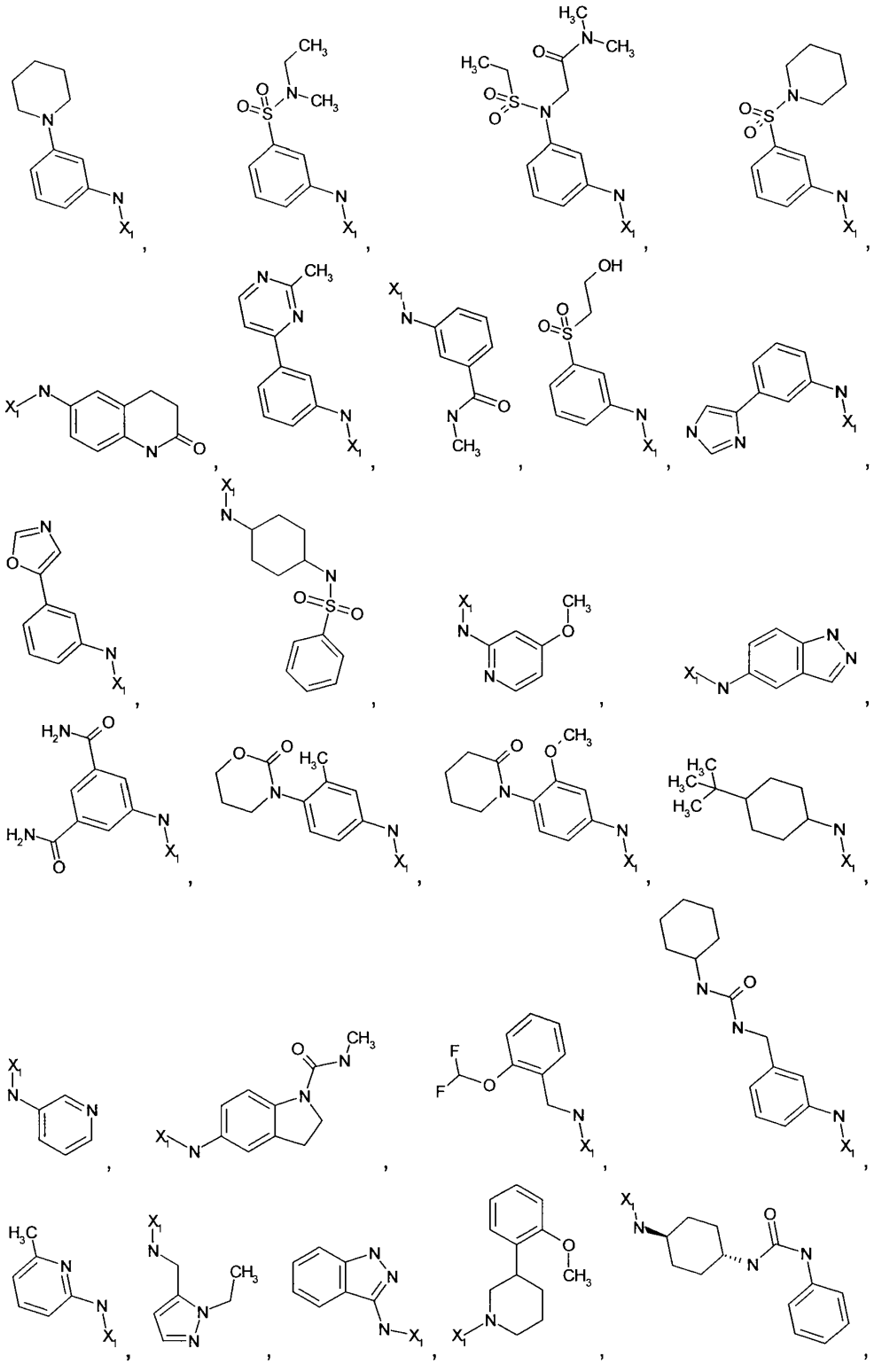
Outra modalidade da presente invenção, são compostos de fórmula **1**, em que todos os grupos são definidos como acima exceto **A** que é NMe.

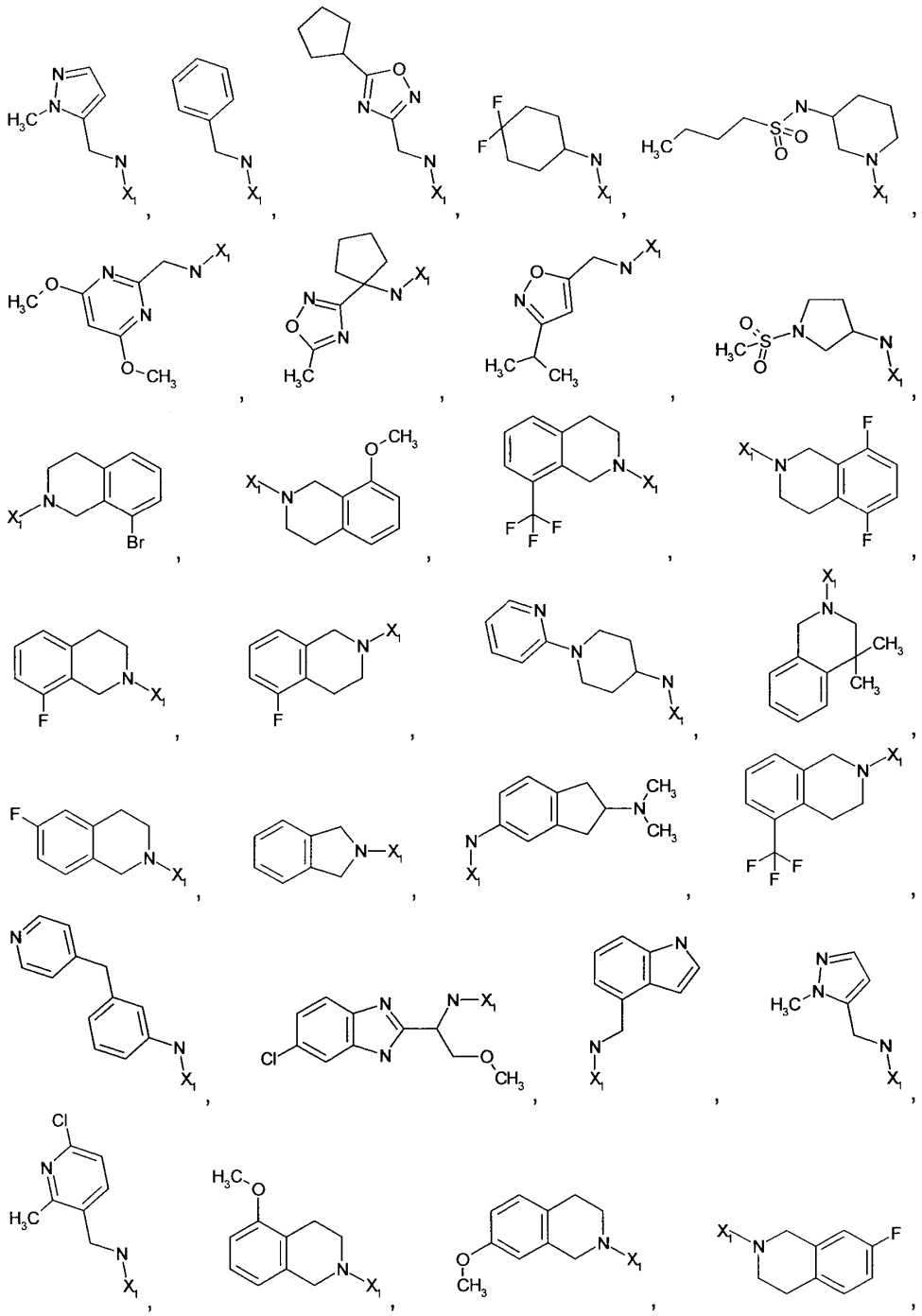
Outra modalidade da presente invenção, são compostos de fórmula **1**, em que

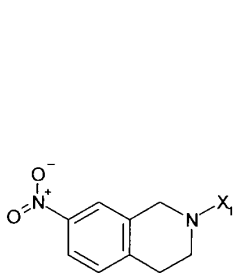
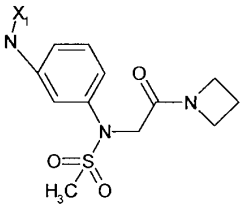
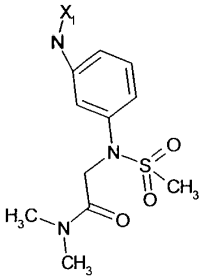
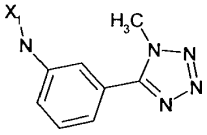
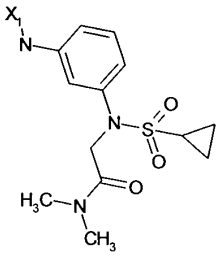
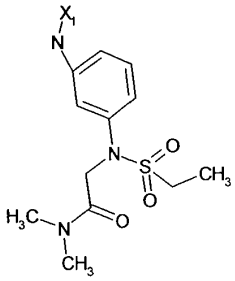
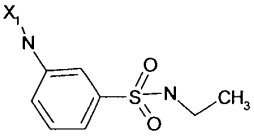
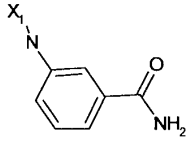
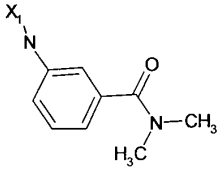
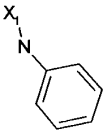
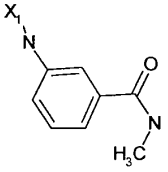
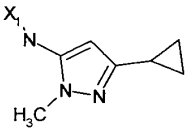
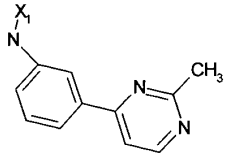
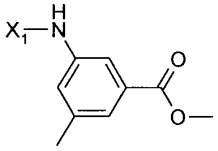
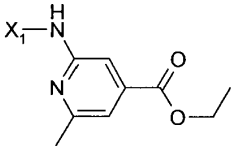
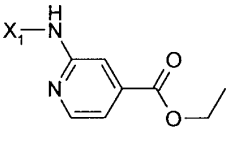
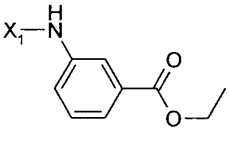
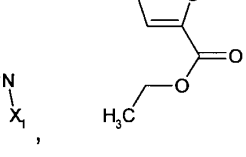
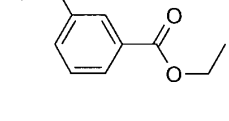
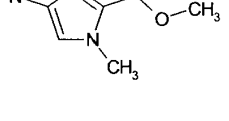
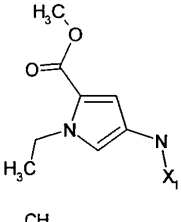
A é CH2, O ou NMe;

R1 é selecionado de

 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,






,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

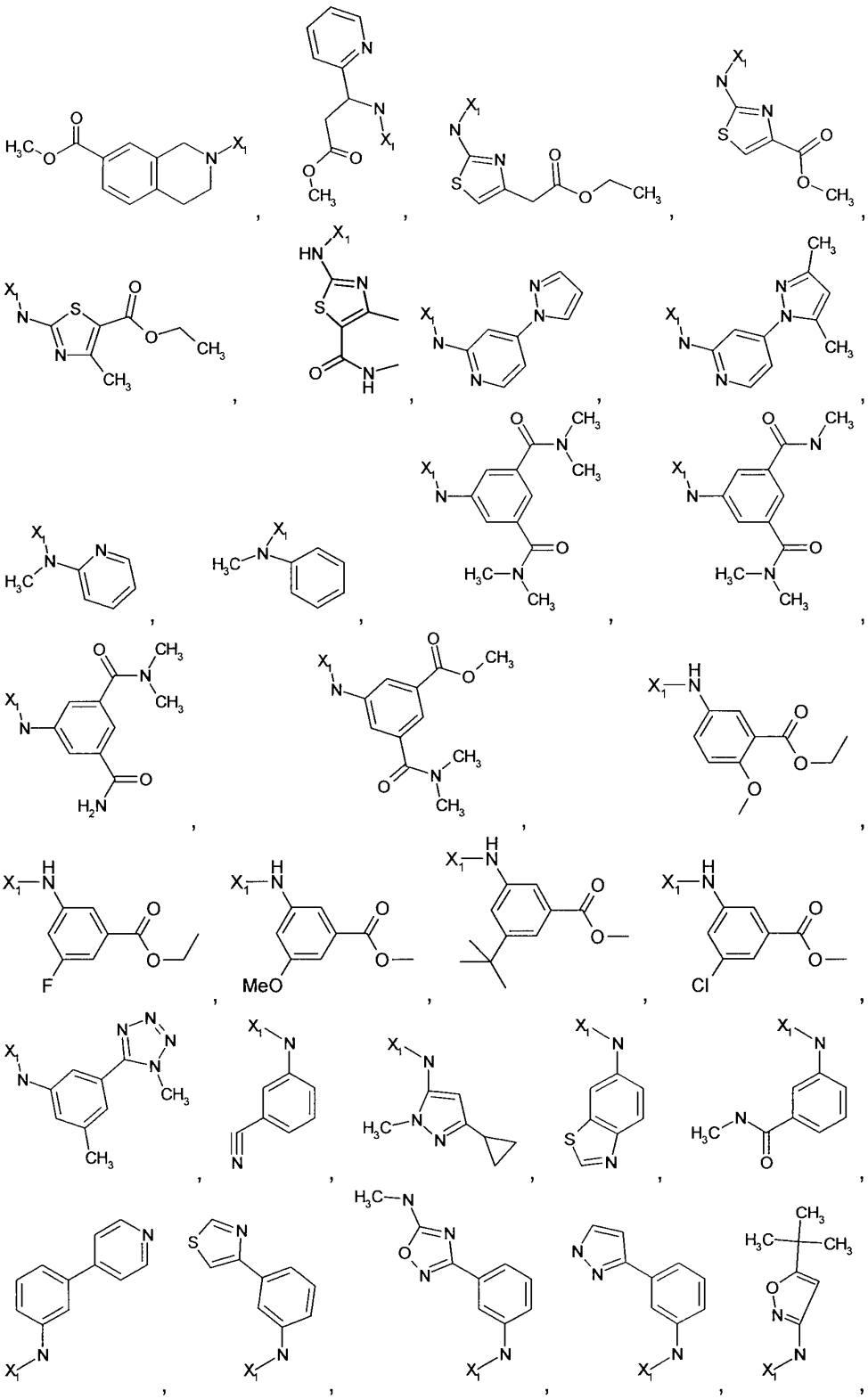
,

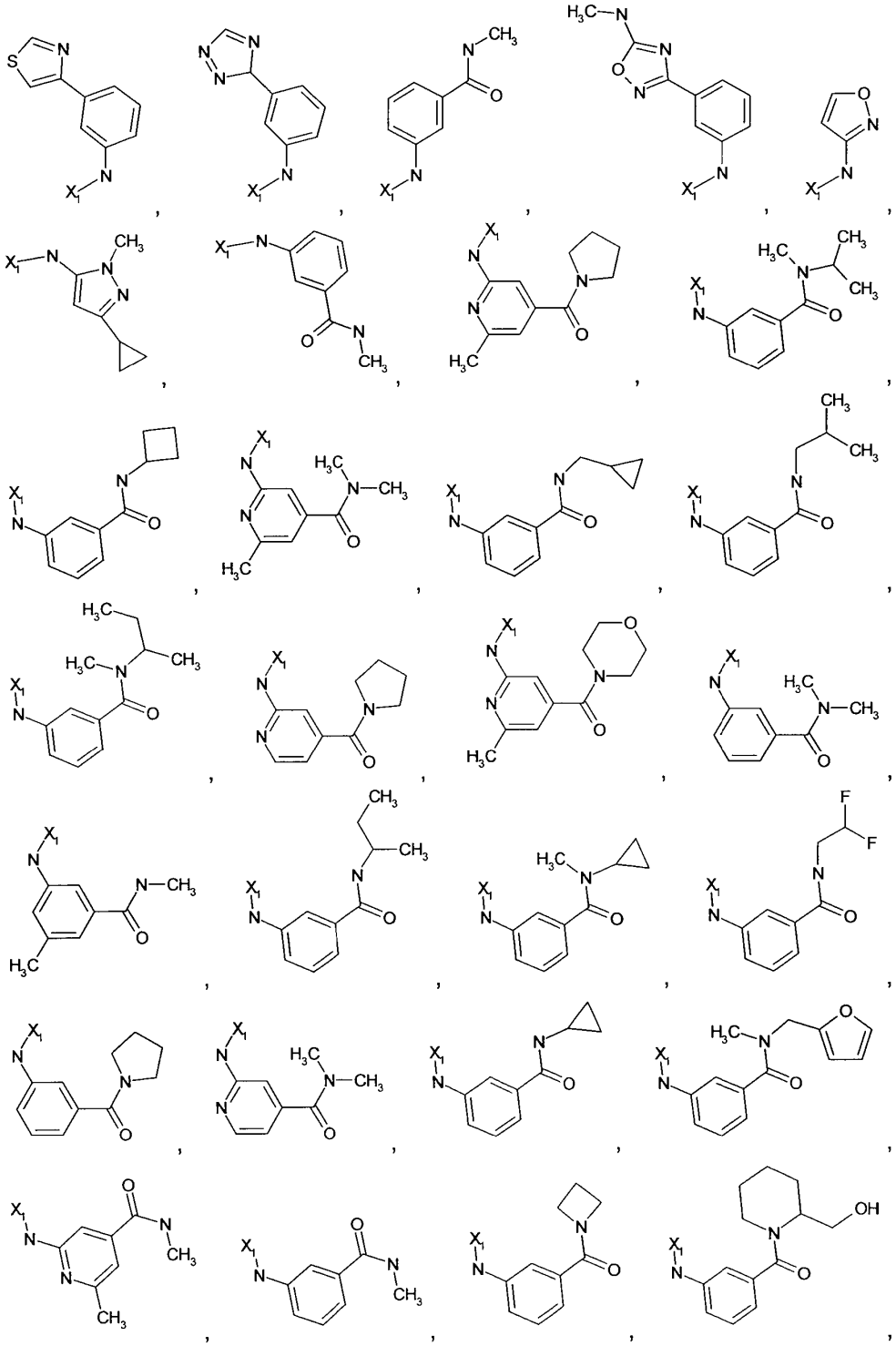
,

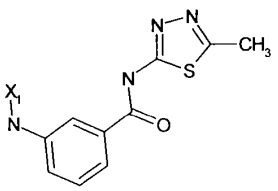
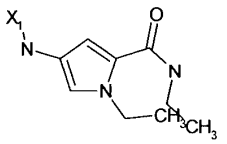
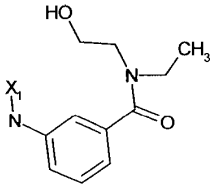
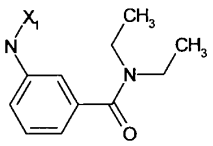
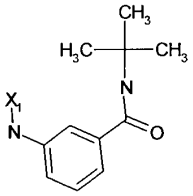
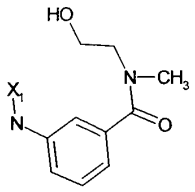
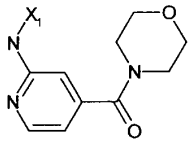
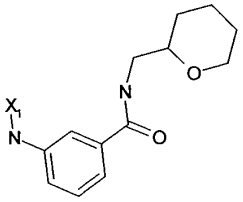
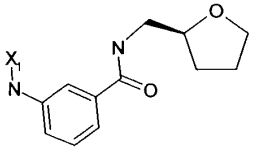
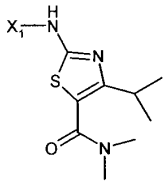
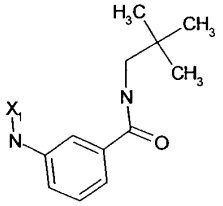
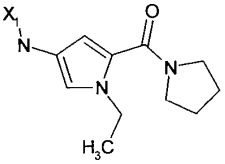
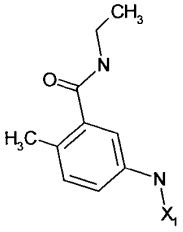
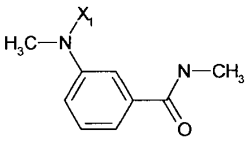
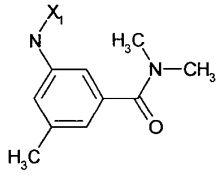
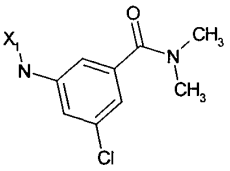
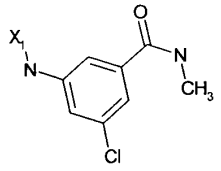
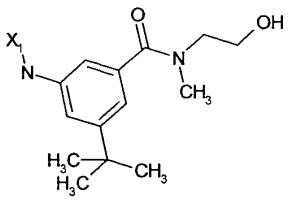
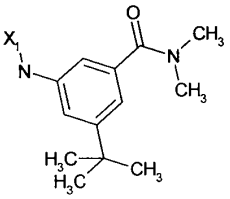
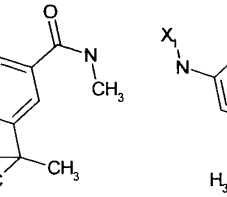
,

,

,
5



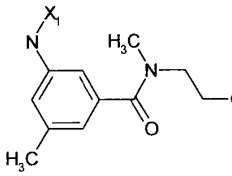
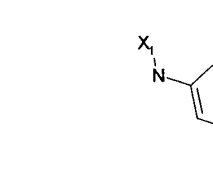
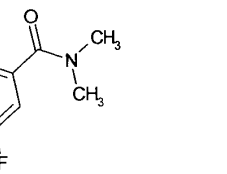
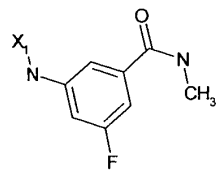



,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
5

,

,

,

,

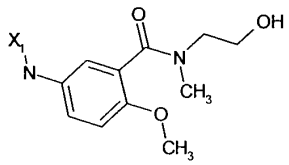
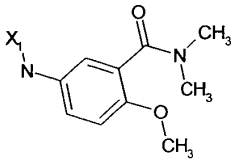
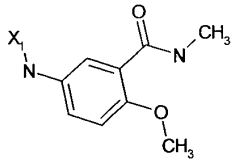
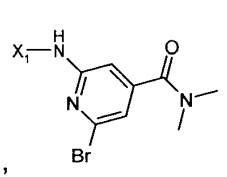
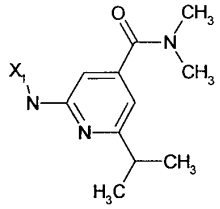
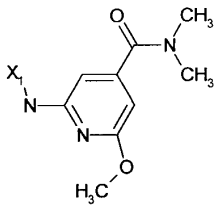
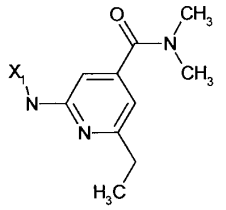
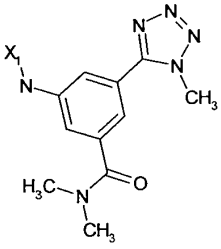
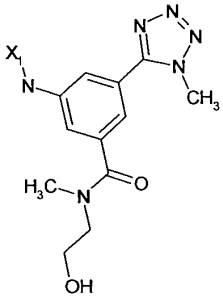
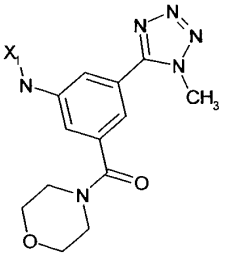
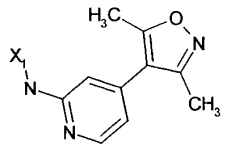
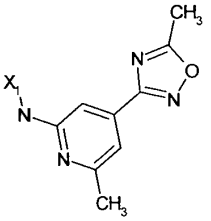
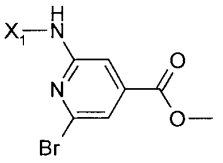
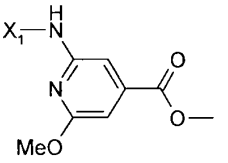
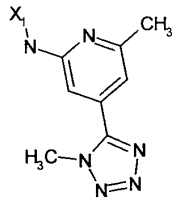
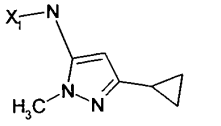
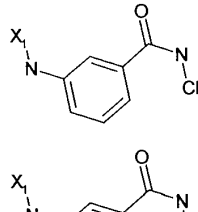
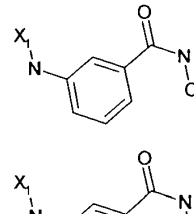
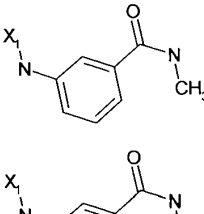
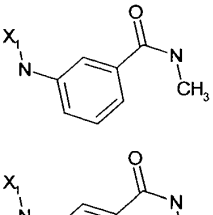
,

,

,

,

,

,

,

,

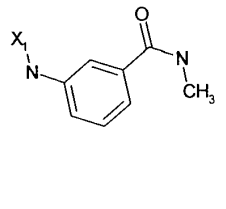
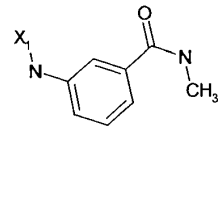
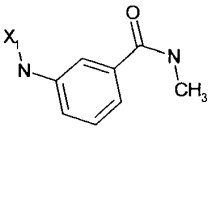
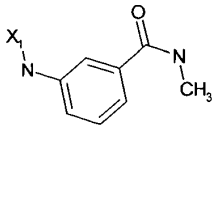
,

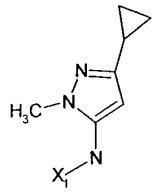
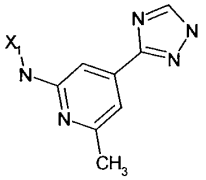
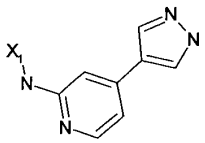
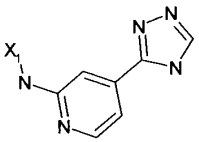
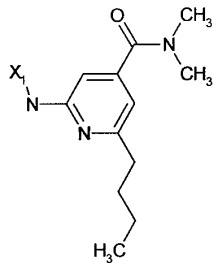
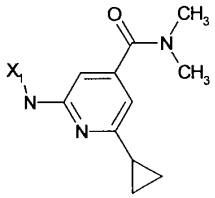
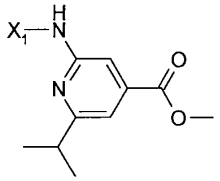
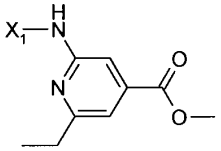

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

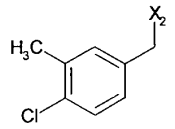
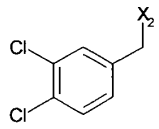
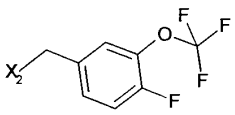
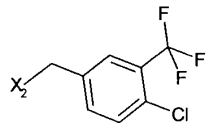
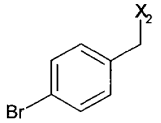
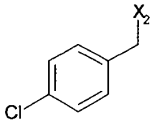
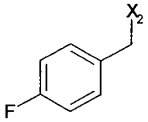
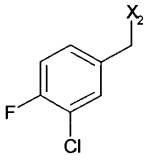
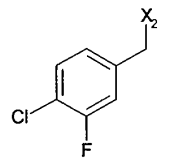
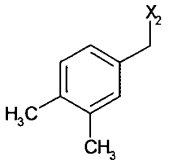
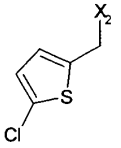
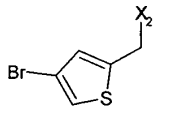
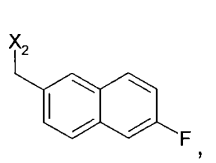
,

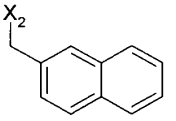
,

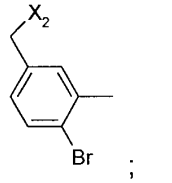
,

,

,

,

,

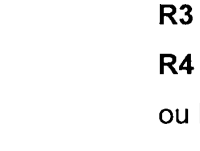
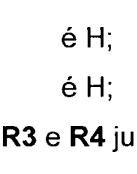









R2 é selecionado de





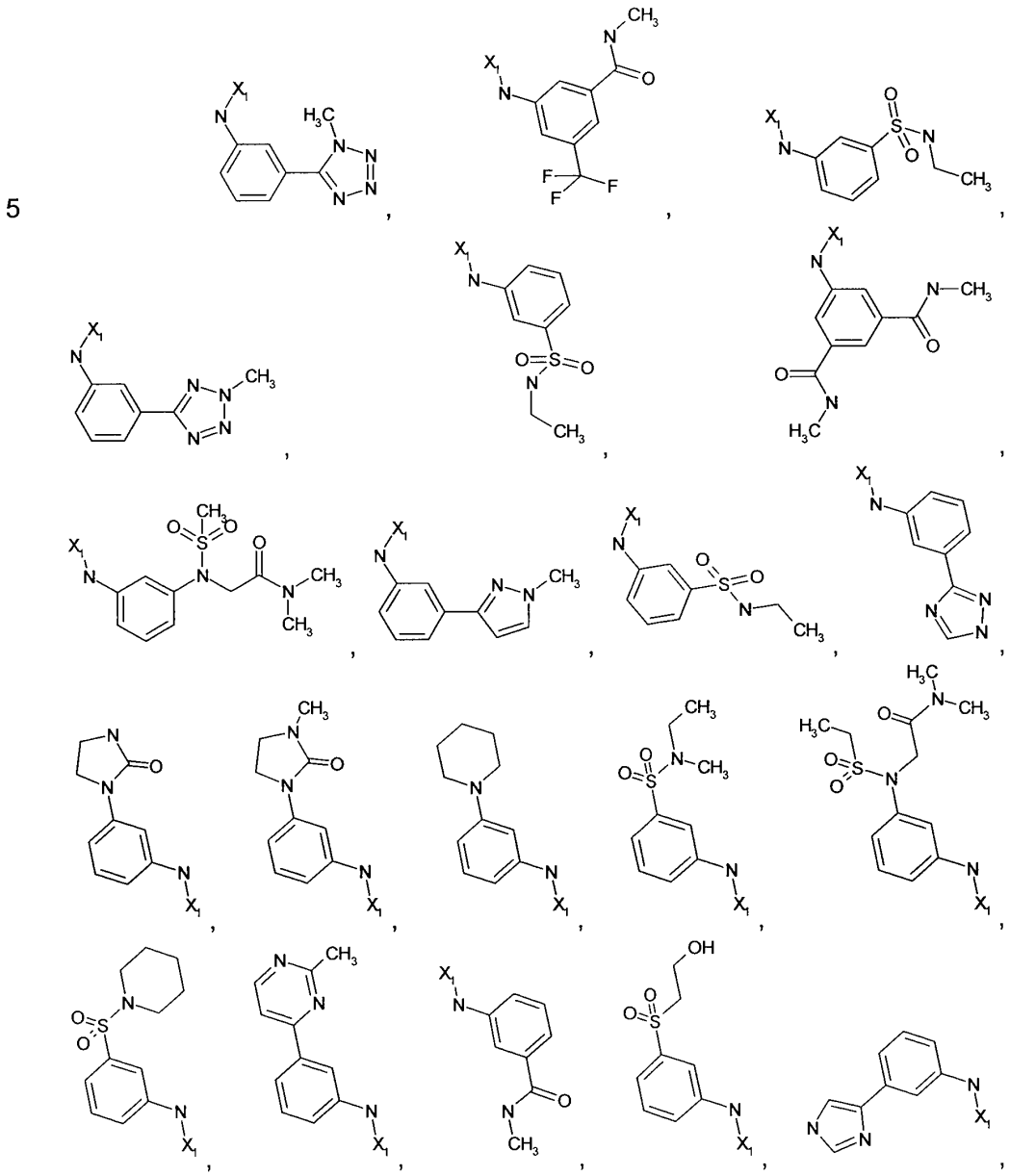



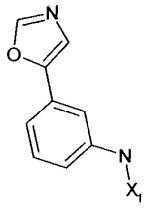
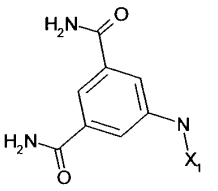
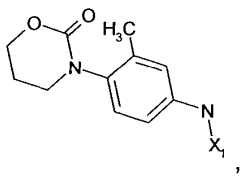
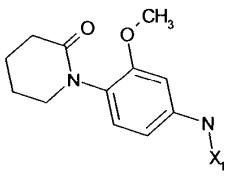
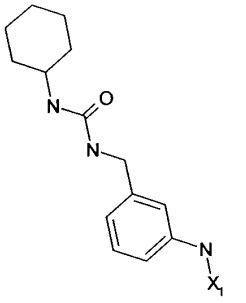
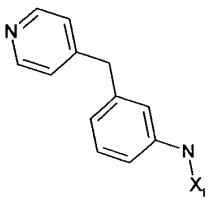
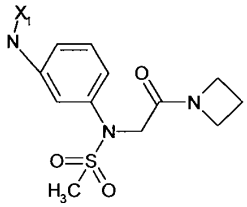
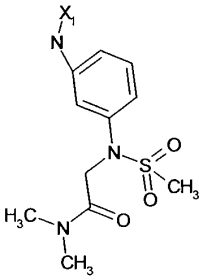
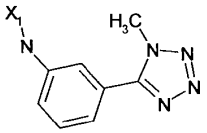
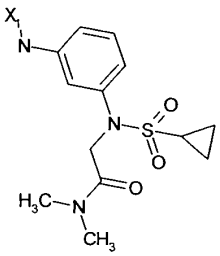
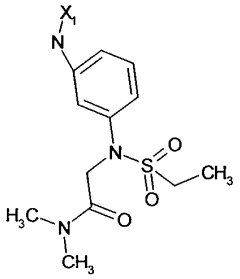
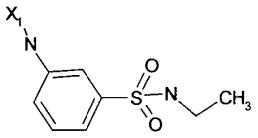
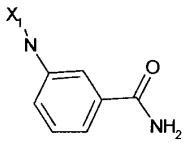
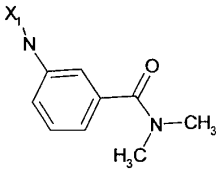
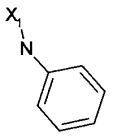
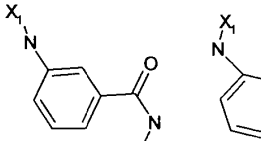
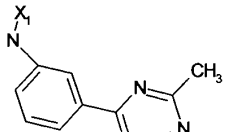
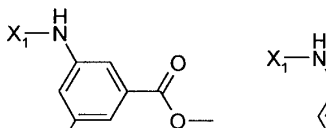
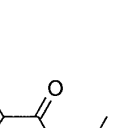
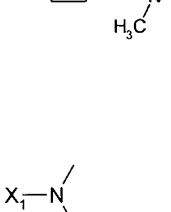
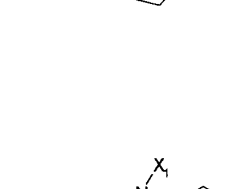
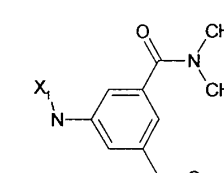
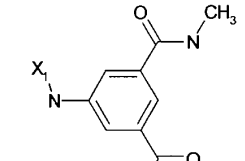
R3 é H;

R4 é H;

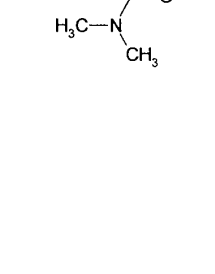
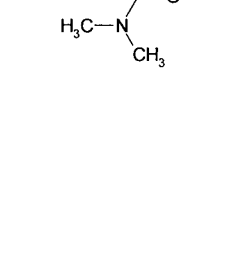
ou **R3** e **R4** juntos estão formando um grupo CH2-CH2 .

Outra modalidade da presente invenção, são compostos de fórmula **1**, em que **A** é definido como acima; **R3** é H; **R4** é H; e **R2** é definido como na tabela 1 mostrada abaixo; e **R1** é selecionado de

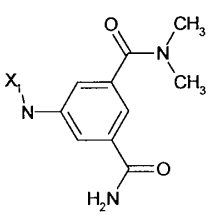
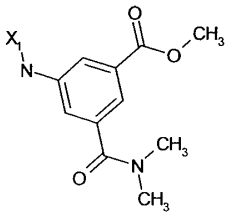
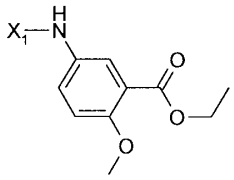
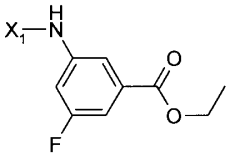
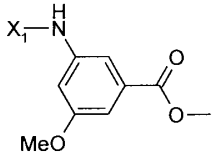
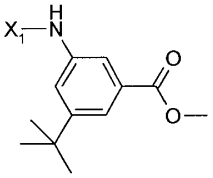
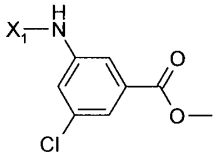
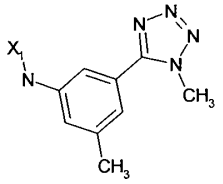
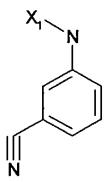
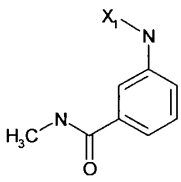
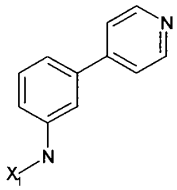
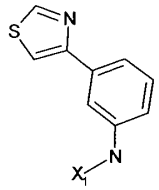
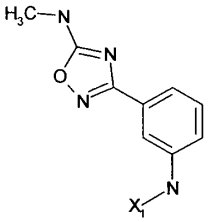
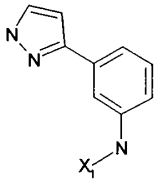
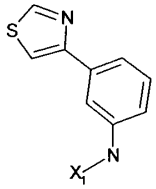
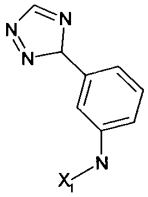
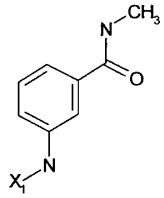
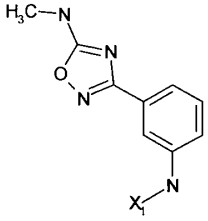
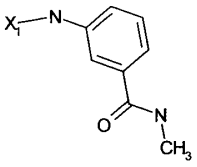
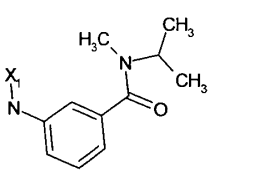
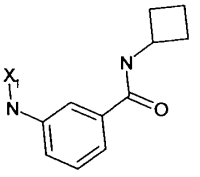
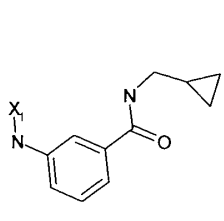



,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

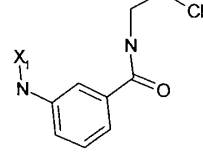
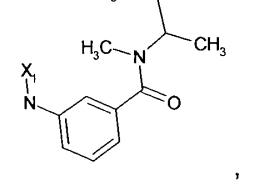
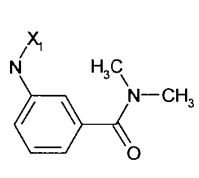
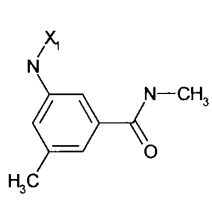
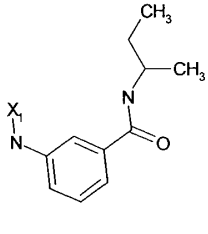
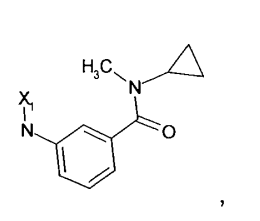
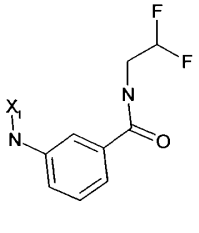
5


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

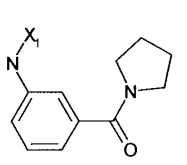
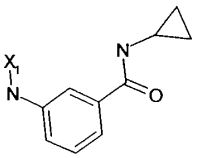
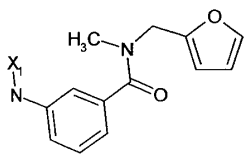
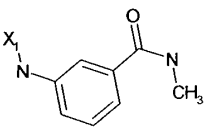
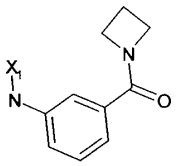
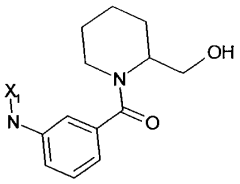
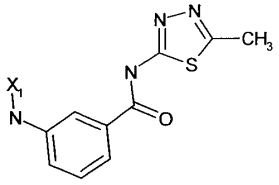
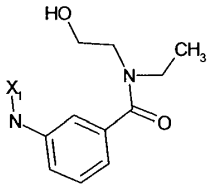
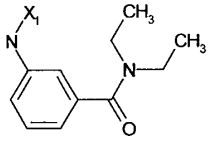
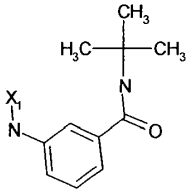
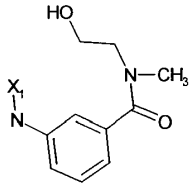
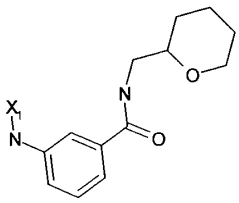
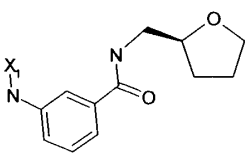
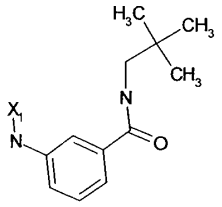
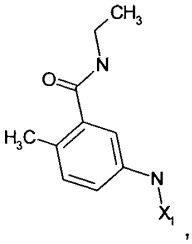
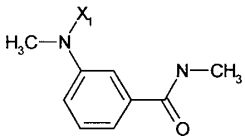
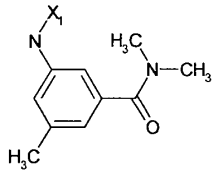
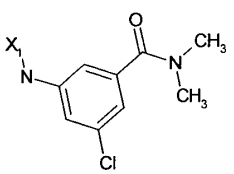
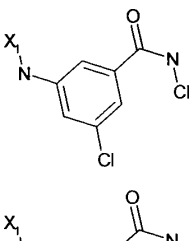
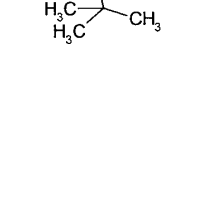
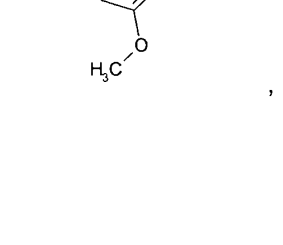
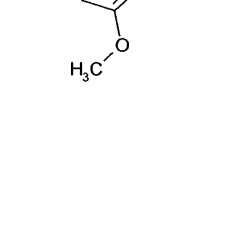
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

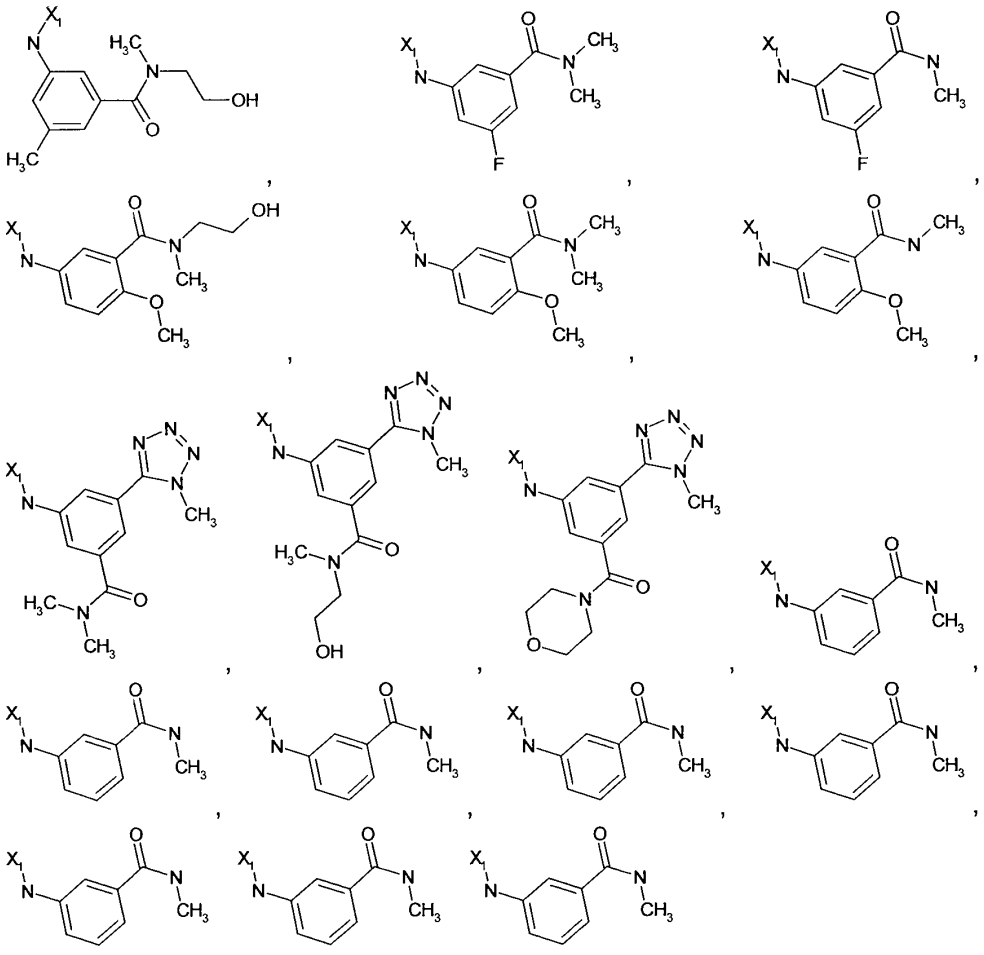
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

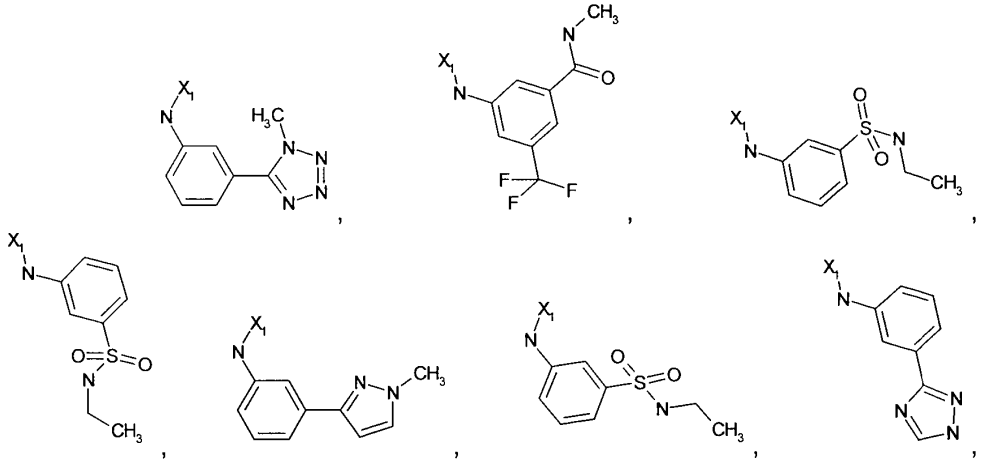
,

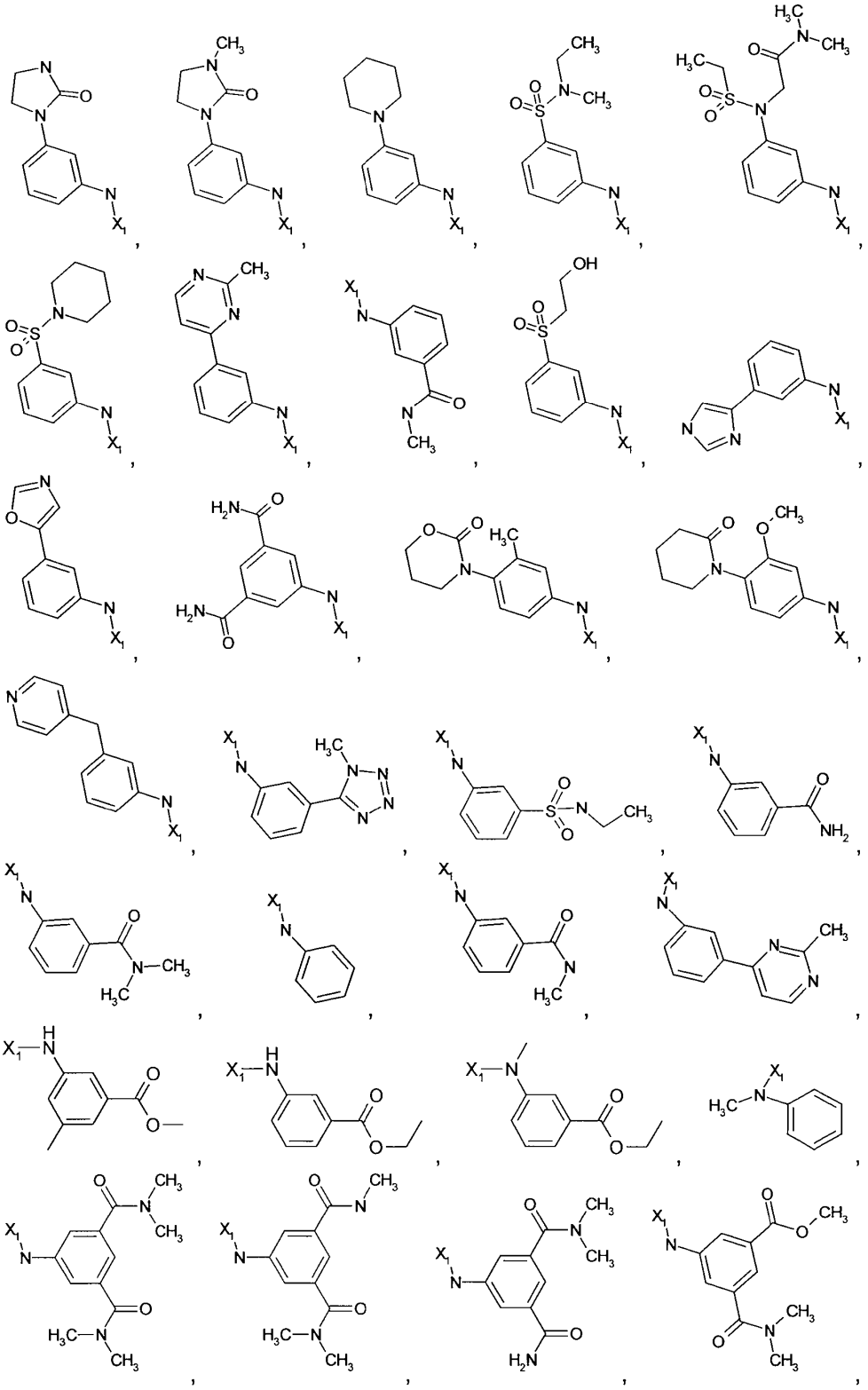
,

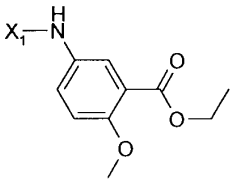
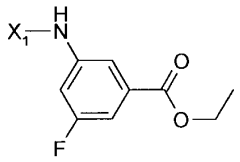
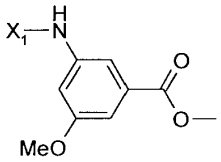
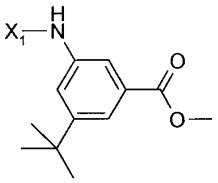
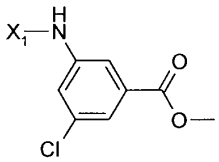
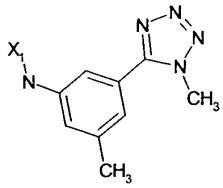
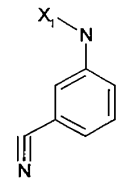
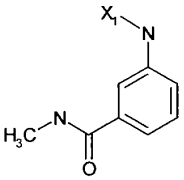
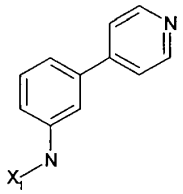
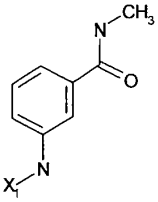
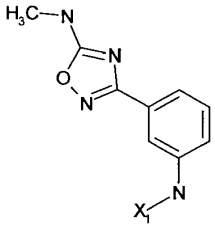
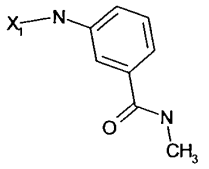
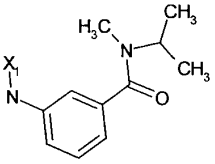
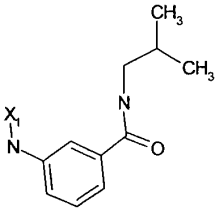
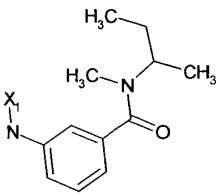
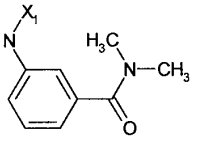
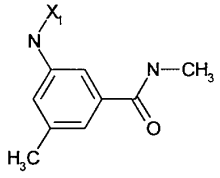
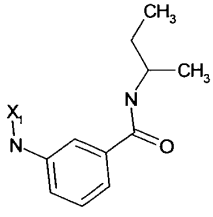
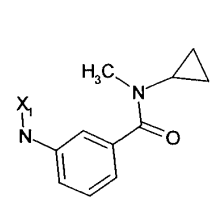
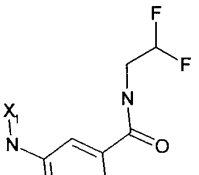
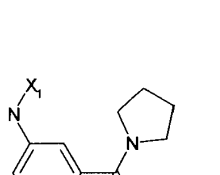
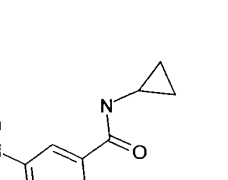
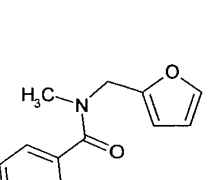
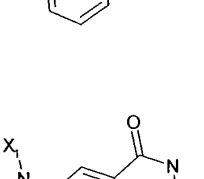
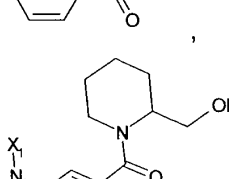
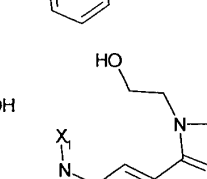
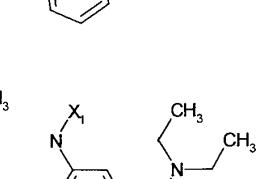
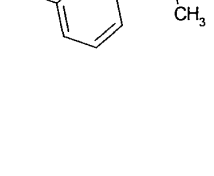
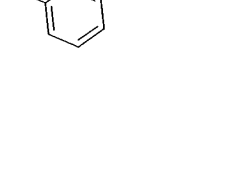
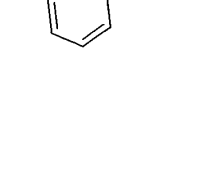
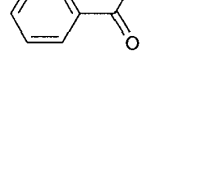
,

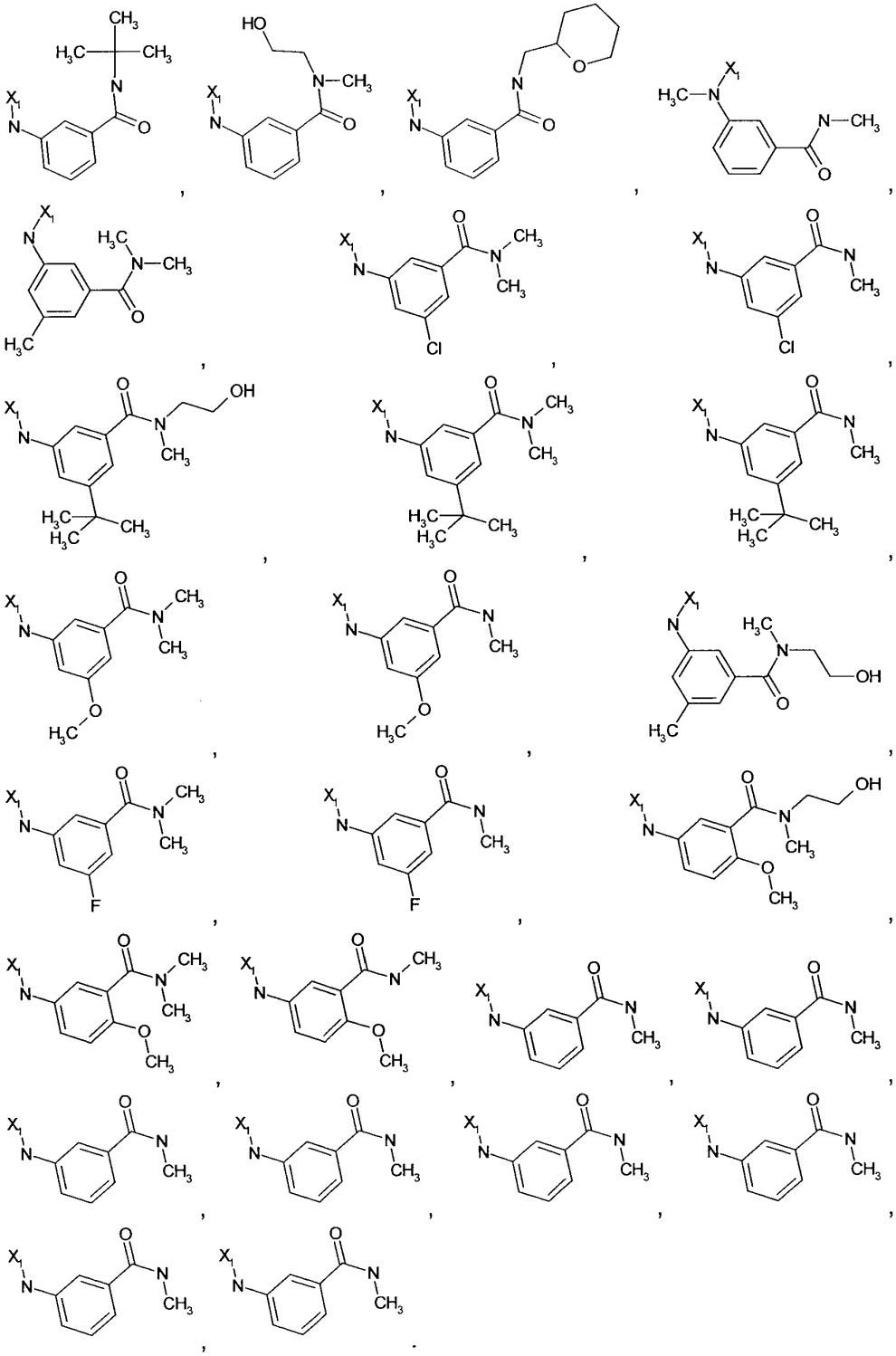


Outra modalidade da presente invenção, são compostos de fórmula **1**, em que **A** é definido como acima; **R3** é H; **R4** é H; e **R2** é definido como na tabela 1 mostrada abaixo; e **R1** é selecionado de

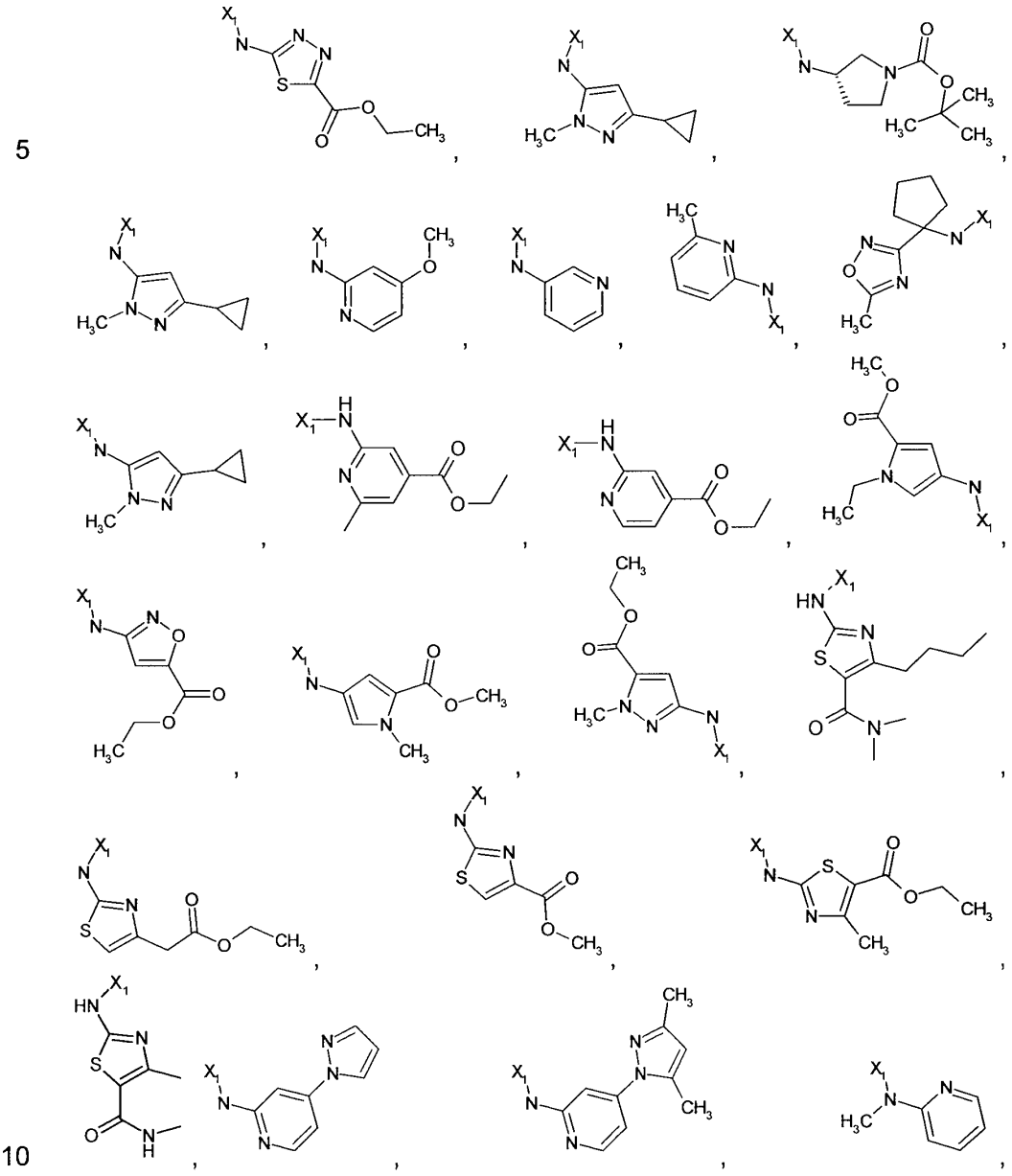


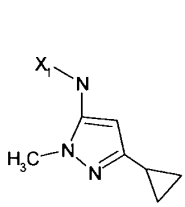
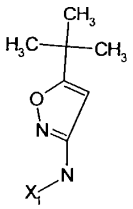
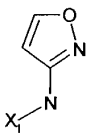
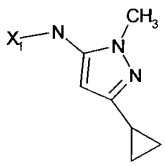
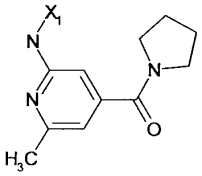
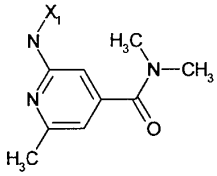
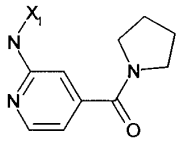
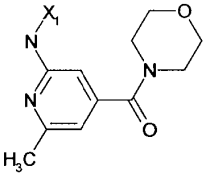
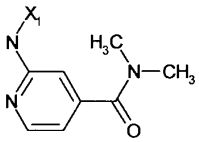
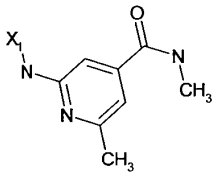
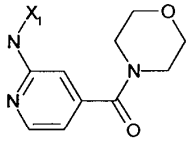
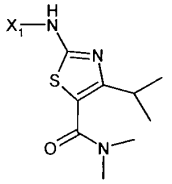
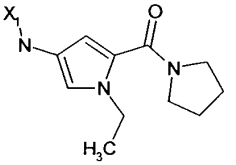
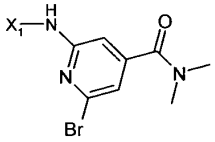
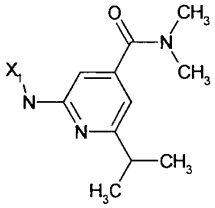
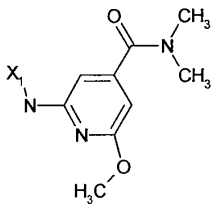
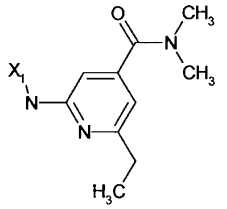
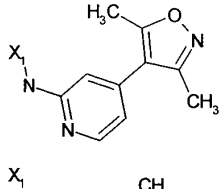
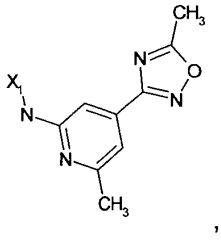
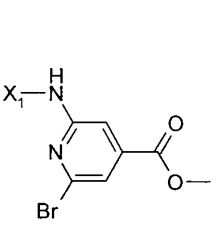
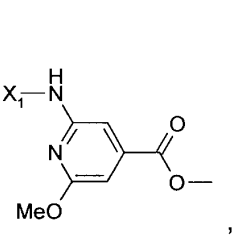
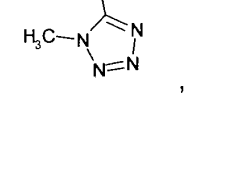



,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



Outra modalidade da presente invenção, são compostos de fórmula **1**, em que **A** é definido como acima; **R3** é H; **R4** é H; e **R2** é definido como na tabela 1 mostrada abaixo; **R1** é selecionado de




,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

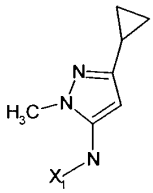
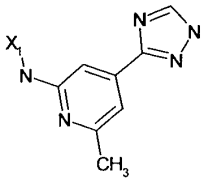
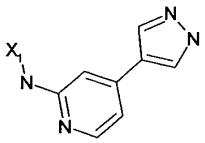
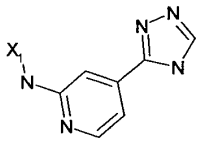
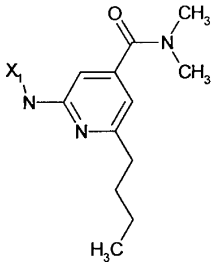
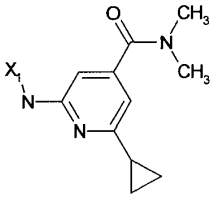
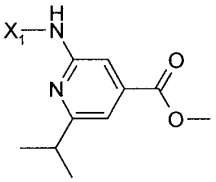
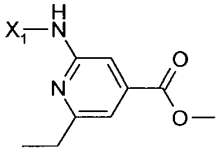
,

,

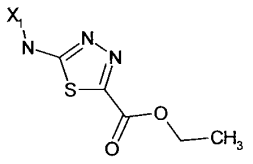
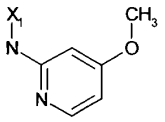
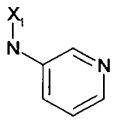
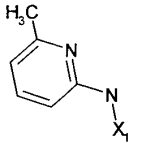
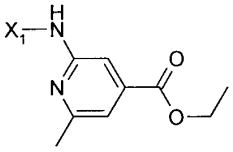
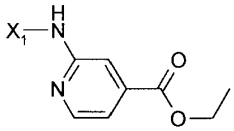
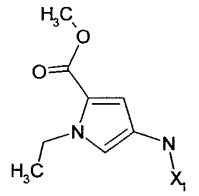
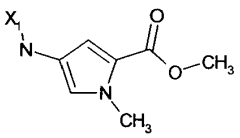
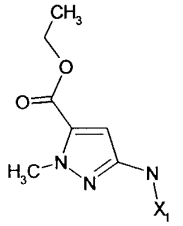
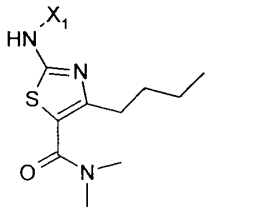
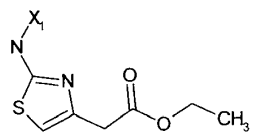
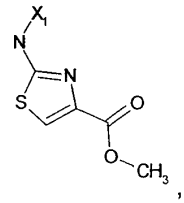
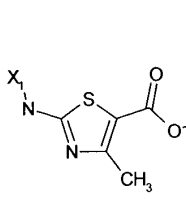
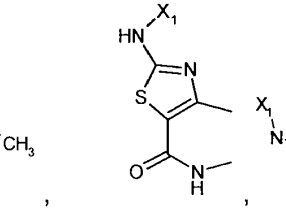
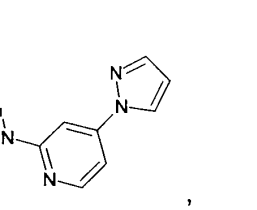
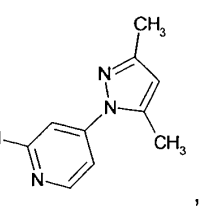
,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

.

Outra modalidade da presente invenção, são compostos de fórmula **1**, em que **A** é definido como acima; **R3** é H; **R4** é H; e **R2** é definido como na tabela 1 mostrada abaixo; **R1** é selecionado de


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

10

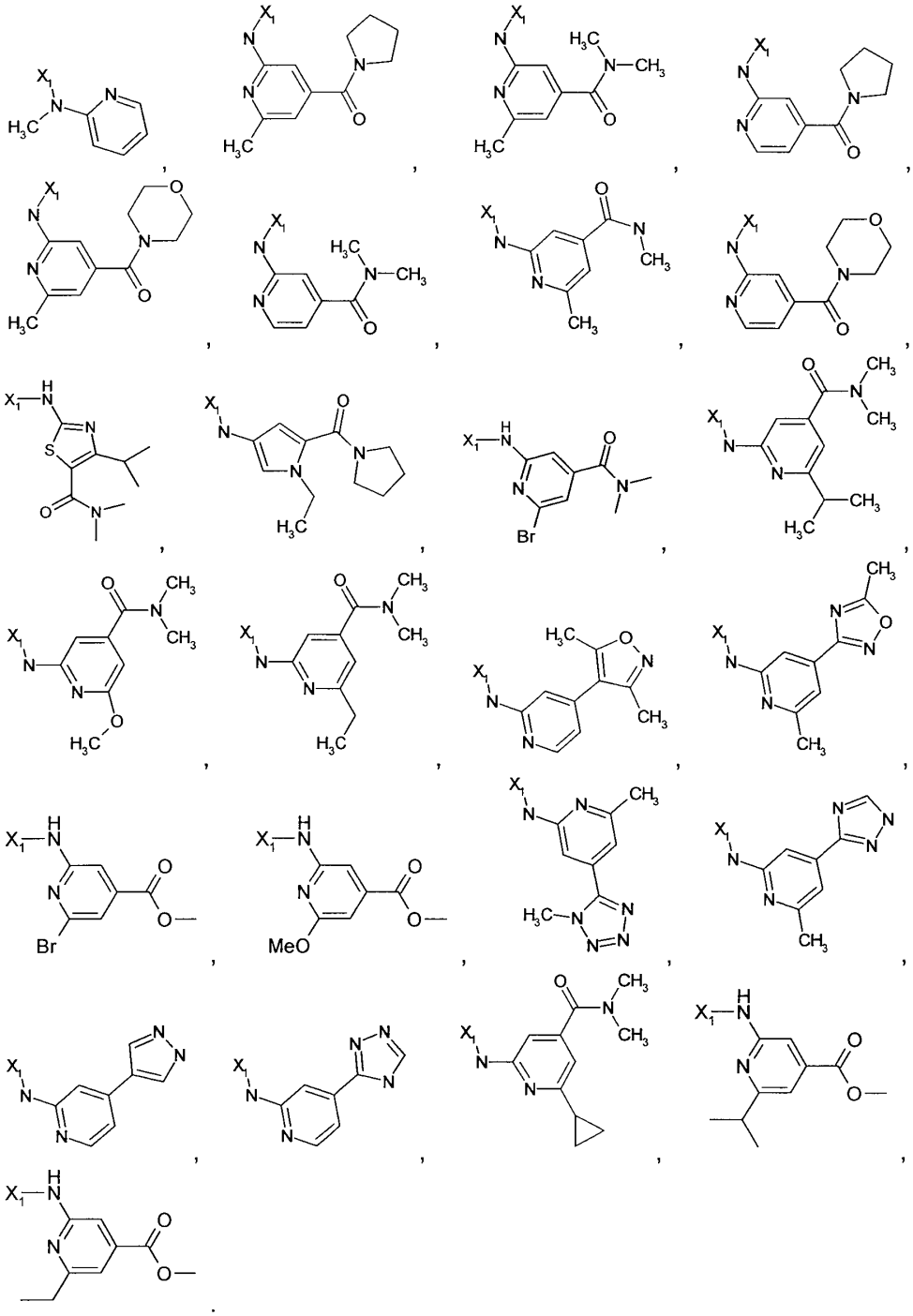
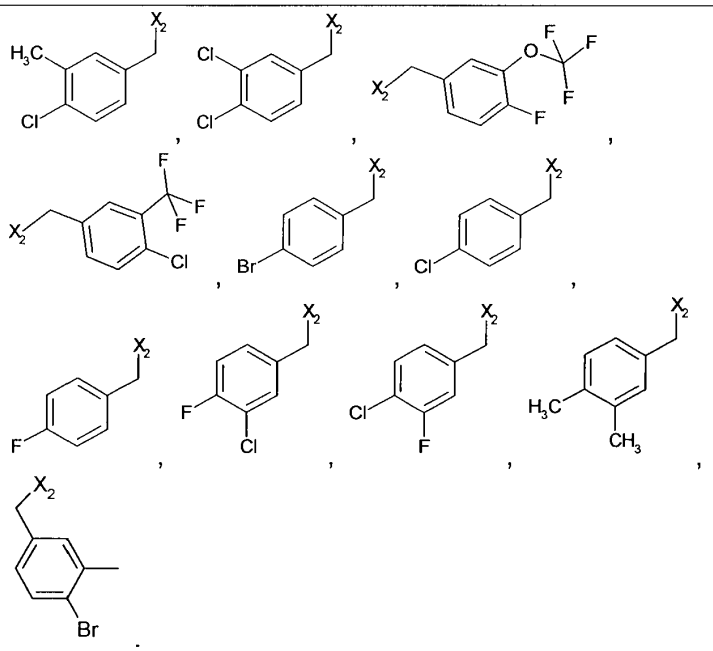
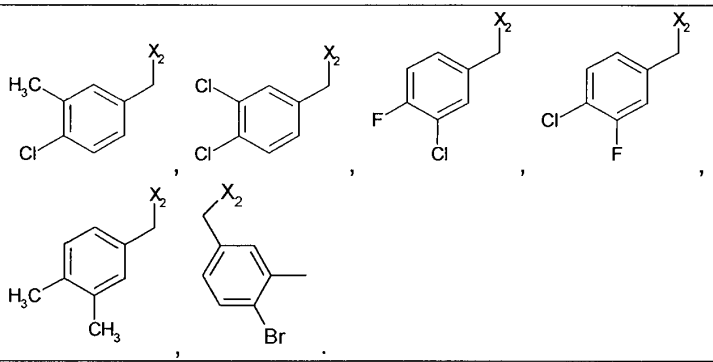
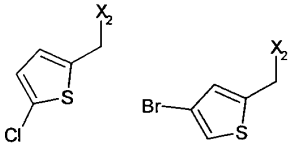
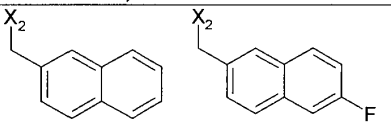
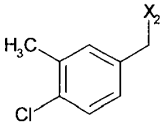
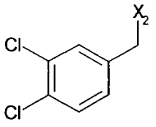
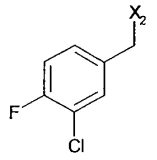
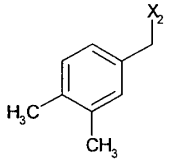
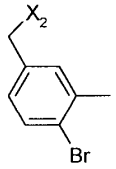
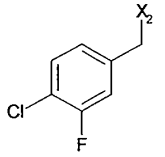
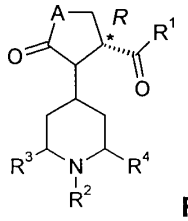


Tabela 1: **R2** é definido como nos grupos mostrados abaixo nas definições 1 a 4:

Definição 1	
Definição 2	
Definição 3	
Definição 4	
Definição 5	
Definição 6	

Definição 7	
Definição 8	
Definição 9	
Definição 10	

Uma modalidade adicional da invenção são compostos de fórmula **1**, em que os compostos de fórmula **1** estão presentes na forma dos isômeros ópticos individuais, misturas dos enantiômeros ou racematos individuais, preferivelmente na forma dos compostos enantiomericamente puros. Especialmente preferidos é o enantiômero R- dos compostos de fórmula **1** que é a fórmula **R-1** a seguir



R-1

Uma modalidade adicional da invenção são compostos de fórmula **1**, em que os compostos de fórmula **1** estão presentes na forma dos sais de adição de ácidos dos mesmos, com ácidos farmacologicamente aceitáveis, como também opcionalmente na forma dos solvatos e/ou hidratos.

Termos e Definições usados

Para os termos não especificamente definidos aqui no presente devem ser dados os significados que seriam dados a eles pela pessoa ver-

sada na técnica à luz da descrição e do contexto. Como usado no relatório descritivo, entretanto, a menos que especificado ao contrário, os termos a seguir têm o significado indicado e as convenções são aderentes.

Nos grupos, radicais, ou porções definidos abaixo, o número de átomos de carbono é muitas vezes especificado precedendo o grupo, por exemplo, -C1-6 alquila significa um grupo ou radical alquila tendo 1 a 6 átomos de carbono. Em geral, para grupos compreendendo dois ou mais subgrupos, o último grupo mencionado é o ponto de acoplamento do radical, por exemplo, "tioalquila" significa um radical monovalente da fórmula HS-Alk-. A menos que especificado de outra maneira abaixo, definições convencionais de controle de termos e valências de átomos estáveis convencionais são presumidos e realizados em todas as fórmulas e grupos.

Em geral, todas as formas tautoméricas e formas isoméricas, quer isômeros geométricos individuais ou isômeros ópticos ou misturas racêmicas ou não-racêmicas de isômeros, de uma estrutura ou composto químico é destinada, a menos que a forma estereoquímica ou isomérica específica seja especificamente indicada no nome ou estrutura do composto.

O termo "substituído", como usado aqui no presente, significa que qualquer um ou mais hidrogênios, no átomo designado, é substituído com uma seleção do grupo indicado, desde que a valência normal do átomo designado não seja excedida, e que a substituição resulte em um composto estável.

Pelo termo "opcionalmente substituído" se quer dizer, dentro do escopo da invenção, o grupo acima mencionado opcionalmente substituído por um grupo molecular inferior. Exemplos de grupos moleculares inferiores considerados como quimicamente significativos são os grupos consistindo em 1-200 átomos. Preferivelmente tais grupos não têm efeito negativo sobre a eficiência farmacológica dos compostos. Por exemplo, os grupos podem compreender:

- Cadeias de carbono ramificadas ou cadeias lineares, opcionalmente interrompidas por heteroátomos, opcionalmente substituídos por anéis, heteroátomos ou outros grupos funcionais comuns.

• Sistemas de anéis aromáticos ou não aromáticos consistindo em átomos de carbono e, opcionalmente, heteroátomos, que podem por sua vez ser substituídos por grupos funcionais.

• Um número de sistemas de anéis aromáticos ou não aromáticos consistindo em átomos de carbono e, opcionalmente heteroátomos, que podem ser ligados por uma ou mais cadeias de carbono, opcionalmente interrompidas por heteroátomos, opcionalmente substituídos por heteroátomos ou outros grupos funcionais comuns.

Os compostos descritos aqui no presente podem existir como sais terapeuticamente aceitáveis. A presente invenção inclui compostos listados acima na forma de sais, incluindo sais de adição de ácidos. Sais apropriados incluem aqueles formados com ambos os ácidos, orgânicos e inorgânicos. Tais sais de adição de ácidos normalmente serão farmaceuticamente aceitáveis. Entretanto, sais não farmaceuticamente aceitáveis podem ser de utilidade na preparação e purificação do composto em questão. Sais de adição básica podem também ser formados e ser farmaceuticamente aceitáveis. Para uma discussão mais completa da preparação e seleção de sais, consultar Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (Stahl, P. Heinrich. Wiley- VCHA, Zurique, Suíça, 2002).

O termo "sal terapeuticamente aceitável," como usado aqui no presente, representa sais ou formas zwitteriônicas dos compostos descritos aqui no presente que são água ou solúvel em óleo ou dispersável e terapeuticamente aceitável como definido aqui no presente. Os sais podem ser preparados durante o isolamento e purificação finais dos compostos, ou separadamente reagindo o composto apropriado na forma da base livre com um ácido apropriado. Sais de adição ácidos representativos incluem acetato, adipato, alginato, L- ascorbato, aspartato, benzoato, benzenessulfonato (besilato), bissulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, digluconato, formato, fumarato, gentisato, glutarato, glicerofosfato, glicolato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, cloridrato, bromiderato, iodeto, 2-hidroxietanossulfonato (isetionato), lactato, maleato, malonato, DL-mandelato, mesitilenossulfonato, metanossulfonato, naftilenossulfonato, nicotinato, 2-

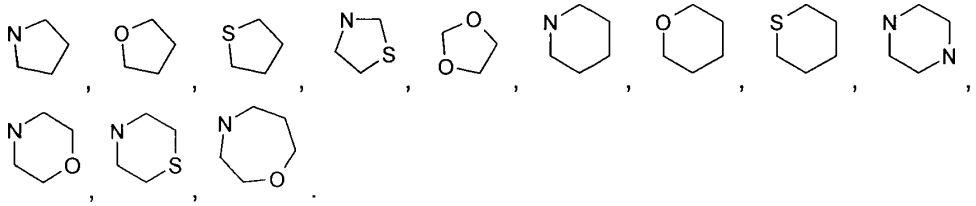
naftalenossulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfonato, picrato, pivalato, propionato, piroglutamato, Succinato, Sulfonato, tartarato, L-tartarato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonoato, para- toluenossulfonato (p-tosilato), e undecanoato. Além disso, grupos básicos nos compostos descritos aqui no presente podem ser quaternizados com cloretos, brometos e iodetos de metila, etila, propila, e butila; Sulfatos de dimetila, dietila, dibutila, e diamila; cloretos, brometos e iodetos decila, laurila, miristila, e esterila; e brometos de benzila e fenetila. Exemplos de ácidos que podem ser empregados para formar sais de adição terapeuticamente aceitáveis incluem ácidos inorgânicos como clorídrico, bromídrico, sulfúrico e fosfórico, a ácidos orgânicos como oxálico, maleico, succínico, e cítrico. Sais podem também ser formados pela coordenação dos compostos com um metal alcalino ou íon alcalino terroso. Por isso, a presente invenção considera sais de sódio, potássio, magnésio, e cálcio dos compostos descritos aqui no presente, e similares.

Sais de adição básica podem ser preparados durante isolamento e purificação finais dos compostos, reagindo um grupo carboxi com uma base apropriada como hidróxido, carbonoato, ou bicarbonoato de um cátion de metal ou com amônia ou uma amina orgânica primária, secundária ou terciária. Os cátions de sais terapeuticamente aceitáveis incluem lítio, sódio, potássio, cálcio, magnésio e alumínio, como também cátions de amina quaternária não tóxica como amônio, tetrametilamônio, tetraetilamônio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, diciclohexilamina, procaína, dibenzilamina, N, N-dibenzilfenetilamina, 1-efenamina, e N,P-dibenziletilenodiamina. Outras aminas orgânicas representativas úteis para a formação de sais de adição de base incluem etilenodiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, e piperazina.

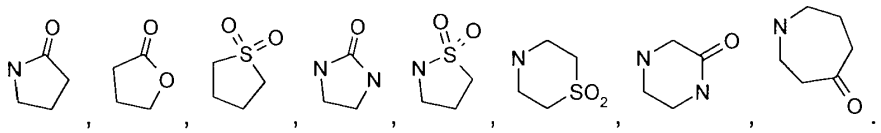
Enquanto pode ser possível para os compostos que são tema da invenção ser administrados como produto químico bruto, é também possível apresentá-los como uma formulação farmacêutica. Desta maneira, são providas aqui no presente formulações farmacêuticas que compreendem um ou

mais de certos compostos descritos aqui no presente, ou um ou mais sais, ésteres, profármacos amidas ou solvatos dos mesmos farmaceuticamente aceitáveis, junto com um ou mais veículos dos mesmos farmaceuticamente aceitáveis e, opcionalmente, um ou mais outros ingredientes terapêuticos. O(s) veículo (s) deve(m) ser "aceitável(eis)" no sentido de ser compatível(eis) com outros ingredientes da formulação, e não deletérios para o recipiente do mesmo. Formulação apropriada é dependente da via de administração escolhida. Qualquer uma das técnicas, veículos e excipientes bem conhecidos podem ser usados como apropriados e como entendido na técnica; por exemplo, em Remington's Pharmaceutical Sciences. As composições farmacêuticas descritas aqui no presente podem ser preparadas em qualquer maneira conhecida na técnica, por exemplo, através de processos de misturação, dissolução, granulação, encapsulagem, aprisionamento ou processos de compressão convencionais.

Pelo termo anéis heterocíclicos ("het") se quer dizer anéis heterocíclicos saturados ou insaturados de cinco-, seis- ou sete- elementos ou anéis hetero bicíclicos de 5-10 elementos que podem conter um, dois ou três heteroátomos, selecionados dentre oxigênio, enxofre e nitrogênio; o anel pode estar ligado à molécula através de um átomo de carbono ou, se presente, por um átomo de nitrogênio. Os exemplos a seguir são de anéis heterocíclicos saturados ou insaturados de cinco, seis ou sete elementos:

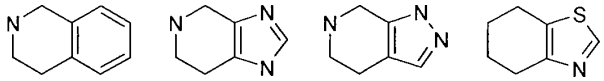


A menos que estabelecido de outra maneira, um anel heterocíclico pode ser provido com um grupo ceto. Exemplos incluem:

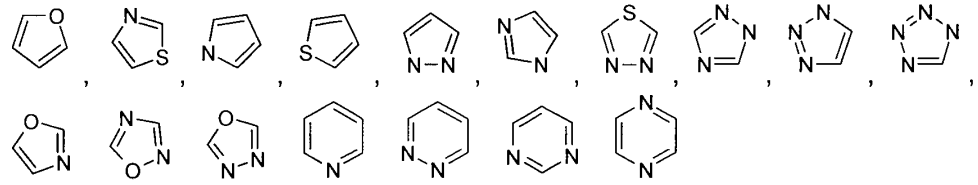


Exemplos de anéis hetero bicíclicos de 5-10- elementos são pirrolizina, indol, indolizina, isoindol, indazol, purina, quinolina, isoquinolina,

benzimidazol, benzofurano, benzopirano, benzotiazol, benzoisotiazol, piridopirimidina, pteridina, pirimidopirimidina,



Embora o termo anéis heterocíclicos inclua grupos aromáticos heterocíclicos, o termo grupos aromáticos heterocíclicos ("hetarila") denota grupos aromáticos heterocíclicos de cinco ou seis elementos ou anéis hetarila bicíclicos de 5-10 elementos que podem conter um, dois ou três heteroátomos, selecionados dentre oxigênio, enxofre e nitrogênio, que contêm ligações duplas conjugadas suficientes que um sistema aromático é formado. O anel pode estar ligado à molécula através de um átomo de carbono ou, se presente, através de um átomo de nitrogênio. Os exemplos a seguir são de grupos aromáticos heterocíclicos de cinco ou seis elementos:



Exemplos de anéis hetarila bicíclicos de 5-10- elementos incluem pirrolizina, indol, indolizina, isoindol, indazol, purina, quinolina, isoquinolina, benzimidazol, benzofurano, benzopirano, benzotiazol, benzoisotiazol, piridopirimidina, pteridina, pirimidopirimidina.

O termo "halogênio" como usado aqui no presente significa um halogênio substituinte selecionado de flúor, cloro, bromo ou iodo.

Pelo termo "C1-6-alquila" (incluindo aqueles que são parte de outros grupos) se quer dizer grupos alquila ramificados e não ramificados com 1 a 6 átomos de carbono, e pelo termo "C1-4 -alquila" se quer dizer grupos alquila ramificados e não ramificados com 1 a 4 átomos de carbono. Grupos alquila com 1 a 4 átomos de carbono são preferidos. Exemplos destes incluem: metila, etila, n-propila, iso-propila, n-butila, iso-butila, sec-butila, terc-butila, n-pentila, iso-pentila, neo-pentila ou hexila. As abreviaturas Me, Et, n-Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, t-Bu, etc. podem opcionalmente também ser usadas para os grupos mencionados acima. A menos que estabelecido de outra

maneira, as definições de propila, butila, pentila e hexila incluem todas as formas possíveis dos grupos em questão. Desta maneira, por exemplo, propila inclui n-propila e iso-propila, butila inclui iso-butila, sec-butila e terc-butila etc.

Pelo termo "C1-6-alquileno" (incluindo aqueles que são parte de outros grupos) se quer dizer grupos alquileno ramificados e não ramificados com 1 a 6 átomos de carbono, e pelo termo "C1-4-alquileno" se quer dizer grupos alquileno ramificados e não ramificados com 1 a 4 átomos de carbono. Grupos alquileno com 1 a 4 átomos de carbono são preferidos. Exemplos incluem: metileno, etileno, propileno, 1-metiletileno, butileno, 1-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno, 1,2-dimetiletileno, pentileno, 1,1-dimetilpropileno, 2,2-dimetilpropileno, 1,2-dimetilpropileno, 1,3-dimetilpropileno ou hexileno. A menos que estabelecido de outra maneira, as definições de propileno, butileno, pentileno e hexileno também incluem todas as formas isoméricas possíveis dos grupos relevantes com o mesmo número de carbonos. Dessa maneira, por exemplo, propila também inclui 1-metiletileno e butileno inclui 1-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno, 1,2-dimetiletileno.

O termo "C2-6-alquenila" (incluindo aquelas que são parte de outros grupos) denota grupos alquenila ramificados e não ramificados com 2 a 6 átomos de carbono, e o termo "C2-4-alquenila" denota grupos alquenila ramificados e não ramificados com 2 a 4 átomos de carbono, desde que eles tenham pelo menos uma ligação dupla. Preferidos são grupos com 2 a 4 átomos de carbono. Exemplos incluem: etenila ou vinila, propenila, butenila, pentenila, ou hexenila. A menos que estabelecido de outra maneira, as definições de propenila, butenila, pentenila e hexenila incluem todas as formas isoméricas possíveis dos grupos em questão. Desta maneira, por exemplo, propenila inclui 1-propenila e 2-propenila, butenila inclui 1-, 2- e 3-butenila, 1-metil-1-propenila, 1-metil-2-propenila etc.

Pelo termo "C2-6-alquenileno" (incluindo aqueles que são parte de outros grupos) se quer dizer grupos alquileno ramificados e não ramificados com 2 a 6 átomos de carbono e pelo termo "C2-4-alquenileno" se quer dizer grupos alquileno ramificados e não ramificados com 2 a 4 átomos de

carbono. Grupos alquenileno com 2 a 4 átomos de carbono são preferidos. Exemplos incluem: etenileno, propenileno, 1-metiletenileno, butenileno, 1-metilpropenileno, 1,1-dimetiletenileno, 1,2-dimetiletenileno, pentenileno, 1,1-dimetilpropenileno, 2,2-dimetilpropenileno, 1,2-dimetilpropenileno, 1,3-dimetilpropenileno ou hexenileno. A menos que estabelecido de outra maneira, as definições propenileno, butenileno, pentenileno e hexenileno incluem todas as formas isoméricas possíveis dos respectivos grupos com o mesmo número de carbonos. Desta maneira, por exemplo, propenila também inclui 1-metiletenileno e butenileno inclui 1-metilpropenileno, 1,1-dimetiletenileno, 1,2-dimetiletenileno.

Pelo termo "C2-6-alquinila" (incluido aqules que fazem parte dos outros grupos) quer dizer grupos alquinila ramificados e não ramificados com 2 a 6 átomos de carbono, e pelo termo "C2-4-alquinila" quer dizer grupos alquinila ramificados e não ramificados com 2 a 4 átomos de carbonos, desde que eles tenham pelo menos uma ligação tripla. Grupos alquinila com 2 a 4 átomos de carbono são preferidos. Exemplos incluem: etinila, propinila, butinila, pentinila, ou hexinila. A menos que estabelecido de outra maneira, as definições propinila, butinila, pentinila e hexinila incluem todas as formas isoméricas possíveis dos respectivos grupos. Desta maneira, por exemplo, propinila inclui 1-propinila e 2-propinila, butinila inclui 1-, 2- e 3-butinila, 1-metil-1-propinila, 1-metil-2-propinila etc.

Pelo termo "C2-6-alquinileno" (incluindo aqueles que são parte de outros grupos) quer dizer grupos alquinileno ramificados e não ramificados com 2 a 6 átomos de carbono e pelo termo "C2-4-alquinileno" quer dizer grupos alquileno ramificados e não ramificados com 2 a 4 átomos de carbono. Grupos alquinileno com 2 a 4 átomos de carbono são preferidos. Exemplos incluem: etinileno, propinileno, 1-metiletinileno, butinileno, 1-metilpropinileno, 1,1-dimetiletinileno, 1,2-dimetiletinileno, pentinileno, 1,1-dimetilpropinileno, 2,2-dimetilpropinileno, 1,2-dimetilpropinileno, 1,3-dimetilpropinileno ou hexinileno. A menos que estabelecido de outra maneira, as definições propinileno, butinileno, pentinileno e hexinileno incluem todas as formas isoméricas possíveis dos respectivos grupos com o mesmo número de car-

bono. Desta maneira, por exemplo, propinila também includes 1-metiletinileno e butinileno inclui 1-metilpropinileno, 1,1-dimetiletinileno, 1,2-dimetiletinileno.

O termo "C3-6-cicloalquila" (incluindo aqueles que são parte de outros grupos), como usado aqui no presente, significa grupos alquila cíclicos com 3 a 8 átomos de carbono, preferidos são os grupos alquila cíclicos com 5 a 6 átomos de carbono. Exemplos incluem: ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclo-hexila.

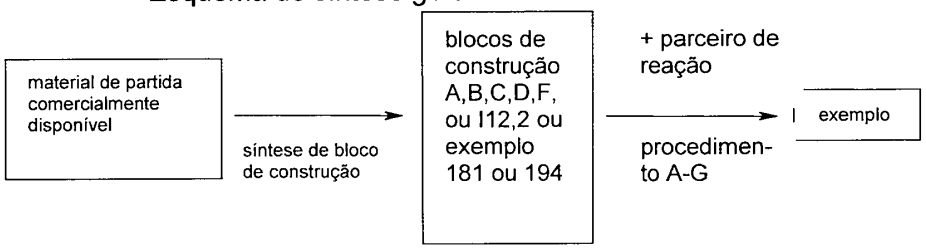
Pelo termo "C1-6-haloalquila" (incluindo aqueles que fazem parte de outros grupos) quer dizer grupos alquila ramificados e não ramificados com 1 a 6 átomos de carbono em que um ou mais átomos de hidrogênio são substituídos por um átomo de halogênio selecionado dentre fluorina, clorina ou bromina, preferivelmente fluorina e clorina, particularmente preferivelmente fluorina. Pelo termo "C1-4-haloalquila" quer dizer grupos alquila correspondentemente ramificados e não ramificados com 1 a 4 átomos de carbono, em que um ou mais átomos de hidrogênio são substituídos analogamente para o que foi estabelecido acima. C1-4-haloalquila é preferida. Exemplos incluem: CH2F, CHF2, CF3,

Exemplos

S. PROCEDIMENTOS DE SÍNTESE GERAL PARA EXEMPLOS

Os Exemplos da presente invenção são sintetizados de acordo com o esquema geral seguinte:

Esquema de síntese geral:



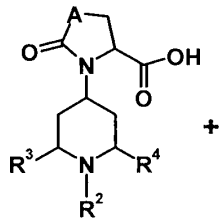
onde "bloco de construção" e "parceiro de reação" são definidos para os procedimentos A-G abaixo em que A, R1, R2, R3 e R4 são como definidos acima. No caso de um bloco de construção ou parceiro de reação não estar comercialmente disponível, sua síntese é descrita abaixo, iniciando a partir

do material de partida comercialmente disponível, e onde necessário, envolvendo intermediário(s), "I".

O termo "ligante" é usado para significar uma porção química cuja definição é restrita àquela de R1 e é capaz de suportar o grupo funcional específico como citado para submeter a reação do procedimento. No procedimento E, síntese começa a partir do intermediário I12,2 que define o "bloco de construção". No procedimento G, a síntese começa a partir do Exemplo 181 ou 194 que define "bloco de construção".

S.1. Procedimentos A – G:

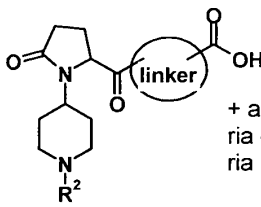
Procedimento A:



+ amina primária ou secundária → (acoplamento de amida) exemplos 1-131

bloco de construção A1-A8

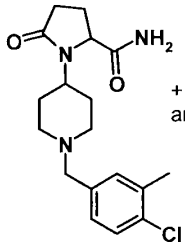
Procedimento B:



+ amina primária ou secundária → (acoplamento de amida) exemplos 132-191

bloco de construção B1-B20

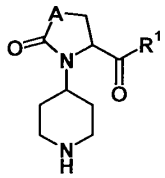
Procedimento C:



+ brometo ou cloreto aromático → (**Buchwald** amidação) exemplos 192-196

bloco de construção C1

Procedimento D:



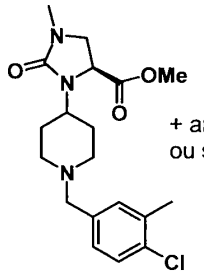
+ aldeído

aminação redutiva

exemplos 197-208

bloco de construção D1-D2

Procedimento E:



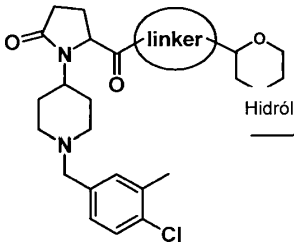
+ amina primária ou secundária

Formação de amida

Exemplo 209

I12,2 (ver síntese de bloco de construção A7)

Procedimento F:

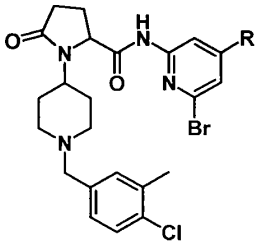


Hidrólise ácido

Exemplos 210 - 212

bloco de construção F1-F3

Procedimento G:



acoplamento de Negishi

Exemplos 213-216

Exemplos 181 ou 194

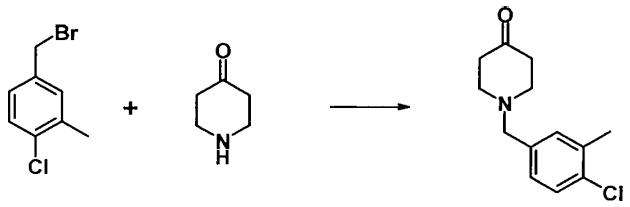
S.2. Bloco de sínteses de construção

S.2.1 Síntese dos blocos de construção da fórmula A

Síntese dos blocos de construção A1 – A4

Síntese do bloco de construção A1

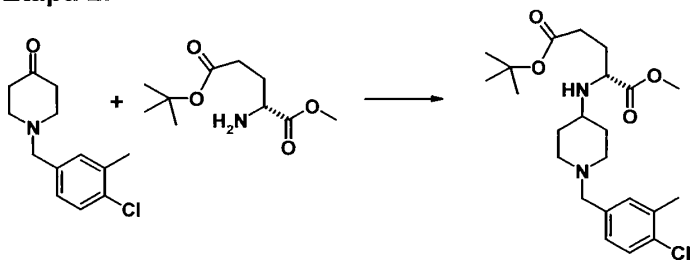
Etapa 1:



I1

Benzilbrometo de 4-cloro-3-metila (20 g) [sintetizados de acordo com a literatura: J.L. Kelley, J.A. Linn, J.W.T. Selway, J. Med. Chem. 1989, 32(8), 1757-1763], 4-Piperidona (22 g), K2CO3 (26 g) em acetonitrila (300 ml) foi aquecido a 50°C por 14h. A suspensão foi filtrada e o filtrado concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (ciclohexano/ EtOAc 1:1) para render 17,4 g do intermediário **I1.**

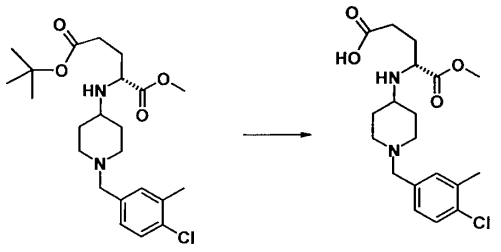
Etapa 2:



I1 **I2**

Intermediário **I1** (10 g) e D-H-Glu(OtBu)-OMe (10,8 g) foram dissolvidos em DMF (200 ml) e HOAc (5 ml). Então, a peneira molecular (1,0 g, 4Å, pó) foi adicionada e a suspensão foi agitada durante a noite. Triacetoxiboroidreto de sódio (37,5 g) foi adicionado e a suspensão agitada até a conversão completa da imina formada no intermediário ser observada. Um pH básico foi alcançado pela adição lenta (formação de espuma) da solução aquosa de NaHCO3 antes da água adicional e DCM (500 mL) serem adicionados. A fase orgânica foi separada e a fase da água extraída com DCM (500 ml). A fase orgânica foi lavada com salmoura, secada e concentrada em vácuo para render 19,5 g (74% de pureza) do intermediário **I2.**

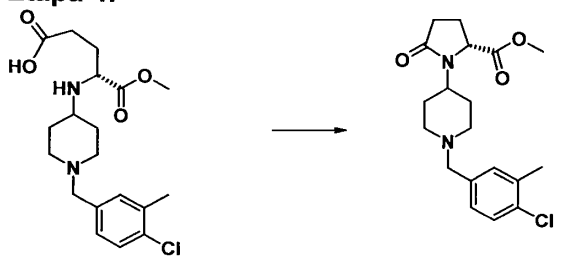
Etapa 3:



I2 **I3**

Intermediário **I2** (19,5 g,74% de pureza) foi dissolvido em DCM (40 ml) e ácido trifluoroacético (20 ml, TFA). A solução foi agitada a 25°C por 14h antes de 40 ml adicionais de TFA serem adicionados, e a solução continuou a agitação por mais 7h. A mistura de reação foi então concentrada em vácuo, dissolvida em tolueno e concentrada novamente para prover 29,5 g (55% de pureza) do intermediário **I3.**

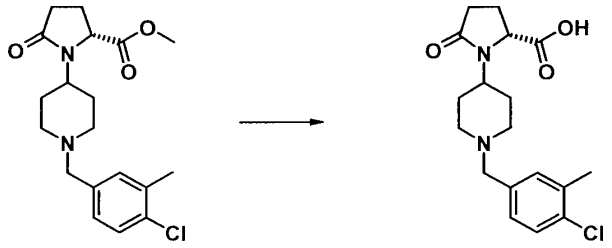
Etapa 4:



I3 **I4**

Intermediário **I3** (29 g, 55% de pureza) foi dissolvido em DCM (100 ml) e DIPEA (22 ml). TBTU (15 g) foi adicionado e a solução foi agitada por 30 min. Então, DCM (150 ml), água (100 ml) e solução saturada de NaHCO3 (100 ml) foram adicionados, a fase orgânica foi separada e a fase de água extraída uma vez com DCM (100 ml). A fase orgânica foi secada e concentrada para prover um óleo que foi então fracionado através de HPLC de fase reversa. As frações contendo o bloco de construção D1 foram concentradas em vácuo, então um pH básico foi ajustado com adição da solução de NaHCO3 e o produto foi extraído com DCM para prover 8,1 g do intermediário **I4.**

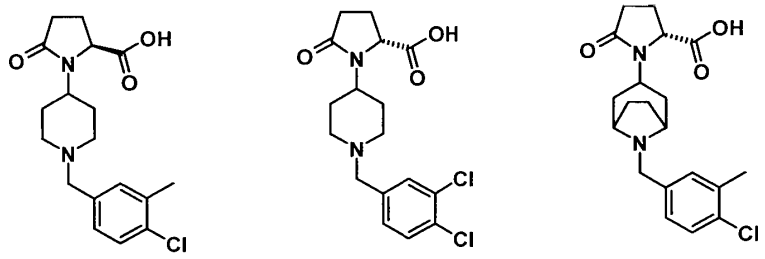
Etapa 5:



I4 **A1**

Intermediário **I4** (7g) foi dissolvido em dioxano (50 ml). Solução de LiOH a 2,5 M (23 ml) e água (20 ml) foram adicionados e agitados a 25°C durante a noite. A solução foi acidificada com HCl aquoso a 4N e então concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em água, acetonitrila e uma pequena quantidade de dioxano e liofilizado para prover 10,4 g de sólido (71% de pureza) do bloco de construção **A1.**

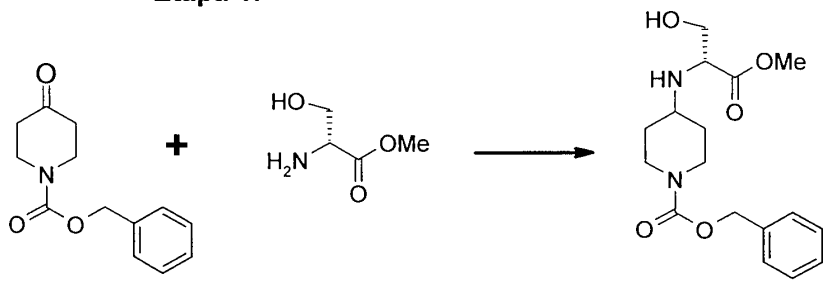
Os **blocos de construção** foram sintetizados em analogia ao ácido **A1**:



A2 **A3** **A4**

Síntese do bloco de construção A5

Etapa 1:



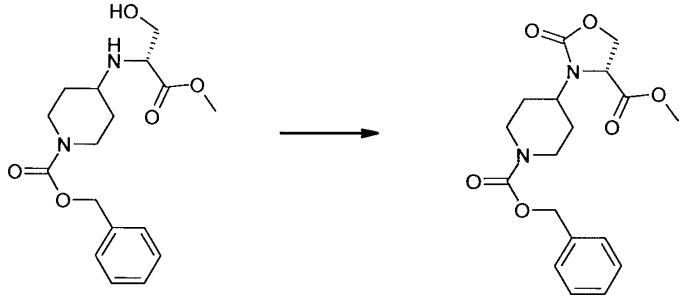
I5

Ácido acético (5,7 ml,) foi adicionado a uma suspensão agitada de cloridrato de metal éster de ácido (R)-2-amino-3-hidróxi-propiônico (5,98

g) e benzil éster de ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico (9,86 g) em DCM (382 ml), a as condições mantidas por 70 min. À solução resultante foi então adicionado triacetoxiboroidreto de sódio (28,51 g) em uma porção, e a suspensão resultante agitada durante a noite. A mistura de reação foi então neutralizada com uma solução aquosa saturada de NaHCO3, a fase orgânica concentrada sob pressão reduzida para 60 ml, basificada (pH 8,5) com a solução aquosa saturada de NaHCO3 e Na2CO3 sólido, MeOH (20 ml) foi adicionado e as fases separadas, a fase aquosa extraída duas vezes com uma mistura de DCM: MeOH 3:1, as camadas orgânicas combinadas secadas sobre Na2SO4 e evaporadas à secura para proporcionar o produto. O bruto **I5** (17,58 g) foi usado na etapa seguinte sem nenhuma purificação adicional.

HPLC (Tr) = 2,48 min (método L)

Etapa 2:

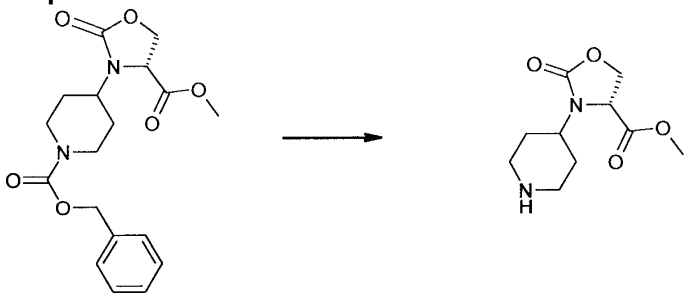


I5 **I6**

Intermediário **I5** (8 g, 35% de conteúdo) foi dissolvido em THF (250 ml), então trietilamina (3,48 ml), 4-dimetilamino piridina (100 mg) e 1,1' carbonildiimidazol (5,40 g) forma adicionados em sequência e a mistura total agitada e submetida a refluxo sob uma atmosfera de nitrogênio por 48 h. O solvente e os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi tomado em EtOAc (150 ml), lavado com água (3 x 100 ml), 10% de ácido cítrico (100 ml) e salmoura (100 ml). A fase orgânica foi secada sobre Na2SO4, filtrada e evaporada à secura para proporcionar o produto (6,6 g). Este foi purificado duas vezes (50 g de cartucho de silica-gel Isolute®, eluindo na primeira purificação com EtOAc/n-hexano 80/20 e com 100% de EtOAc na segunda purificação); o composto do título (1, 27 g).

HPLC (Tr) = 3,16 min (método G)

Etapa 3:

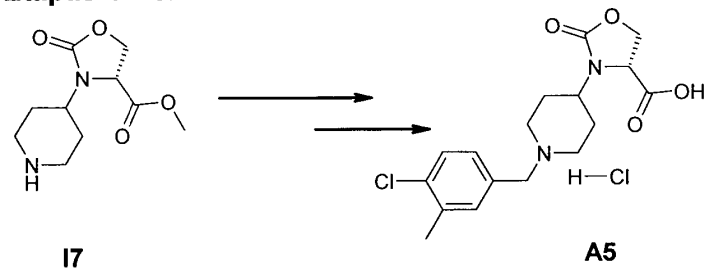


I6 **I7**

Uma suspensão de 10% de Pd/C (380 mg) em 50% de MeOH aq. (4 ml) foi adicionada a uma solução agitada do intermediário **I6** (3,79 g) em MeOH (28 ml). A mistura foi então agitada sob a pressão positiva de hidrogênio 14 h. A mistura de reação foi então filtrada sobre Celite®, a torta lavada com MeOH (4 x 10 ml) e o filtrado evaporado à secura sob pressão reduzida para proporcionar a amina livre desejada (2,2 g).

HPLC (Tr) = 0,51 min (método L)

Etapas 4 + 5:



I7 **A5**

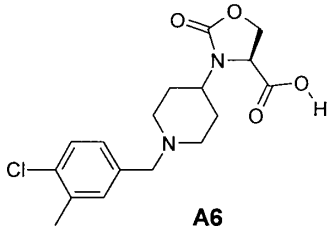
Intermediário **I7** (1,01 g) foi suspenso em acetonitrila seca (17,8 ml) em uma atmosfera de nitrogênio; 4-bromometil-1-cloro-2-metil-benzeno (1,46 g) e K2CO3 (1,22 g) foram adicionados em sequência e a mistura total agitada durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida, o resíduo foi tomado em EtOAc (50 ml), lavado com água (1 x 30 ml), as camadas separadas, o aquoso extraído com EtOAc (1x 50 mL) e uma mistura de 3:1 DCM:MeOH (50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na2SO4, filtradas e evaporadas à secura. O resíduo foi tomado em DCM e carregado em um cartucho 10g-SCX eluindo com DCM (50 ml), MeOH (50 ml), então amônia (50 ml de uma solução de MeOH a 0,5 M). E-

vaporação sob pressão reduzida do MeOH e frações de amônia metanólicas proporcionaram o produto (895 mg) sob vácuo, como uma mistura dos éteres de metila e benzila (4,5:1 por LC-MS).

A mistura dos ésteres (895 mg) foi suspensa em THF (10 ml) e MeOH (2 ml) foi então adicionado; a solução foi gelada, LiOH*H2O (155 mg) e água (10 ml) foram adicionados sequencialmente. A reação foi deixada aquecer à temperatura ambiente, e a solução resultante agitada por 70 min. A mistura de reação foi diluída com éter de dietila (10 ml), as fases separadas; o aquoso foi então acidificado para pH 4 através da adição em gotas de HCl a 6N e liofilizado durante a noite para proporcionar o sal de cloridrato de ácido carboxílico. O resíduo foi suspenso em uma mistura de 4:1 DCM:iPrOH, agitado à temperatura ambiente por 10 min, então filtrado em algodão, o solvente evaporado à secura sob pressão reduzida para proporcionar o produto (844 mg).

HPLC (Tr) = 2,12 min (método H)

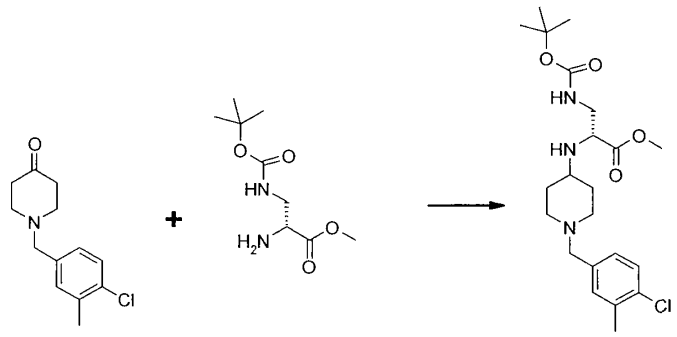
Os **blocos de construção** seguintes foram sintetizados em analogia ao ácido **A5**:



A6

Síntese do bloco de construção A7

Etapa 1:

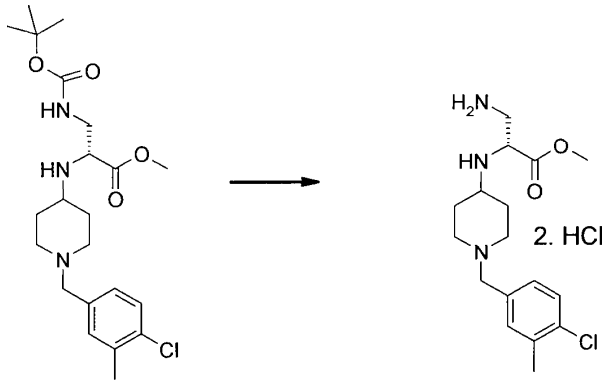


I1 **I9**

Em uma suspensão agitada de cloridrato de metil éster de ácido (R)-2-amino-3-terc-butoxicarbonilamino-propiônico (5,0 g) e 1-(4-cloro-3-metil-benzil)-piperidin-4-ona (5,13 g) em DCM (200 ml), foi adicionado ácido acético (2,81 ml). Após 70 min, triacetoxiboroidreto de sódio (14,56 g) foi adicionado em uma porção, e a suspensão resultante agitada por 48 h. A mistura de reação foi então diluída com uma solução aquosa saturada de NaHCO3 (1 x 150 ml), as duas camadas separadas, o aquoso extraído com DCM (1 x 200 ml), as camadas orgânicas combinadas secadas sobre Na2SO4 e evaporadas à secura para proporcionar o produto. O bruto foi purificado por cromatografia rápida (Biotage® SP1; cartucho de sílica-gel a 65M; eluição de gradiente: DCM/MeOH/NH3 de 98/2/0,2 to 80/20/2 em 12 volumes de coluna) proporcionando **I9** (7,0 g).

HPLC (Tr) = 10,03 min (método O)

Etapa 2:

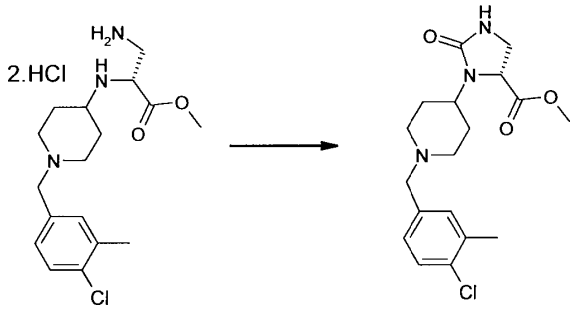


I9 **I10**

Em uma solução agitada do Intermediário **I9** (7,00 g em dioxano (50 ml), à temperatura ambiente, foi adicionado HCl (39,78 ml de uma solução a 4N em 1,4-dioxano) em gotas. MeOH (20 ml) foi então adicionado, e a mistura de reação agitada durante a noite. Os solventes e os voláteis foram removidos sob pressão reduzida, e o resíduo foi triturado com éter de dietila proporcionando o produto **I10** (6,1 g).

HPLC (Tr) = 1,89 min (método H)

Etapa 3:

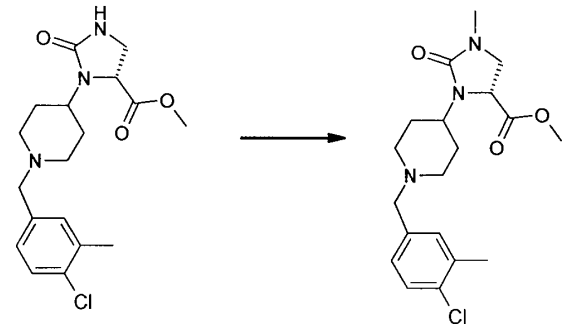


I10 **I11**

Intermediário **I10** (6,1 g) foi suspenso em THF (300 ml), então trietilamina (12,41 ml), e 1,1' carbonildiimidazol (5,99 g) foram adicionados sequencialmente, e a reação submetida a refluxo sob a atmosfera de nitrogênio por 100 min. A mistura de reação foi deixada resfriar, filtrada e o filtrado evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida (Biotage® SP1; cartucho de sílica-gel a 65M; eluição de gradiente: DCM/MeOH/NH3 de 98/2/0,2 a 80/20/2 em 12 volumes de coluna), proporcionando um sólido que foi triturado com éter de dietila, para dar **I11** (1,85 g)

HPLC (Tr) = 8,37 min (método O)

Etapa 4:



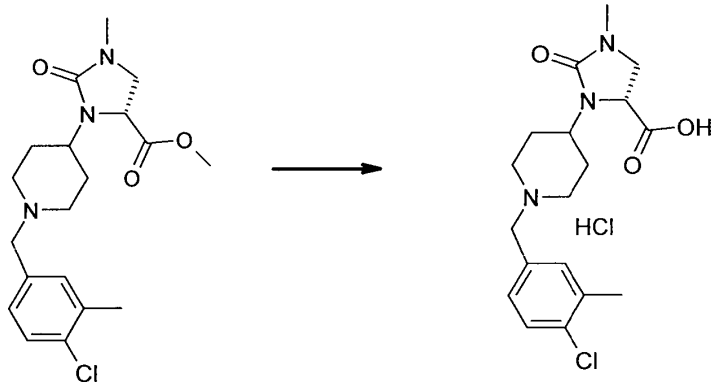
I11 **I12**

Uma solução agitada de t-butóxido de potássio em THF (7,38 ml, 1M) a -50°C sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionada em gotas a uma solução do intermediário **I11** (1,80 g) em THF seco (45 ml). Após 1h, uma solução de iodometano (0,46 ml) em THF seco (5ml) foi adicionada em gotas à suspensão resultante, e a temperatura foi deixada aquecer a 0°C durante 1 h. Após este tempo, iodometano em excesso foi removido sob pressão redu-

zida à temperatura ambiente, a reação foi extinta com NH4Cl(aq) saturado (10 ml), os sais foram filtrados e o filtrado diluído com EtOAc (30 mL) e salmoura (15 ml), as camadas separadas, o orgânico mais uma vez lavado com salmoura (15 ml), secado sobre Na2SO4 e evaporado à secura para proporcionar um óleo incolor, que foi purificado por cromatografia de coluna rápida (Biotage® SP1; cartucho de sílica-gel a 65M; eluição de gradiente: DCM/MeOH de 98/2 para 80/20 em 15 de volumes de coluna), proporcionando o produto **I12** (600 mg).

HPLC (Tr) = 8,92 min (método O)

Etapa 5:

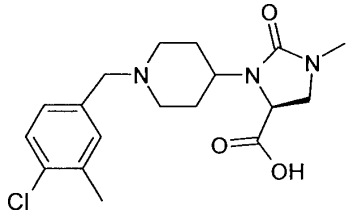


I12 **A7**

Intermediário **I12** (0,9 g) foi dissolvido em HCl a 4N (30 ml) e submetido a refluxo por 1 h. O solvente foi evaporado para proporcionar um resíduo oleoso que foi tomado em acetona e evaporado à secura para proporcionar um sólido branco, que foi triturado com éter de isopropila para proporcionar o **bloco de construção A7** (0,79 g,).

HPLC (Tr) = 5,48 min (método O)

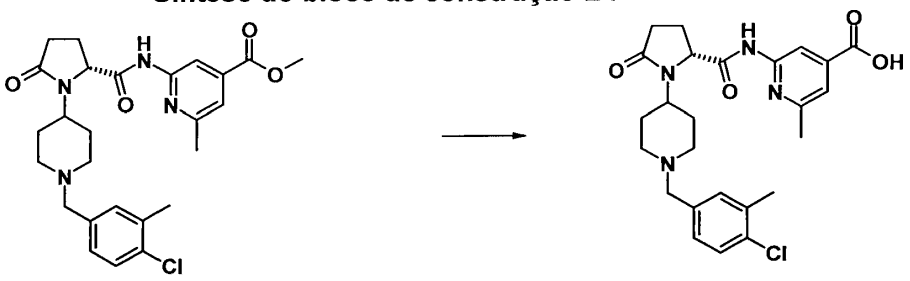
Bloco de construção A8 foi sintetizado em analogia a **A7**:



A8

S.2,2, Síntese dos blocos de construção com fórmula B

Síntese do bloco de construção B1



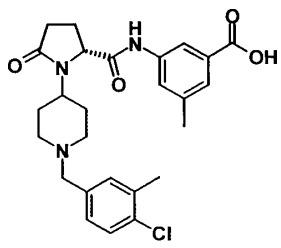
Exemplo 87 **B1**

Em uma solução agitada do Exemplo **87** (350 mg) em dioxano (10 ml) a 25°C foram adicionados LiOH(aq) (0,7 ml, 2,5 M) e água (2 ml). Após 3h, solução de HCl(aq) a 4N foi adicionada para ajustar o pH para 1-2, A solução foi concentrada em vácuo, e água e acetonitrila adicionadas e a mistura liofilizada dando o **bloco de construção B1,** HPLC: 1,25 min (método D).

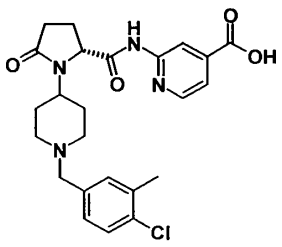
Isso foi usado sem purificação adicional na próxima etapa.

Síntese do blocos de construção B2 - B15

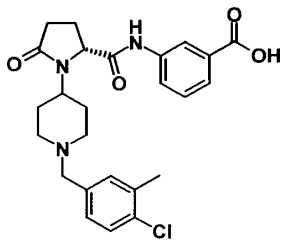
Os **blocos de construção B2-B15** foram sintetizados em analogia ao **bloco de construção B1** a partir dos Exemplos **88 - 92** (**B2-B6**), **110 (B7), 113 (B8), 111 (B9), 112 (B10), 109 (B11), 216 (B12), 215 (B13), 195 (B14), 194 (B15)**



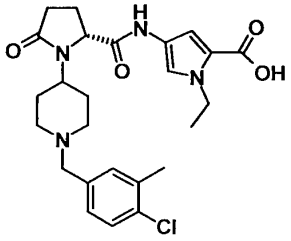
B2



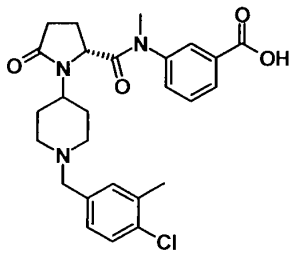
B3



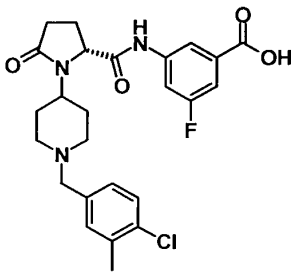
B4



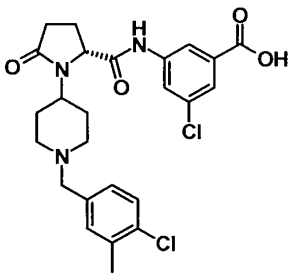
B5



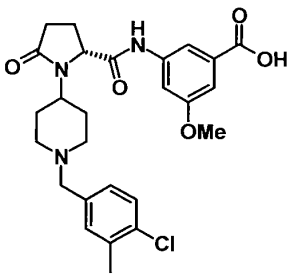
B6



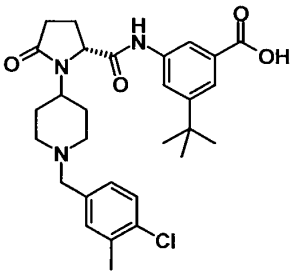
B7



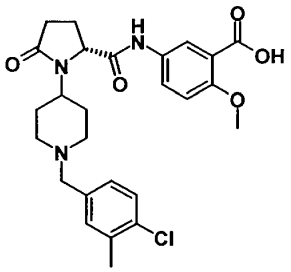
B8



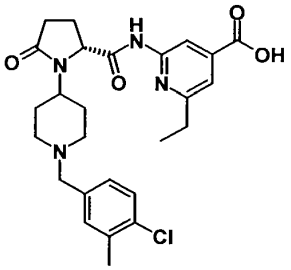
B9



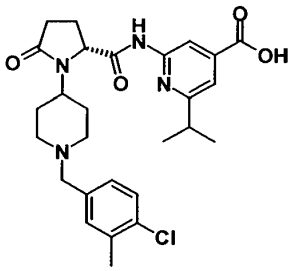
B10



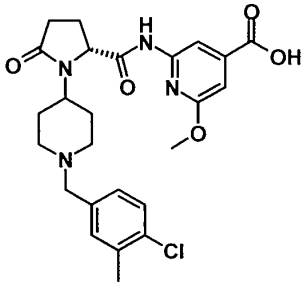
B11



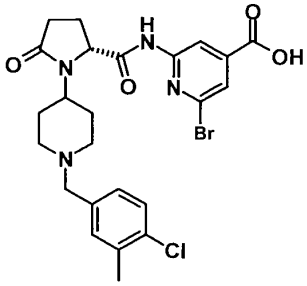
B12



B13

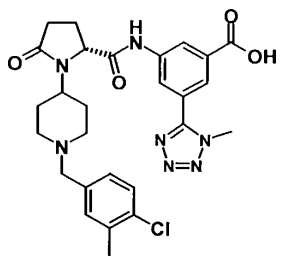


B14



B15

Síntese do bloco de construção B16



B16

Etapa 1:

3-Bromo-N-metil-5-nitro-benzamida

Em uma solução de ácido 3-bromo-5-nitro-benzoico (2,1 g) em DCM (50 ml) foi adicionado oxalilcloreto (1,5 ml). 1 gota de DMF foi adicionada e a reação agitada à temperatura ambiente por 2h. A reação foi concentrada em vácuo. Ela foi dissolvida em THF e adicionada em gotas a uma solução de metilamina pré-resfriada a 2M em THF (22 ml) a 0°C. Ela foi deixada aquecer à temperatura ambiente e ainda agitada durante a noite. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado concentrado em vácuo. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com água. A camada orgânica foi separada, secada e concentrada em vácuo para deixar o produto (2,1 g). Rt 1,37min (método D).

Etapa 2:

5-(3-Bromo-5-nitro-fenil)-1-metil-1H-tetrazol

Em uma solução de 3-bromo-N-metil-5-nitro-benzamida (0,6 g) em DCM (15 ml) a -15°C foi adicionado anidrido tríflico (0,6 ml) e a reação agitada por 30 min. Azida de sódio (226 mg) foi adicionada e a reação deixada aquecer à temperatura ambiente e ainda agitada durante a noite. NaHCO3(aq) foi adicionado para neutralizar a reação e a mistura extraída em EtOAc. A camada orgânica foi separada, secada e concentrada em vácuo e o resíduo purificado por cromatografia rápida (9:1 a 2:8 ciclo-hexano:EtOAc) para dar o composto do título (290 mg). Rf = 0,51 (3:2 ciclo-hexano:EtOAc).

Etapa 3:

3-Bromo-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenilamina

Uma solução de 5-(3-Bromo-5-nitro-fenil)-1-metil-1H-tetrazol (2,1 g) em EtOAc (100 ml) foi hidrogenada em um aparelho H-cube® a 20°C, pressão ambiente com uma vazão de 1 ml/min usando um cartucho Raney-Ni. Após término da reação, a mistura foi concentrada em vácuo e triturada com MeOH. O sólido foi filtrado e ainda triturado e secado com ar para dar o composto do título (290 mg). Rt 1,25 min (método D).

Etapa 4:

[3-Bromo-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida de ácido 1-[1-(4-cloro-3-metil-benzil)-piperidin-4-il]-5-oxo-pirrolidina-2-carboxílico

Em uma solução de ácido 1-[1-(4-Cloro-3-metil-benzil)-piperidin-4-il]-5-oxo-pirrolidina-2-carboxílico como sal de DIPEA (2,6 g) em, DMF (100 ml) foram adicionados DIPEA (2,1 g), e HATU (4 g). 3-Bromo-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenilamina (1,4 g) foi adicionada e a reação agitada durante a noite à temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado dividido entre água e EtOAc. A camada orgânica foi separada, secada e concentrada em vácuo e o resíduo purificado por cromatografia rápida (DCM:MeOH 100:0 para 95:5 gradiente) para dar o composto do título (400 mg). Rf = 0,19 (95:5 DCM:MeOH).

Etapa 5:

Metil éster de ácido 3-({1-[1-(4-cloro-3-metil-benzil)-piperidin-4-il]-5-oxo-pirrolidina-2-carbonil}-amino)-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-benzoico

Em uma solução de [3-bromo-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida de ácido 1-[1-(4-Cloro-3-metil-benzil)-piperidin-4-il]-5-oxo-pirrolidina-2-carboxílico (400 mg) em MeOH (20 ml) foram adicionados trietilamina (140 µl), DMF (5 ml), e cloreto de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferrocen]paládio(II) (50 mg) e a reação agitada por 2 d a 80°C sob uma atmosfera de CO a 3bar. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado concentrado em vácuo. O resíduo foi dividido entre água e EtOAc e a camada orgânica foi então separada, secada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápi-

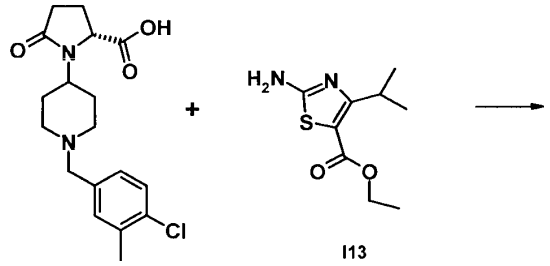
da (DCM:MeOH 100:0 para 95:5 gradiente) para dar o composto do título (400 mg). Rf = 0,37 (95:5 DCM:MeOH).

Etapa 6:

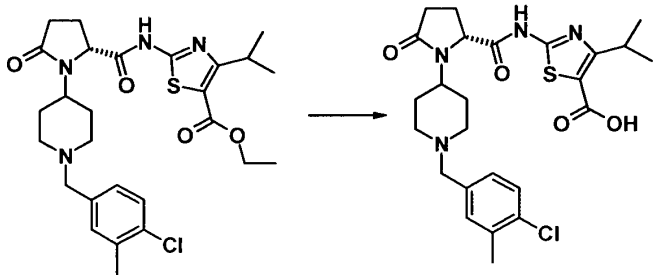
Ácido 3-({1-[1-(4-cloro-3-metil-benzil)-piperidin-4-il]-5-oxo-pirrolidina-2-carbonil}-amino)-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-benzoico

Em uma solução de metil éster de ácido 3-({1-[1-(4-Cloro-3-metil-benzil)-piperidin-4-il]-5-oxo-pirrolidina-2-carbonil}-amino)-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-benzoico (270 mg) em MeOH (10 ml) à temperatura ambiente foi adicionada NaOH(aq) a 4M (10 ml) e a reação agitada durante a noite. As camadas orgânicas e aquosas foram separadas e a camada orgânica concentrada em vácuo. O resíduo foi triturado em tolueno e éter de dietila sucessivamente deixando o composto do título (220 mg). Tr = 0,96min (método E).

Síntese do bloco de construção B17



I13



B17

Etapa 1:

Em uma agitada solução de ácido 1-[1-(4-Cloro-3-metil-benzil)-piperidin-4-il]-5-oxo-pirrolidina-2-carboxílico (500 mg) em DMF (5 ml) à temperatura ambiente foi adicionada DIPEA (1,1 ml) seguido por HATU (1,1 g). Após 45min, intermediário I13 (0,34 g) foi adicionado e a reação agitada du-

rante a noite à temperatura ambiente. Solução saturada de salmoura foi adicionada seguido por EtOAc. A camada orgânica foi separada, secada e concentrada em vácuo e o resíduo purificado por HPLC para dar o produto (557 mg). (Tr 1,50 min, método D)

Etapa 2:

Em uma solução agitada do produto da etapa 1 (557 mg) em dioxano (5 ml) foi adicionado hidróxido de lítio (195 mg) dissolvido em uma quantidade suficiente de água. Após agitação durante a noite, a reação foi acidificada com HCl(aq) (4M), então concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC para proporcionar o bloco de construção B17 (155mg).

(Tr 1,34 min, método D).

Síntese de I13 para o bloco de construção B17:



I 13

Etapa 1:

2-Bromo-4-metil-3-oxopentanoato de etila

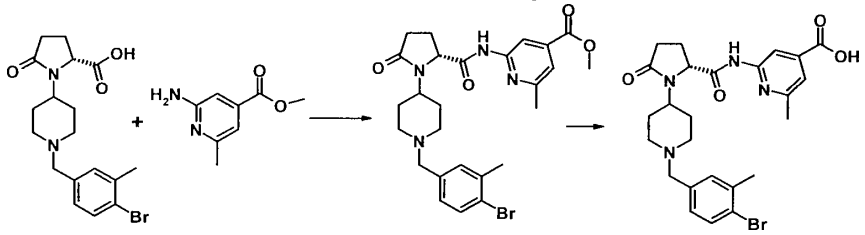
Em uma suspensão de acetato de sódio (1,9 g) em ácido acético glacial (15 ml) foi adicionado etil éster de ácido 4-metil-3-oxo-pentanoico (2 g) e a mistura de reação resfriada a 10°C. Bromo (0,7 ml) foi então adicionado em gotas. A solução resultante foi deixada aquecer à temperatura ambiente e agitada por 1 h. A reação foi finalizada (por TLC) e foi concentrada em vácuo proporcionando 3,8 g do porduto de etila bruto o qual foi usado diretamente na próxima etapa sintética.

Etapa 2:

2-Amino-4-isopropiltiazol-5-carboxilato de etila (I13)

A solução de tioureia (1,1 g) em etanol (10 mL) foi trazida para refluxo. 2-bromo-4-metil-3-oxopentanoato de etila (3,0 g) foi então adicionado e a mistura de reação submetida a refluxo por mais 1h. A reação foi finalizada (por TLC) e foi concentrada em vácuo. Cromatografia rápida (100% DCM → 90:10 DCM:MeOH) proporcionou o produto (1,1 g).

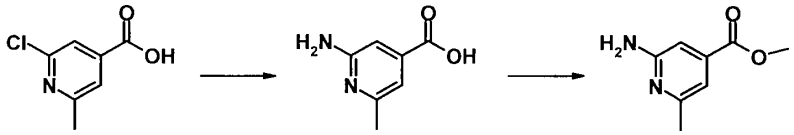
Síntese do bloco de construção B18



I14 **I16** **B18**

Intermediário **I14** foi sintetizado de acordo com o procedimento D com saponificação subsequente.

Síntese do intermediário **I16**:



I15 **I16**

Etapa1:

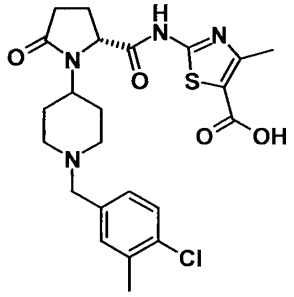
Ácido 2-cloro-6-metilnicotínico (9 g), de amônia aquosa (44 ml), de Cu(II)SO4 (0,9 g) e de sulfeto de sódio (0,32 g) foi adicionado a um autoclave e aquecido a 155°C durante a noite. O produto bruto foi suspenso em água para render o produto I15 (3,6 g). O filtrado foi concentrado e novamente suspenso em água para render mais 1,9 g do produto **I15.** HPLC: Tr = 0,37 min (método D)

Etapa 2:

Para 50 ml de MeOH foi adicionado em gotas acetilcloreto (3 ml) à temperatura ambiente. Após 15 min, intermediário **I15** (2,3 g) foi adicionado e a mistura foi agitada durante a noite a 50°C. Após concentração da solução, o resíduo resultante foi suspenso em acetona e então filtrado and secado a 50°C em vácuo, para render o produto **I16** (4,1g).

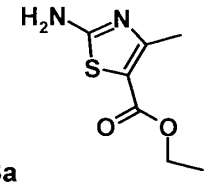
HPLC: Tr = 0,91 min (método D)

Síntese do bloco de construção B19



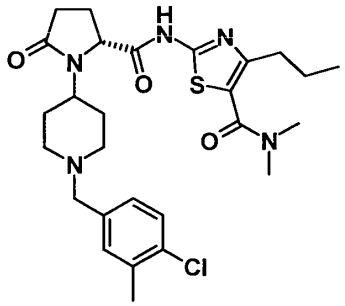
B19

B19 foi sintetizado em analogia ao **B17.** Síntese do **I13a** para **bloco de construção B19 foi análogo ao daquele para I13.**



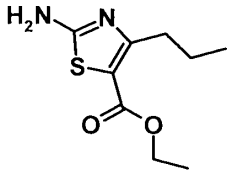
I13a

Síntese do bloco de construção B20



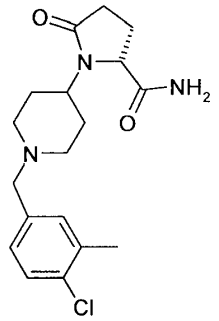
B20

B20 foi sintetizado em analogia ao **B17,** Síntese do **I13b** para **bloco de construção B20 foi análogo ao daquele para I13.**



I13b

S.2,3, Síntese dos blocos de construção com fórmula C Síntese do bloco de construção C1



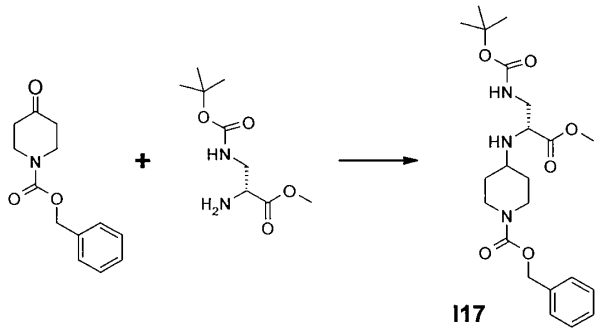
Bloco de construção A1, como seu sal de N,N-diisopropiletilamina (500 mg), foi suspenso em DMF seca (7 ml) sob atmosfera inerte e TBTU (836 mg) foi adicionado, seguido por N,N-diisopropiletilamina (0,53 ml). Após agitação por 1h à temperatura ambiente, hexametildissilazano (0,44 ml) foi adicionado e a mistura foi agitada por 6h. Porções adicionais de TBTU (334 mg) e hexametildissilazano (0,22 ml) foram adicionados e a reação foi agitada por mais 18h. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo dividido entre solução aquosa saturada de NaHCO3 e EtOAc. As camadas foram separadas e a fase aquosa extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados sob Na2SO4, filtrados, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O bruto foi purificado por cromatografia rápida (20g de cartucho de sílica-gel Isolute®; eluente: DCM/MeOH/NH4OH 95/5/0,5) proporcionando o composto do título. (295 mg).

UPLC (Tr) = 1,24 min (método M)

S.2,4, Síntese do blocos de construção com fórmula D

Síntese do bloco de construção D1

Etapa 1:

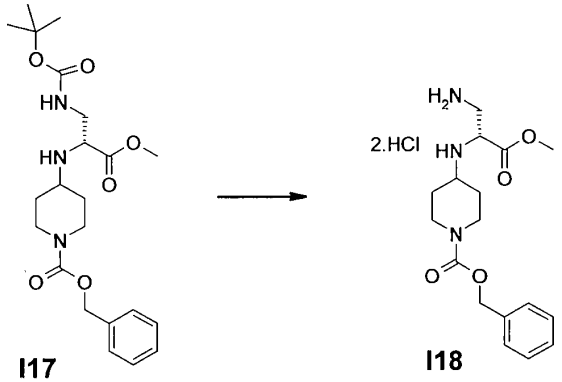


I17

Intermediário **I17** foi preparado começando de cloridrato de metil éster de ácido (R)-2-amino-3-terc-butoxicarbonilamino-propiônico (10,00 g) e fenil éster de ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico (12,07 g), seguindo os procedimentos descritos para a Síntese do **I9.** Produto obtido 19,50 g (70% de conteúdo).

HPLC (Tr) = 3,20 min (método Q)

Etapa 2:

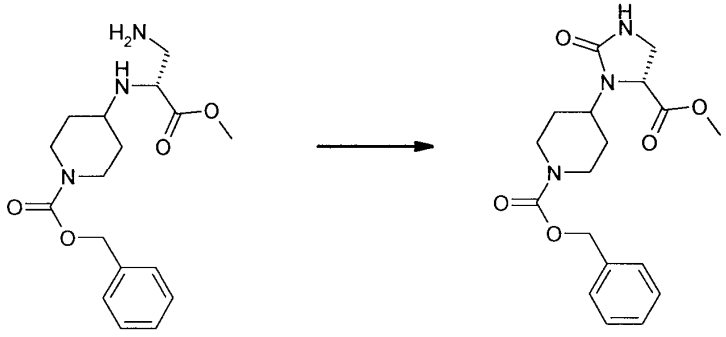


I17 **I18**

Intermediário **I18** foi preparado começando de **I17** (19,5 g, 70% de conteúdo) e seguindo os procedimentos descritos para a Síntese do **I10.** Produto obtido 12,50 g (75% de conteúdo).

HPLC (Tr) = 1,96 min (método H)

Etapa 3:

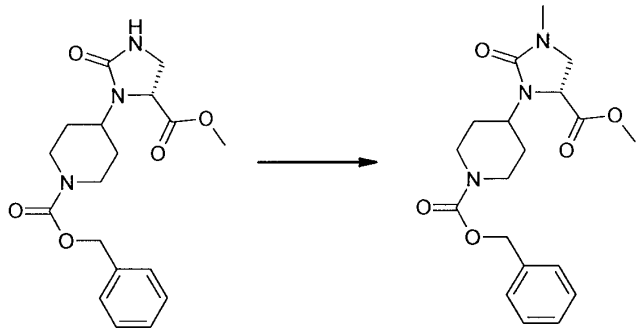


I18 **I19**

Intermediário **I19** foi preparado começando de **I18** 12,50 g (75% de conteúdo) e seguindo os procedimentos descritos para a Síntese do **I11.** Produto obtido =2,90 g.

HPLC (Tr) = 2,79 min (método H)

Etapa 4:

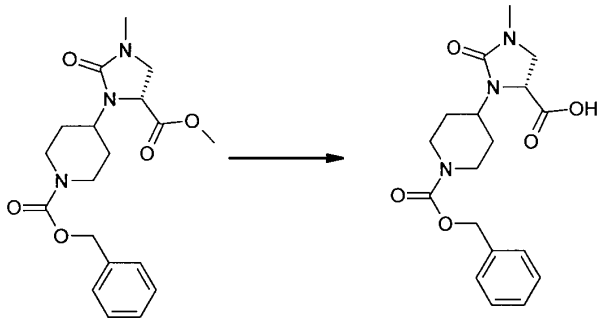


I19 **I20**

Intermediário **I20** foi preparado começando de **I19** (2,70 g) e seguindo os procedimentos descritos para a Síntese do **I12.** Produto obtido= 2,45 g (85% de conteúdo) usado na próxima etapa sem qualquer purificação adicional.

HPLC (Tr) = 3,00 min (método H)

Etapa 5:

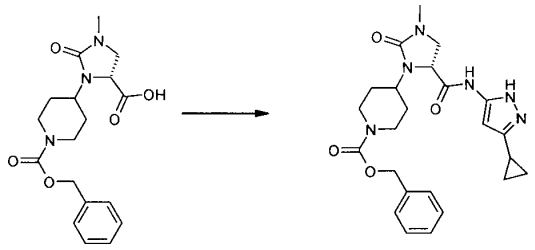


I20 **I21**

Para uma solução gelada do intermediário **I20** (2,40 g, 85% de conteúdo) em THF (60 ml) e água (10 ml) foi adicionado monoidrato de hidróxido de lítio (0,68 g, 16,30 mmoles). A temperatura foi deixada aquecer a 25°C e a solução resultante agitada até o totla desaparecimento do material de partida (3 h). O solvente orgânico foi evaporado sob pressão reduzida, o resíduo aquoso diluído com água (10 ml), acidificado a pH 2,5 com HCl a 4N. EtOAc (50 ml) foi adicionado, as fases separadas, a camada orgânica lavada com salmoura (20 ml), secada sobre Na2SO4 e evaporada à secura.

O resíduo foi triturado com uma mistura de 1/1 n-hexano/Et2O, o sólido secado a 40°C sob vácuo para proporcionar I21 (1,90 g). HPLC (Tr) = 2,65 min (método H)

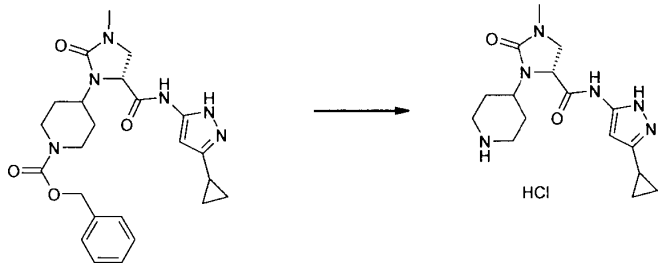
Etapa 6:



I21 I22

Intermediário **I21** (1,80 g) foi dissolvido em DMF seca (15 ml), e a solução resultante agitada em uma atmosfera de nitrogênio. HATU (2,46 g) e DIPEA (3,22 ml) foram adicionados sequencialmente e o total agitado à temperatura ambiente por 30 min. 3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-amina (1,02 g) foi então adicionada em uma porção, e a mistura de reação aquecida a 40°C durante a noite. HATU extra (2,27 g) e 3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-amina (0,68 g) foram então adicionados, e o aquecimento mantido por 8h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, o resíduo resultante diluído com água (40 ml) e EtOAc (50 ml). As camadas foram separadas e a fase orgânica lavada com HCl a 1M (3 x 20 ml), 10% de Na2CO3 aquoso (2 x 20 ml), água (1 x 20 ml) e salmoura (1 x 25 ml), secada sobre Na2SO4 e evaporada à secura, proporcionando um sólido. O resíduo foi triturado com éter de diisopropila, proporcionando o produto I22 (1,70 g). HPLC (Tr) = 2,85 min (método H)

Etapa 7:

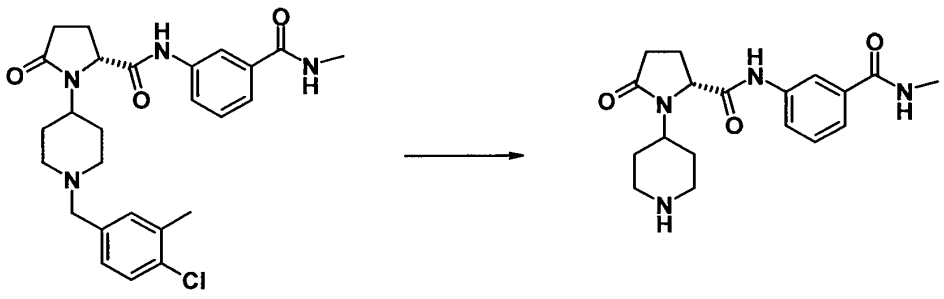


I22 D1

Uma suspensão de 10% de Pd/C (211 mg) em 80% de etanol aquoso (5 ml) foi adicionada a uma solução agitada do intermediário **I22** (1,7 g, 90% de conteúdo) em EtOH (30 ml). O total foi então agitado sob uma pressão positiva de hidrogênio. Após 4h, catalisador extra (100 mg) foi adicionado, e as condições mantidas durante a noite. A mistura de reação foi então filtrada sobre Celite®, a torta cuidadosamente lavada com EtOH (3 x 10 ml) e o filtrado evaporado à secura sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em uma mistura de 8/2 EtOAc/MeOH (30 ml) e tratado com HCl (6 ml de uma solução a 4N em 1,4 dioxano) para formar o sal de cloridrato correspondente. O solvente foi evaporado à secura e o resíduo triturado com MTBE, o sólido filtrado e secado a 40°C sob vácuo para proporcionar o **bloco de construção D1** (1,20 g).

HPLC (Tr) = 1,60 min (método H)

Síntese do bloco de construção D2

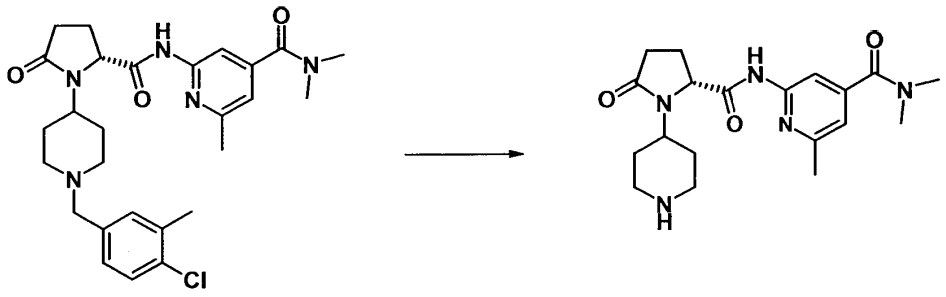


Exemplo 35 **D2**

Exemplo **35** (1,0 g) foi dissolvido em MeOH (20 ml), e Pd/C foi adicionado e a mistura foi hidrogenada a 50°C e *(50 psi) por 12h. Após esse período, mais Pd/C foi adicionado e a mistura foi novamente hidrogenada a 50°C e 50 psi por 7h. A solução foi então filtrada e concentrada em vácuo para dar 0,62 g do **bloco de construção D2** o qual foi usado sem purificação adicional.

HPLC: 0,98 min (método D)

Síntese do bloco de construção D3



Exemplo 135 **D3**

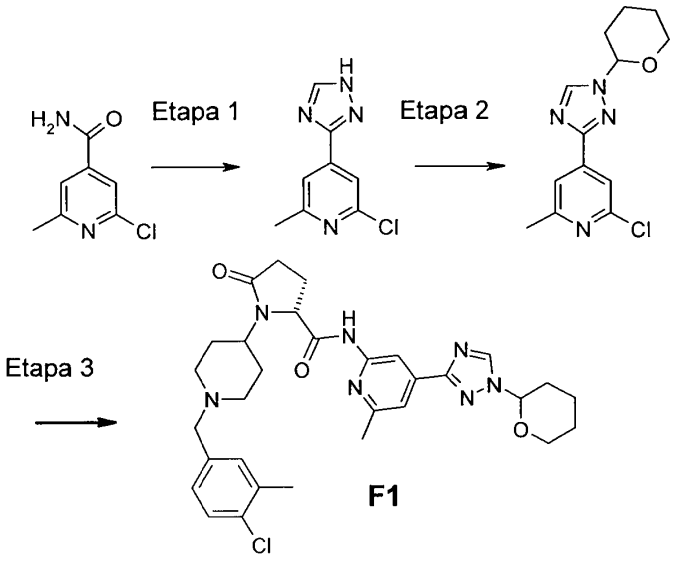
Bloco de construção D3 foi preparado em analogia ao bloco de construção D2 começando no Exemplo 135.

S.2,5 Síntese do intermediário I12,2 (Bloco de construção para procedimento E)

Veja Síntese do **bloco de construção A6**, etapa 4.

S.2,6, Síntese dos blocos de construção com fórmula F

Síntese do bloco de construção F1



F1

Etapa1:

2-Cloro-6-metil-isonicotinamida (1,23 g) e N,N-dimetilformamida dimetil acetal (1,05 ml) foram dissolvidos em DMF seca (4 ml) sob atmosfera inerte e a solução resultante foi aquecida a 90°C e agitada por 1h. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e uma solução de acetato de hidrazina (3,32 g) em ácido acético (8 ml) foi adicionada em gotas. A mistura

foi aquecida a 90°C e agitada por 1h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo dividido entre solução aquosa saturada de NaHCO3 e EtOAc. A fase orgânica foi separada, lavada com salmoura, secada sob Na2SO4, filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O bruto foi purificado por cromatografia de coluna rápida (10 g de cartucho de sílica-gel Isolute®; eluição de gradiente: hexano/EtOAc de 1/1 para 3/7) proporcionando 2-Cloro-6-metil-4-(1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina (0,92 g). GC (Tr) = 13,21 min (método = 3A)

Etapa 2:

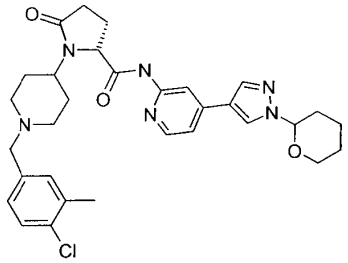
2-Cloro-6-metil-4-(1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina (120 mg) e 3,4-di-hidro-2H-piran (84 µL) foram suspensos em DCM seco (3,5 mL) sob atmosfera inerte e p-toluenossulfonato de piridínio (15,5 mg) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 18h. A solução foi diluída com DCM, lavada com água e salmoura, secada sob Na2SO4, filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O bruto foi purificado por cromatografia de coluna rápida (10 g de cartucho de sílica-gel Isolute®; eluente: hexano/EtOAc 3/7) proporcionando o produto (155 mg). UPLC (Tr) = 1,51 min (método M)

Etapa 3:

2-Cloro-6-metil-4-[1-(tetra-hidro-piran-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piridina (33,0 mg, 0,12 mmol) e bloco de construção **C1** foram dissolvidos em dioxano seco (1,2 mL) sob atmosfera inerte e acetato de paládio(II) (2,12 mg), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (10,9 mg) e carbonato de césio (81,0 mg) foram subsequentemente adicionados. A mistura foi aquecida a 100°C e agitada por 18h. Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com DCM, lavada com água e salmoura, secada sob Na2SO4, filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O bruto foi purificado por cromatografia de coluna rápida (10 g de cartucho de sílica-gel Isolute®; eluição de gradiente: DCM/MeOH de 97/3 para 95/5) proporcionando o **bloco de construção F1** (70 mg). UPLC (Tr) = 1,75 min (método M)

Sínteses dos blocos de construção F2 e F3

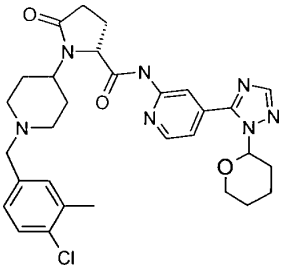
Blocos de construção F2 e **F3** foram preparados em analogia ao **bloco de construção F1**



F2

UPLC (Tr) = 1,69 min

método M



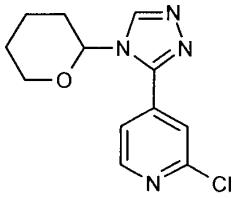
F3

UPLC (Tr) = 3,10 min

método M

As cloropiridinas foram preparadas como segue:

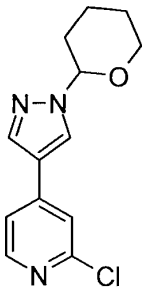
2-Cloro-4-[4-(tetra-hidro-piran-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piridina



2-Cloro-4-[4-(tetra-hidro-piran-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piridina foi preparada em analogia à 2-Cloro-6-metil-4-[1-(tetra-hidro-piran-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piridina.

UPLC (Tr) = 1,68 min (método M)

2-Cloro-4-[1-(tetra-hidro-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]-piridina



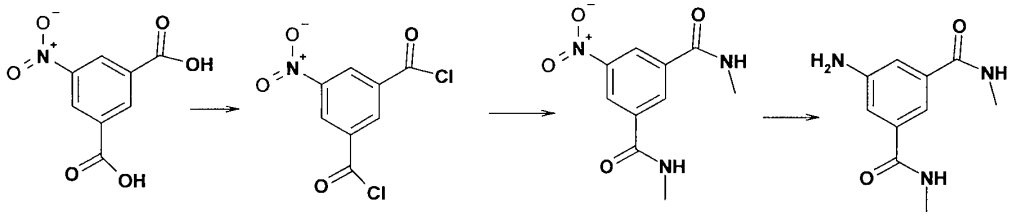
4-Bromo-1-(tetra-hidro-piran-2-il)-1H-pirazol (0, 73 g) e ácido 2-cloropiridina-4-borônico (0, 20 g) foram dissolvidos em DMF seca (2 mL) sob atmosfera inerte e 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloro paládio(II) (102 mg)

foi adicionado seguido por carbonato de césio (0,84 g). A mistura foi aquecida a 80°C e agitada por 2h. Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com DCM e os sais inorgânicos filtrados. O filtrado foi lavado com água e salmoura, secado sob Na2SO4, filtrado e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O bruto foi purificado por cromatografia rápida (20 g de cartucho de sílica-gel Isolute®; eluição de gradiente: hexano/EtOAc de 10/0 para 8,5/1,5) proporcionando o composto do título (144 mg). UPLC (Tr) = 1,39 min (método M)

S.3 Síntese dos parceiros de reação para procedimentos A – F

S.3.1. Síntese das aminas primária e secundária para procedimentos A e B

Síntese do (I25) para Exemplo 7



I23 **I24** **I25**

Etapa 1:

Em uma mistura agitada de ácido 5-nitroisoftálico (20,0 g) em DCM foi adicionado cloreto de oxalila (36 ml, 2M em DCM), seguido por DMF (0,5 ml). A mistura foi agitada por 2h à temperatura ambiente, antes dos voláteis terem sido removidos em vácuo. O resíduo foi suspenso em tolueno seco e concentrado novamente para render o bruto **I23** (10 g), o qual foi usado sem purificação adicional na próxima etapa.

Etapa 2:

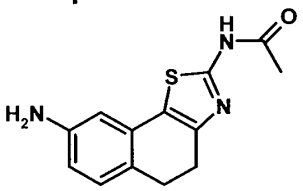
I23 (10 g) foi dissolvido em THF (20 ml) e adicionado em gotas em uma solução de metilamina (40 ml, 2M em THF) em THF (80 ml) sob agitação a -20°C. Após 20 min, a mistura foi filtrada, e o filtrado concentrado em vácuo. O resíduo foi triturado com éter de dietila para formar um sólido que foi filtrado e secado para render o intermediário **I24** (3,53 g)

Etapa 3:

Uma solução do intermediário **I24** (0,52 g) em MeOH (30 ml) foi tratado com hidrogênio (50 psi) na presença de Raney-Nickel (90 mg) à temperatura ambiente por 14h. A mistura foi então filtrada e concentrada em vácuo para proporcionar I25, O composto foi usado sem purificação adicional na próxima etapa.

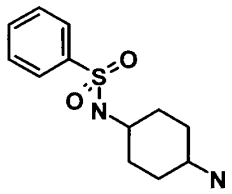
HPLC (Tr) = 0,33 min (método D)

Síntese do N-(8-amino-4,5-di-hidronafto[2,1-d]tiazol-2-il)acetamida para Exemplo 10



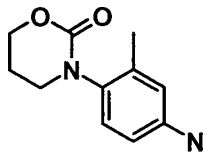
Esse intermediário foi sintetizado de acordo com o WO2006040279.

Síntese do N-(4-Amino-ciclo-hexil)-benzenossulfonamida para o Exemplo 29



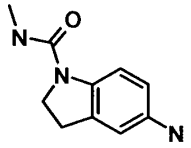
Esse intermediário foi sintetizado análogo ao WO2001096295.

Síntese da 3-(4-Amino-2-metil-fenil)-[1,3]oxazinan-2-ona para Exemplo 30



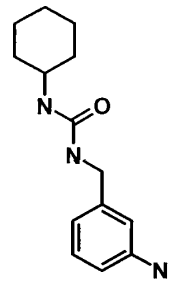
Esse intermediário foi sintetizado análogo ao WO2005111029.

Síntese da metilamida do ácido 5-amino-2,3-di-hidro-indol-1-carboxílico para Exemplo 37



Esse intermediário foi sintetizado análogo ao WO2008113760.

Síntese da 1-(3-Amino-benzil)-3-ciclo-hexil-ureia para o Exemplo 39



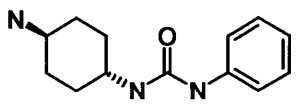
Etapa 1: 1-Ciclo-hexil-3-(3-nitro-benzil)-urea

3-Nitro-benzil-amina (5 g) foi suspensa em THF (130 ml) e isocianato de ciclo-hexila (7 ml) foi adicionada em gotas a 25°C. Após aitação por 2h, o precipitado resultante foi filtrado, lavado com éter de dietila e tratado com 5% de NH4OH aquoso. Após filtração e secagem, o composto do título foi isolado (4,5 g, FP 168-169°C)

Etapa 2: 1-(3-Amino-benzil)-3-ciclo-hexil-ureia

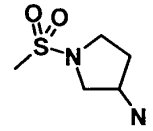
1-Ciclo-hexil-3-(3-nitro-benzil)-ureia (4 g) foi suspensa em etanol (70 ml) e Raney nickel (2 g) foi adicionado. Sob agitação, solução aquosa de hidrazina (2,5 ml, 80%) foi adicionada. DMF foi adicionada (50ml) e a mistura de reação foi agitada por mais 2h e filtrada. A solução foi evaporada i.v. proporcionando o composto do título (3 g, Rf = 0,43 DCM/etanol 19:1).

Síntese da trans-1-(4-Amino-ciclo-hexil)-3-fenil-ureia para Exemplo 44



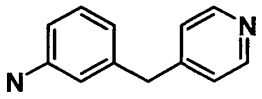
Esse intermediário foi sintetizado análogo ao WO2005095339.

Síntese da 1-Metanosulfonil-pirrolidin-3-ilamina para Exemplo 53



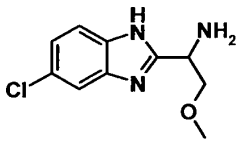
Esse intermediário foi sintetizado análogo ao WO2006118256.

Síntese da 3-Piridin-4-ilmetil-fenilamina para Exemplo 66



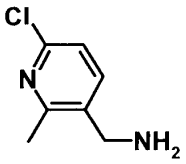
Esse intermediário foi sintetizado análogo ao WO2004009546.

Síntese do 1-(5-Cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2-metóxi-etilamina para Exemplo 67



Esse intermediário foi sintetizado análogo ao WO2004056784,

Síntese do C-(6-Cloro-2-metil-piridin-3-il)-metilamina para Exemplo 70



Etapa 1:

2-Metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridina-3-carbonitrila

Uma solução de (E)-3-amino-but-2-enonitrila (100 g) e metil éster de ácido propiônico em DMF (200 ml) foi agitada a 25°C por 2h e submetida a refluxo por mais 1h. Dowtherm (100 ml) foi adicionada e a temperatura foi elevada para 230°C. DMF e MeOH foram destilados. A mistura de reação foi resfriada, EtOAc (200 ml) foi adicionado e os cristais resultantes foram filtrados e lavados com EtOAc e éter proporcionando o composto do título (44,8 g, FP>250°C).

Etapa 2:

6-Cloro-2-metil-nicotinonitrila

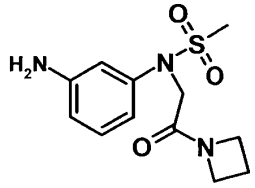
Uma mistura de 2-Metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridina-3-carbonitrila (44 g) e POCl3 (250 ml) foi submetida a refluxo por 3h. A mistura de reação foi secada em vácuo e gelo seguido por amônia aquosa concentrada (300 ml) foi adicionada. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, secada e concentrada em vácuo proporcionando o composto do título (23,5 g, BP(18mbar) 119-120°C).

Etapa 3:

C-(6-Cloro-2-metil-piridin-3-il)-metilamina

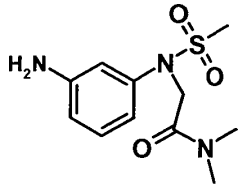
Em uma solução de 6-Cloro-2-metil-nicotinonitrila (6 g) em THF (120 ml) a 25°C foi adicionada NaBH4 (3 g) seguido pela adição em gotas de eterato de BF3 (6 ml). A mistura de reação foi agitada por 3h. MeOH (100 ml) e HCl a 2N (100 ml) foram adicionados e submetidos a refluxo por 1h. O solvente orgânico foi removido em vácuo e NaOH conc. (40 ml) foi adicionado seguido pela extração com éter de dietila. A camada orgânica foi separada, secada e concentrada em vácuo seguido pela filtração sobre sílica-gel (EtOAc / MeOH 80:20). O composto do título foi cristalizado a partir de MeOH/HCl (5,5 g)

Síntese do N-(3-aminofenil)-N-(2-(azetidin-1-il)-2-oxoetil)metanossulfonamida para Exemplo 75



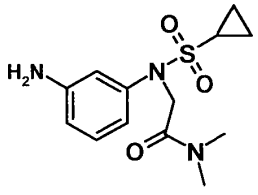
Esse intermediário foi sintetizado análogo de acordo com o WO2006114371.

Síntese da N-(3-aminofenil)-metilsulfonamido)-N,N-dimetilacetamida for Exemplo 76



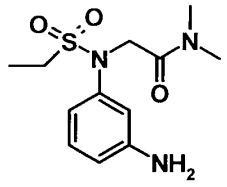
Esse intermediário foi sintetizado análogo ao WO2006114371.

Síntese da N-(3-aminofenil)-ciclopropanossulfonamido)-N,N-dimetilacetamida para Exemplo 78



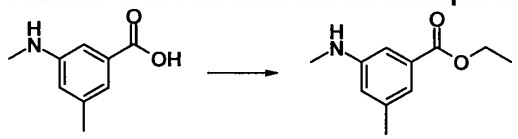
Esse intermediário foi sintetizados análogo de acordo com o WO2006114371.

Síntese da 2-[(3-Amino-fenil)-etanossulfonil-amino]-N,N-dimetil-acetamida para Exemplo 79



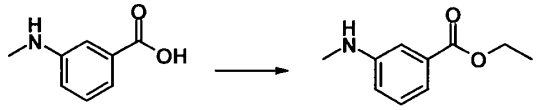
Esse intermediário foi sintetizado análogo ao WO2006114371.

Síntese do 5-amino-3-metilbenzoato de etila para Exemplo 88



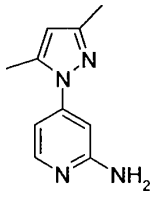
2 g de ácido foram dissolvidos em 22 mL de HCl etanólico e agitados a 60°C por 2 dias. A mistura foi então concentrada e usada sem purificação adicional.

Síntese do 3-metilaminobenzoato de etila para Exemplo 92



2 g de ácido foram dissolvidos em 22 mL de HCl etanólico e agitados a 60°C por 2 dias. A mistura foi então concentrada e usada sem purificação adicional.

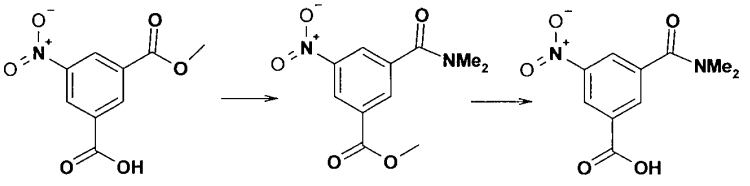
Síntese da 4-(3,5-Dimetil-pirazol-1-il)-piridin-2-ilamina para Exemplo 102



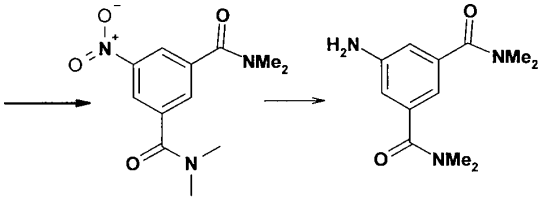
Um frasco de reação de micro-ondas de 10 ml foi carregado com 4-cloro-piridinamina (0,5 g) e 3,5-dimetilpirazol (1,12 g); ácido clorídrico (37%, 0,5 ml) e dioxano foram então adicionados. A mistura de reação foi irradiada em um forno de micro-ondas com os seguintes parâmetros: potência: 150W; temperatura: 120°C; tempo: 180 min.

A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e tratada com éter de dietila (2 ml) e etanol (1 ml) e sonicada durante 30 min. No final do tratamento, a mistura foi resfriada durante 14h a 4°C. Um sólido foi filtrado e lavado com éter de dietila e n-hexano para fornecer o produto como o sal de cloridrato (450 mg).

Síntese da 5-amino-tetrametilisoftalamida (I29) para Exemplo 105



I26 I27



I28 I29

Etapa 1:

Em uma solução agitada de 5-nitroisoftalato de monometila (1,0 g,) e DIPEA (1,43 ml) em DCM (30 ml) e DMF (3 ml) foi adicionado HATU (1,69 g) à temperatura ambiente. Após 10 min, dimetilamina (4,4 ml, solução a 2M em THF) foi adicionada e agitação foi continuada por 12h. Água e bicarbonato de sódio foram adicionados à mistura de reação e extraídos com DCM. A camada orgânica foi separada e concentrada em vácuo. O resíduo foi também purificado por MPLC de fase normal (ciclo-hexano: EtOAc = 80:20 para 30:70) para proporcionar o intermediário **I26** (0,91 g)

HPLC (Tr) = 1,29 min (método D)

Etapa 2:

Uma mistura de **I26** (2,5 g), MeOH (20 ml) e LiOH(aq) (8% em peso, 5,9 ml) foi agitada a 50°C por 1h. Voláteis foram então removidos em vácuo e o resíduo foi acidificado pelo tratamento com HCl (aq) a 2M. A mistura foi liofilizada, o sólido restante suspenso em água e aquecido a 50°C. A suspensão resultante foi filtrada, o sólido foi lavado com água e petroléter e

secado em vácuo a 50°C para render I27 (1,56 g) que foi usado sem purificação adicional.

HPLC (Tr) = 0,27 min (método E)

Etapa 3:

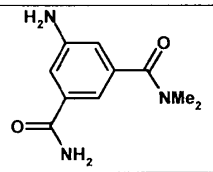
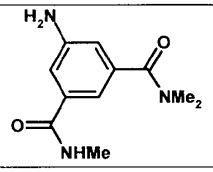
HATU (707 mg) foi adicionado em duas porções para uma mistura de **I27** (400 mg), DCM (5 ml), DMF (2 ml), diisopropilamina (0,68 ml), e HOBt (227 mg) sob agitação à temperatura ambiente. Dimetilamina (2,1 ml, 2M em THF) foi adicionada e agitação continuada por 48h. Água e bicarbonato de sódio foram então adicionados e a mistura resultante foi extraída com DCM. A camada orgânica foi separada, secada (Na2SO4) e concentrada em vácuo. O resíduo foi também purificado por HPLC de fase reversa, as frações contendo o produto foram remobidas por voláteis combinados, e a mistura aquosa restante extraída com DCM. A camada orgânica foi concentrada para proporcionar I28 (71 mg).

Etapa 4:

Uma solução do intermediário **I28** (71 mg) em MeOH (10 ml) foi tratada com hidrogênio na presença de Raney-Nickel (10 mg) à temperatura ambiente. A mistura foi então filtrada e concentrada em vácuo para proporcionar o composto do título **I29** (40 mg). O composto foi usado sem purificação adicional na próxima etapa.

HPLC (Tr) = 0,70 min (método D)

Os parceiros de reação para o Exemplo **107** e **106** foram sintetizados analogamente como para o Exemplo **105,**

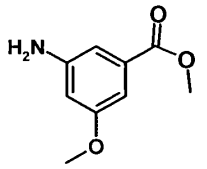
Intermediário para a Síntese do Exemplo	Estrutura	Método HPLC	Rt [min]
107		D	1,26
106		D	1,26

Síntese do 3-amino-5-(dimetilcarbamoil)benzoato de metila para Exemplo 108

Uma solução do intermediário **I26** (0,91 g) em MeOH (40 ml) foi tratada com hidrogênio na presença de Raney-Nickel (90 mg) à temperatura ambiente. A mistura foi então filtrada e concentradoa em vácuo para proporcionar o composto do título (810 mg). O composto foi usado sem purificação adicional na próxima etapa.

HPLC (Tr) = 0,98 min (método D)

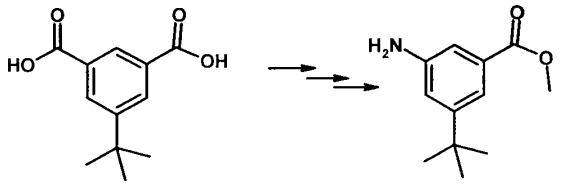
Síntese do 3-amino-5-métoxi benzoato de metila para a Síntese do Exemplo 111



Em uma suspensão agitada de ácido 3-amino-5-métoxi benzoico (500 mg) em uma mistura de DCM (4,0 ml) e MeOH (2,0 ml) at0°C foi adicionada uma solução de trimetilsilildiazometano em hexano (3,39 ml, 2M) em gotas. Após 15 min, a reação foi concentrada em vácuo. O produto bruto restante foi purificado por HPLC de fase reversa para render o sal de trifluoroacetato do composto do título (280 mg).

HPLC (Tr) = 1,02 min (método D)

Síntese do 3-amino-5-cloro benzoato de etila para a Síntese do Exemplo 112



Etapa 1:

Ácido 5-terc-butilisoftálico (1,3 g) foi dissolvido em MeOH (20 ml). A solução resultante foi resfriada a 0°C e tionlicloreto (0,45 ml) foi adicionado em gotas sob agitação. Após o término da adição, a mistura foi deixada aquecer à temperatura ambiente e foi agitada por mais 7h. A mistura foi então derramada em uma solução de bicarbonato de sódio gelada e extraída

repetidamente com EtOAc. A fase aquosa foi acidificada com HCl e novamente extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e concentradas em vácuo. O resíduo foi desenvolvido por cromatografia de coluna rápida em sílica-gel (DCM:MeOH = 20:1) para render 5-terc-butilisoftalato de metila (1,3 g).

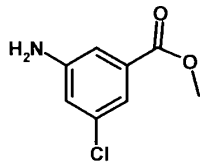
Etapa 2:

Sob uma atmosfera de argônio, 5-terc-butilisoftalato (0,5 g) foi dissolvido em terc-butanol (20 ml). À solução resultante, trietilamina (0,35 ml) e fosforeazidato de difenila (0,56 ml) foram adicionados subsequentemente. A mistura foi então aquecida a refluxo por 12h, resfriada à temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo foi tomado em EtOAc, e subsequentemente lavado com ácido cítrico aquoso diluído, solução saturada de bicarbonato de sódio e salmoura. A camada orgânica foi concentrada em vácuo e o resíduo foi desenvolvido por cromatografia rápida (petrol éter:EtOAc = 3:1) para render 3-(terc-butoxicarbonilamino)-5-terc-butilbenzoato de metila (0,61 g).

Etapa 3:

3-(terc-Butoxicarbonilamino)-5-terc-butilbenzoato de metila (0,42 g) foi dissolvido em DCM (5 ml). À solução resultante, TFA (1 ml) foi adicionado, a mistura foi agitada por 30 min à temperatura ambiente e então concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em DCM e extraído com solução aquosa de bicarbonato de sódio. A camada orgânica foi separada, seca da sobre sulfato de sódio e concentrada em vácuo para render 3-amino-5-terc-butilbenzoato de etila (0,28 g), o qual foi usado para a Síntese do Exemplo **112** sem purificação adicional.

Síntese do 3-amino-5-cloro benzoato de metila para a Síntese do Exemplo 113

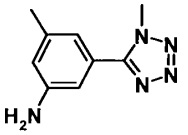


Uma solução de 3-cloro-5-nitrobenzoato de metila (300 mg) em THF (50 ml) foi tratada com hidrogênio (3 bar) na presença de Raney-Nickel

(10 mg) à temperatura ambiente. A mistura foi então filtrada e concentrada em vácuo para proporcionar o composto do título (204 mg). O composto foi usado sem purificação adicional na próxima etapa.

HPLC (Tr) = 1,36 min (método D)

Síntese do 3-Metil-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenilamina for Exemplo 114



Etapa 1:

Etil éster de ácido 3-clorocarbonil-5-nitro-benzoico

Em uma solução de monoetil éster de ácido 5-nitroisoftálico (80 g) em DCM (700 ml) a 25°C foi adicionada solução de cloreto de oxalila a 2M em DCM (63 ml), e DMF (5 ml). A reação foi agitada por 2h e então concentrada em vácuo. O resíduo foi triturado com tolueno e novamente concentrado em vácuo deixando o composto do título (60 g). Tr = 1,40 min para metiléster derivatizado (método D).

Etapa 2:

Etil éster de ácido N-metil-5-nitro-isoftalâmico

Em uma solução a 2M de metilamina em THF (256 ml) a -20°C foi adicionada uma solução pré-resfriada de etil éster de ácido 3-clorocarbonil-5-nitro-benzoico (60 g) em THF (500 ml) em gotas. Essa foi agitada por 20 min e então filtrada. O filtrado foi concentrado em vácuo e o sólido recristalizado a partir de éter de dietila para dar o composto do título (22,5 g) como um sólido. Uma solução de cloreto de oxalila em DCM (63 ml, 2M) foi adicionada com DMF (5 ml). A reação foi agitada por 2h e então concentrada em vácuo. O resíduo foi triturado com tolueno e novamente concentrado em vácuo deixando o composto do título (60g). Tr = 1,53min (método D).

Etapa 3:

Etil éster de ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-5-nitro-benzoico

Em uma solução a 2M de etil éster de ácido N-metil-5-nitro-isoftalâmico (10 g) em dicloroetano (200 ml) a -20°C foi adicionado anidrido tríflico pré-resfriado (10 ml) em gotas. Esse foi agitado por 30 min e então

azida de sódio (4,6 g) foi adicionada. Essa foi deixada aquecer à temperatura ambiente e agitada durante a noite. A reação foi neutralizada com 5% de solução de NaHCO3(aq) e as camadas orgânicas e aquosas foram separadas r a camada orgânica secada r concentrads em vácuo. Cromatografia rápida (100:0 para 50:50 gradiente ciclo-hexano:EtOAc) proporcionou o composto do título (6,5 g). Tr = 1,52 min (método D).

Etapa 4:

Etil éster de ácido 3-Amino-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-benzoico

Uma solução de etil éster de ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-5-nitro-benzoico (6,5 g) em EtOAc:etanol (1:1, 320 ml) foi hidrogenada a 20°C e 50 psi com 10% de Pd/C (750 mg). Após término da reação, a mistura foi filtrada e o filtrado concentrado em vácuo para dar o composto do título (4,2 g). Tr = 1,21 min (método D).

Etapa 5:

[3-Amino-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenil]-metanol

Em uma solução de etil éster de ácido 3-Amino-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-benzoico (250 mg) em THF (5 ml) a 0°C foi adicionada solução pré-resfriada de LiAlH4 a 1M em THF(2 ml) em gotas. Essa foi agitada por 3h. A mistura de reação foi derramada em água gelada e extraída em EtOAc. A camada orgânica foi separada, secada e concentrada em vácuo. Cromatografia rápida (100:0 para 95:5 gradiente DCM:MeOH) proporcionou o composto do título (70 mg).

Rf = 0,19 (DCM:MeOH 95:5).

Etapa 6:

3-Metil-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenilamina

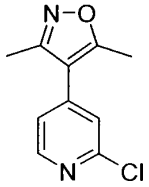
Uma solução de [3-Amino-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenil]-metanol (450 mg) em MeOH (20 ml) com poucas gotas de. HCl (aq) conc foi hidrogenada em um aparelho H-cubo a 30°C, e 10bar com a vazão de 1mL/min usando um cartucho Pd/C. Após término da reação, a mistura foi concentrada em vácuo e o resíduo basificado com um K2CO3(aq) diluído. Esse foi extraído com EtOAc e a camada orgânica foi separada, secada e

concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (98:2 DCM:MeOH) para dar o composto do título (320 mg).

Rf = 0,46 (95:5 DCM:MeOH)

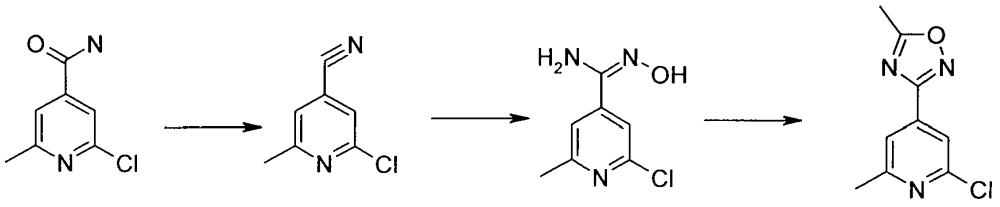
S3.2 Síntese dos brometo ou cloretos aromáticos para o procedimento C

Síntese da 2-Cloro-4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-piridina para o Exemplo 187



O composto do título foi preparado a partir de 4-bromo-3,5-dimetilisoxazol geralmente de acordo com o procedimento sintético descrito para 2-Cloro-4-[1-(tetra-hidro-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]-piridina. UPLC (Tr) = 0,81 min (método N)

Síntese da 2-Cloro-6-metil-4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piridina para o Exemplo 188



Em uma suspensão de 2-cloro-6-metil-isonicotinamida (0,50 g, 2,93 mmol) em DCM seco (10 ml), piridina seca (0,26 ml) foi adicionada e a mistura foi resfriada a 0°C sob atmosfera inerte. Anidrido trifluoroacético (0,45 ml) foi adicionado em gotas sob agitação, o banho de resfriamento foi removido e a mistura de reação foi agitada por 4h. Após esse período, outras porções de piridina (0,074 ml) e anidrido trifluoroacético (0,12 ml) foram adicionadas e a mistura agitada à temperatura ambiente por mais 3h.

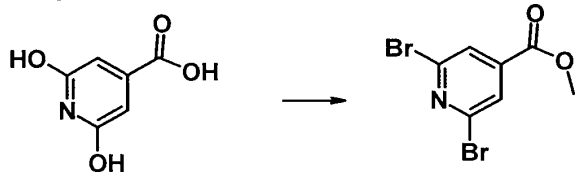
A reação foi extinta com solução aquosa de NaHCO3, as fases foram separadas e a camada aquosa extraída com DCM. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados sob Na2SO4, filtrados e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O bruto produto foi

obtido (0,378 g) e usado na próxima etapa sem purificação adicional. UPLC (Tr) = 1,65 min (método M)

2-Cloro-6-metil-isonicotinonitrila (378 mg) foi dissolvida em etanol (4 ml) e cloridrato de hidroxilamina (379 mg) foi adicionado seguido por uma solução de carbonato de sódio (577 mg) em água (8 ml). A mistura de reação é aquecida a 75°C e agitada por 18h. Etanol foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo aquoso extraído com EtOAc. Os extratos combinados foram lavados com água e salmoura, secados sob Na2SO4, filtrados e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O bruto produto foi obtido (401 mg) e usado na próxima etapa sem purificação adicional. UPLC (Tr) = 0,67 min (método M)

2-Cloro-N-hidróxi-6-metil-isonicotinamidina (120 mg) foi suspenso em trimetilortoacetato (3 ml) sob atmosfera inerte e ácido acético (0,3 ml) foi adicionado. A mistura foi aquecida a 100°C e agitada por 2h. Após resfriamento à temperatura ambiente, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo dividido entre EtOAc e solução aquosa de NaHCO3, A camada orgânica foi separada, lavada com água e salmoura, secada sob Na2SO4, filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O bruto foi purificado por cromatografia de coluna rápida (10 g de cartucho de sílica-gel Isolute®; eluição de gradiente: hexano/EtOAc de 10/0 para 9/1) proporcionando o composto do título (107 mg). HPLC (Tr) = 3,17 min (método L).

Síntese do 2,6 dibromo-isonicotinato de metila para a Síntese do Exemplo 194



Em um frasco de fundo redondo de três gargalos equipado com um agitador mecânico e saída de gás de ácido cirtrazínico sólido (15 g) e oxibrometo fosforoso (45 g) foram completamente misturados e aquecidos a 140°C por 12 a 14h. A mistura resultante foi resfriada a 0°C antes de MeOH (100 ml) ter sido adicionado cuidadosamente sob agitação vigorosa. A mistura resultante foi então derramada em uma solução aquosa resfriada (0°C)

de carbonato de sódio (1M, 500ml), antes do clorofórmio (500 ml) ser adicionado. A mistura bifásica foi filtrada através de um filtro de papel, antes da camada orgânica ser separada. Após filtração através de carvão, a solução foi concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por MPLC (DCM:MeOH = 100:3 para 100:6) para render 2,6 dibromo-isonicotinao de metila (13,7 g).

HPLC (Tr) = 1,62 (método D)

Síntese do 2-bromo-6-metoxiisonicotinato de metila para o Exemplo 195

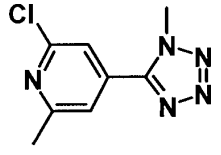


Uma solução de metóxido de sódio (375 mg) e 2,6 dibromo-isonicotinato de metila (1,0 g) em MeOH (20 ml) foi aquecida em um forno de micro-ondas a 130°C por 30 min. Então, metóxido de sódio adicional (281mg) foi adicionado e aquecimento continuou por mais 15 min a 130°C. Ácido sulfúrico concentrado (1,86 ml) foi então adicionado à mistura de reação e a suspensão resultante foi aquecida por 4h a 80-85°C.

Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura foi derramada em uma solução aquosa gelada de carbonato de sódio (100 mL) e extraída com DCM (100 ml). A camada orgânica foi separada, secada sobre Na2SO4 e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por MPLC (DCM:MeOH = 100:3 para 100:5) para render 710 mg de uma mistura de 70:30 do produto desejado (497 mg) e o ácido trimetil cirtrazínico correspondente (213 mg). A mistura foi usada para transformações subsequentes sem purificação adicional.

HPLC (Tr) = 1,66 min (método D)

Síntese da 2-Cloro-6-metil-4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-piridina para o Exemplo 191



Etapa 1:

2-Cloro-6,N,N-trimetil-isonicotinamida

Em uma solução de ácido 2-Cloro-6-metil-isonicotinic acid (1 g) in DMF (200 ml) at 25°C foi adicionada DIPEA (2,9 mL) and TBTU (1,8 ml). Após 5 min, dimetilamina (0,75 g) foi adicionada em gotas. Essa foi agitada durante a noite. A reação foi adicionada na água e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, secada e concentrada em vácuo. Cromatografia rápida (9:1 para 2:8 gradiente ciclo-hexano:EtOAc) proporcionou o composto do título (320mg). Rf = 0,56 (1:1 ciclo-hexano:EtOAc)

Etapa 2:

2-Cloro-6-metil-4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-piridina

Em uma solução de 2-Cloro-6,N,N-trimetil-isonicotinamida (2,3 g) em acetonitrila (30 ml) a -15°C foi adicionado DCM (20 ml) anidrido tríflico pré-resfriado (3 mL) em gotas. Esse foi agitado por 10 min a -10°C e então azida de sódio (4,6 g) foi adicionada. Essa foi deixada aquecer à temperatura ambiente e após 2h, a reação foi neutralizada com uma solução gelada de 5% de NaHCO3(aq) e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, secada e concentrada em vácuo. Cromatografia rápida (100:0 para 40:60 gradiente ciclo-hexano:EtOAc) proporcionou o composto do título (260 mg). Tr = 1,21 min (método D).

S.4. Síntese dos Exemplos de acordo com o procedimento A a G

S.4.1. Síntese dos Exemplos de acordo com o procedimento A (Exemplos 1 – 131)

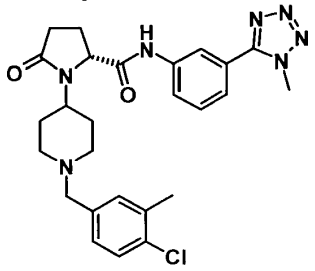
Método de formação amida A:



Em uma solução agitada do bloco de construção **A** (1 eq) em DMF, NMP, DCM ou clorofórmio à temperatura ambiente é adicionado DIPEA ou TEA (2-8 eq), HATU ou TBTU (1-4 eq) e HOBt (0-2 eq). Após 20-45 min, parceiro de reação da amina (1,2-2 eq) é adicionado e a mistura agitada

por mais 40-120 min. Água e TFA são então adicionados e a mistura é separada através de HPLC de fase reversa para prover as amidas desejadas. A mistura de reação pode ser filtrada sobre ALOX básico ou extraída com DCM após adição de solução aquosa de NaHCO3 seguido por concentração das frações orgânicas em vácuo antes da purificação de HPLC.

Síntese do Exemplo 1:

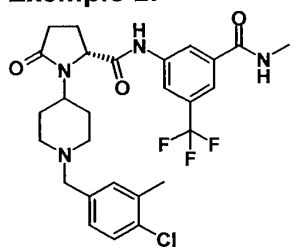


Bloco de construção **A1** (60 mg) foi dissolvido em NMP (0,5 ml) e DIPEA (0,15 ml). HATU (120 mg) foi adicionado e a solução foi agitada por 45 min à temperatura ambiente. 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)anilina (34 mg) foi adicionada e a mistura foi agitada por mais 1h. Algumas gotas de água e TFA foram adicionadas e a mistura foi separada através de HPLC de fase reversa. As frações desejadas foram coletadas, combinadas e liofilizadas para render Exemplo **1** (18 mg) como o sal de TFA. HPLC: 1,3 min (método D)

Método de formação de amida B:

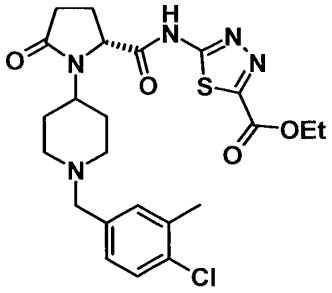
Em uma solução agitada do bloco de construção **A** (1 eq) em DCM à temperatura ambiente é adicionado oxalilcloreto (2-5 eq, solução limpa ou 2M em DCM) e a mistura agitada por 0,5-2h e então concentrada em vácuo. Piridina, DMAP (0-0,1 eq) e parceiro de reação de amina (2-3 eq) são adicionados e a mistura agitada por 1-2h, então concentrada, dissolvida em ACN, água e TFA e separada através de HPLC de fase reversa para dar as amidas desejadas.

Síntese do Exemplo 2:



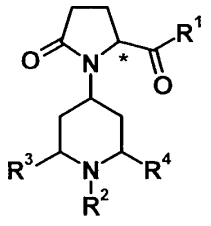
Bloco de construção **A1** (80 mg) foi dissolvido em DCM (2 ml), e uma solução de oxalilcloreto em DCM (0,2 ml, 2M) foi adicionada and a mistura foi agitada a 25°C por 2h e então concentrada em vácuo. Piridina (1 ml) e cloridrato de 3-amino-N-metil-5-(trifluorometil)benzamida (88 mg) são adicionados e a mistura foi ainda agitada por 2h, então concentrada, dissolvida em acetonitrila, água e TFA e separadas através de HPLC de fase reversa para dar o Exemplo **2** (45 mg) como o sal de TFA. HPLC: 1,37 min (método D)

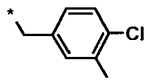
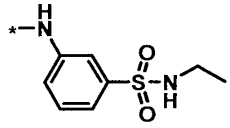
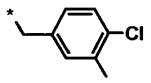
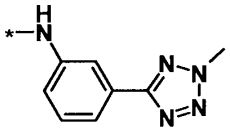
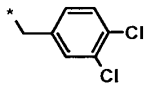
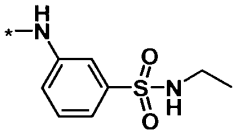
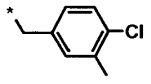
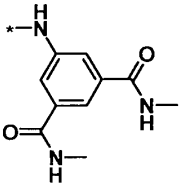
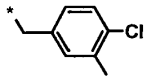
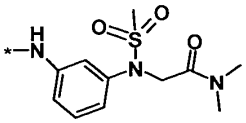
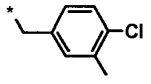
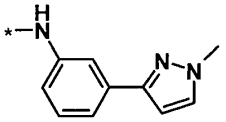
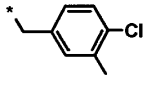
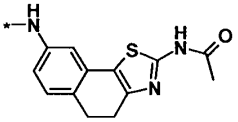
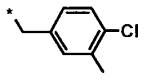
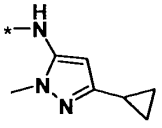
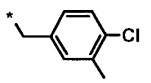
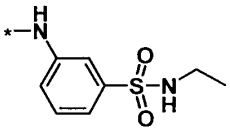
Síntese do Exemplo 3:

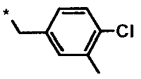
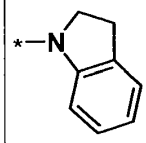
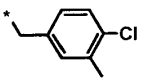
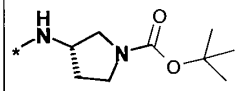
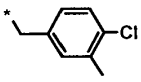
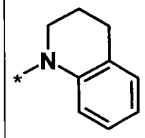
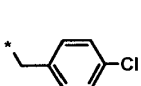
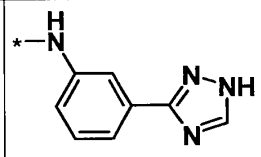
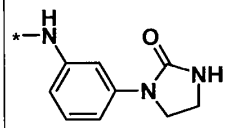
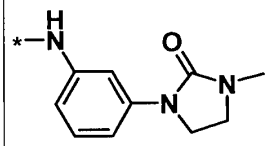
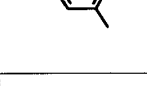
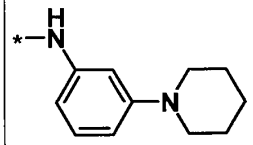
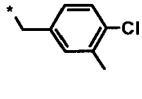
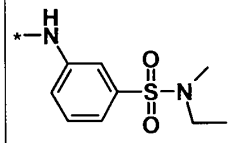
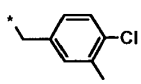
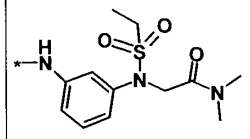
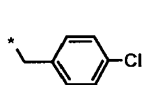
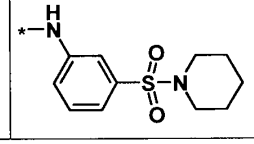


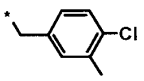
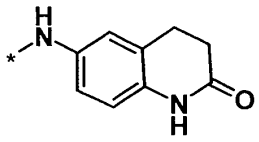
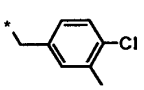
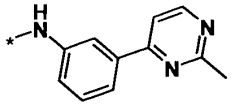
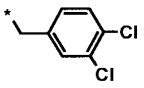
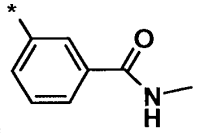
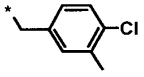
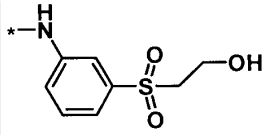
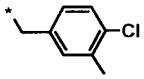
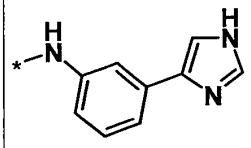
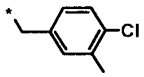
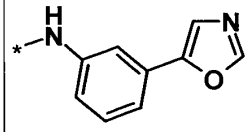
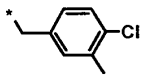
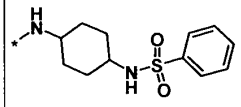
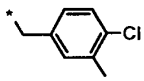
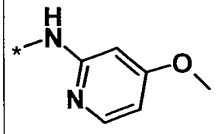
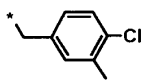
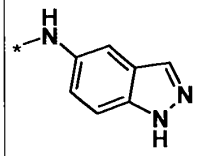
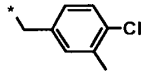
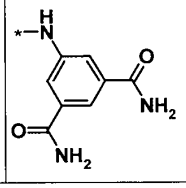
Bloco de construção **A1** (80 mg) foi dissolvido em DCM (2 ml), oxalilcloreto (0,07 ml) foi adicionado e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 0,75h e então concentrada em vácuo. Piridina (1 ml), 4-dimetilaminopiridina (2 mg) e etil éster de ácido 5-Amino-1,3,4-tiadiazol-2-carboxílico (60 mg) foram adicionados e a mistura foi também agitada por 1h, então concentrada, dissolvida em acetonitrila e separada através de HPLC de fase reversa para dar o Exemplo **3** (17 mg). HPLC: 1,34 min (método D)

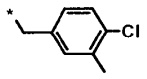
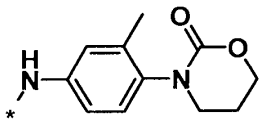
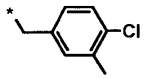
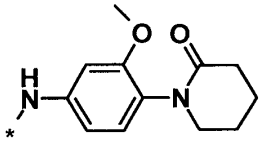
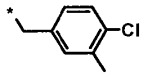
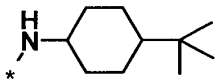
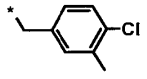
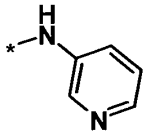
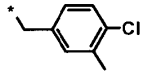
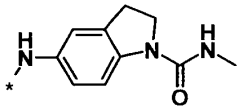
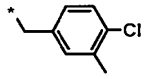
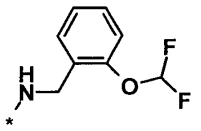
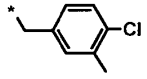
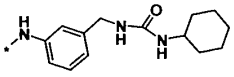
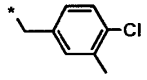
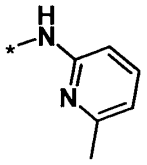
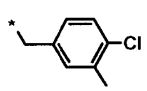
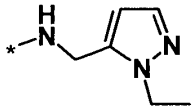
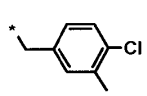
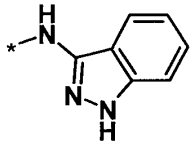
Os seguintes Exemplos **4 -115** foram sintetizados em analogia ao Exemplo **1-3** dos blocos de construção **A1** a **A4.**

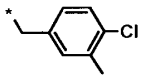
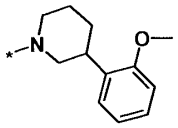
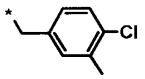
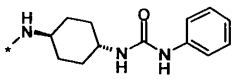
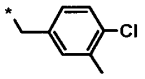
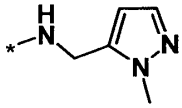
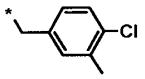
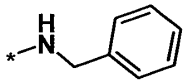
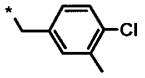
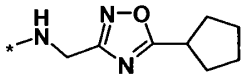
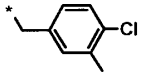
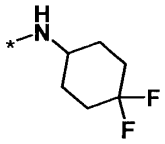
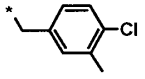
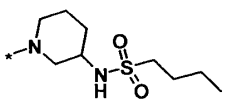
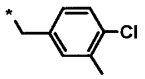
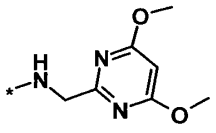
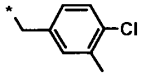
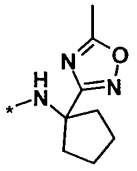
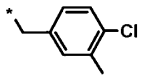
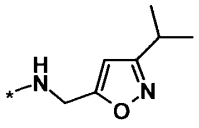
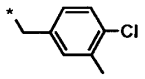
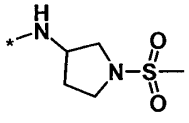


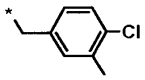
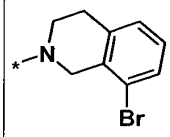
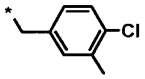
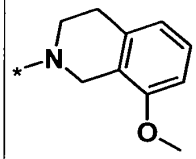
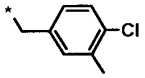
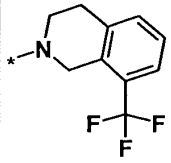
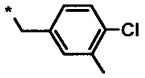
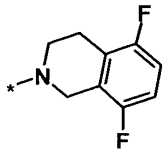
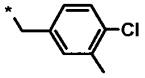
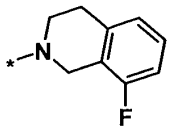
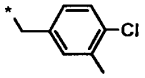
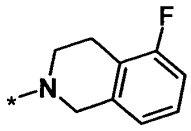
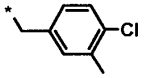
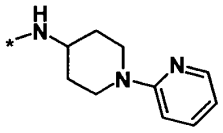
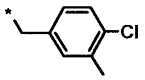
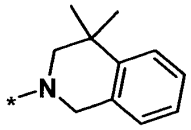
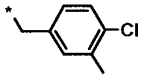
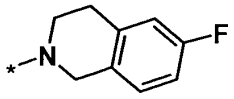
Nº	R2	R1	R3, R4	*	Tr[min] (método)	Método de formação de amida	Bloco de construção
4			H, H	R	1,26 (D)	A	**A1**
5			H, H	R	1,36 (D)	A	**A1**
6			H, H	R	1,35 (D)	A	**A3**
7			H, H	R	1,21 (D)	A	**A1**
8			H, H	R	1,29 (D)	A	**A1**
9			H, H	R	1,35 (D)	A	**A1**
10			H, H	R	1,34 (D)	A	**A1**
11			H, H	R	1,30 (D)	A	**A1**
12			H, H	S	1,20 (C)	A	**A1**

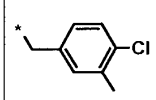
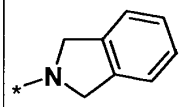
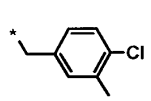
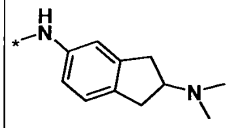
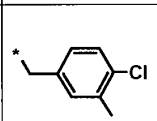
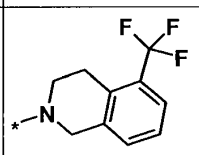
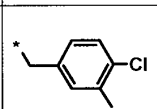
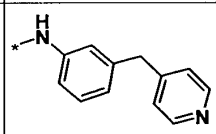
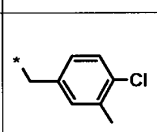
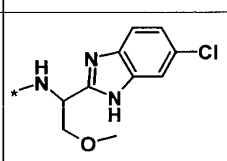
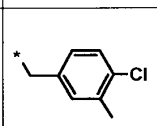
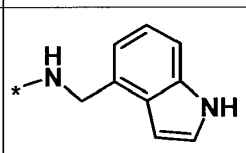
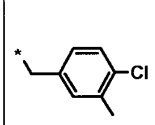
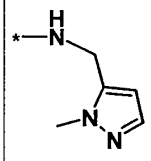
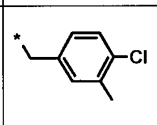
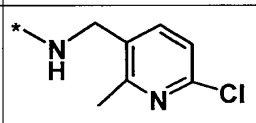
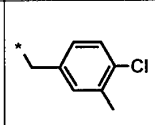
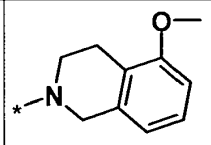
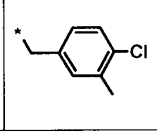
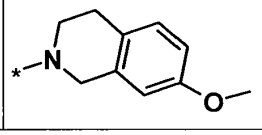
Nº	R2	R1	R3, R4	*	Tr[min] (método)	Método de formação de amida	Bloco de construção
13			H, H	R	1,39 (D)	A	**A1**
14			H, H	R	1,36 (D)	A	**A1**
15			H, H	R	1,39 (D)	A	**A1**
16			H, H	R	1,26 (D)	B	**A1**
17			H, H	R	1,55 (B)	A	**A1**
18			H, H	R	1,61 (B)	A	**A1**
19			H,H	R	1,46 (B)	A	**A1**
20			H, H	R	1,74 (B)	A	**A1**
21			H, H	R	1,61 (B)	A	**A1**
22			H, H	R	1,80 (B)	A	**A1**

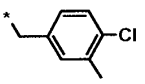
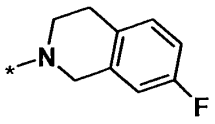
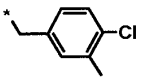
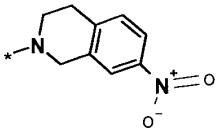
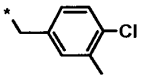
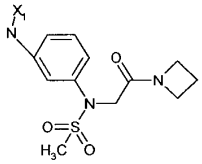
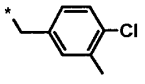
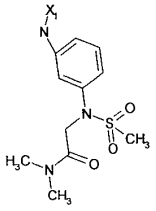
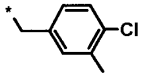
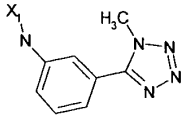
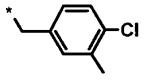
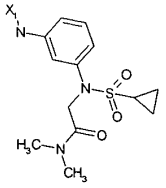
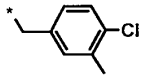
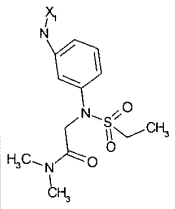
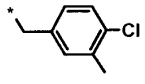
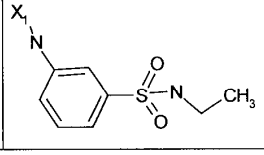
Nº	R2	R1	R3, R4	*	Tr[min] (método)	Método de formação de amida	Bloco de construção
23			H, H	S	1,51 (B)	A	**A1**
24			H, H	R	1,53 (B)	A	**A1**
25			H, H	R	1,25	A	**A3**
26			H, H	R	1,59 (B)	A	**A1**
27			H, H	R	1,42 (B)	A	**A1**
28			H, H	R	1,62 (B)	A	**A1**
29			H, H	R	1,58 (B)	A	**A1**
30			H, H	R	1,36 (B)	A	**A1**
31			H, H	R	1,50 (B)	A	**A1**
32			H, H	R	1,43 (B)	A	**A1**

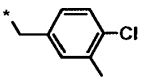
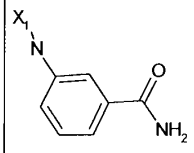
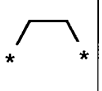
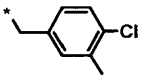
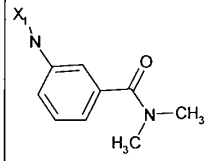
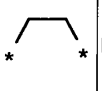
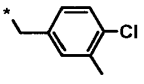
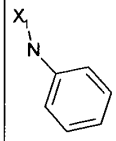
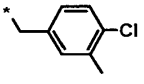
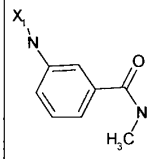
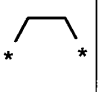
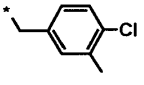
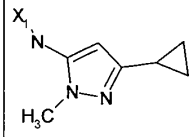
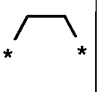
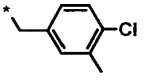
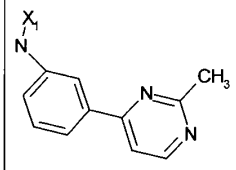
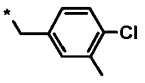
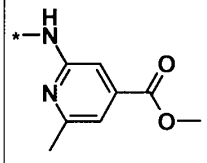
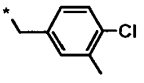
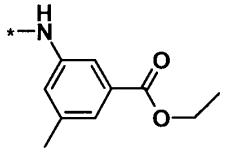
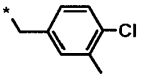
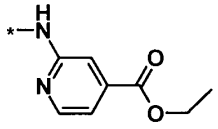
Nº	R2	R1	R3, R4	*	Tr[min] (método)	Método de formação de amida	Bloco de construção
33			H, H	R	1,54 (B)	A	**A1**
34			H, H	R	1,58 (B)	A	**A1**
35			H, H	S	1,90 (B)	A	**A2**
36			H, H	R	1,30 (B)	A	**A1**
37			H, H	R	1,52 (B)	A	**A1**
38			H, H	S	1,71 (B)	A	**A1**
39			H, H	R	1,72 (B)	A	**A1**
40			H, H	S	1,49 (B)	A	**A2**
41			H, H	R	1,43 (B)	A	**A1**
42			H, H	S	1,64 (B)	A	**A1**

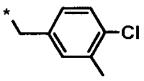
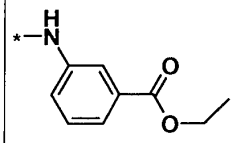
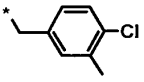
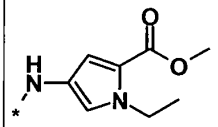
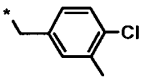
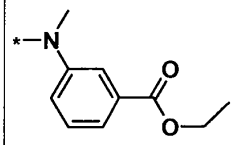
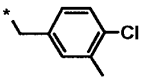
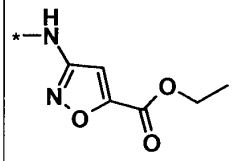
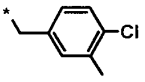
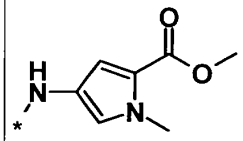
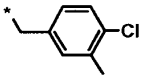
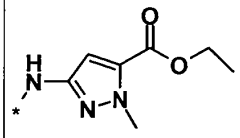
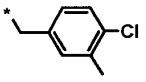
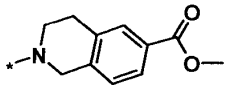
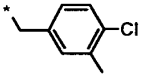
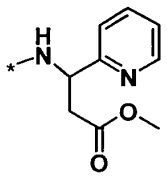
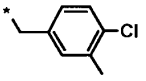
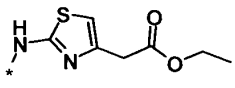
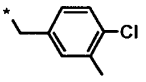
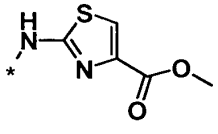
Nº	R2	R1	R3, R4	*	Tr[min] (método)	Método de formação de amida	Bloco de construção
43			H, H	R	1,72 (B)	A	**A1**
44			H, H	R	1,59 (B)	A	**A1**
45			H, H	S	1,50 (B)	A	**A2**
46			H, H	S	1,63 (B)	A	**A2**
47			H, H	S	1,68 (B)	A	**A2**
48			H, H	S	1,66 (B)	A	**A2**
49			H, H	S	1,68 (B)	A	**A2**
50			H, H	S	1,59 (B)	A	**A2**
51			H, H	S	1,63 (B)	A	**A2**
52			H, H	S	1,65 (B)	A	**A2**
53			H, H	S	1,51 (B)	A	**A2**

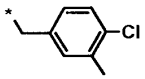
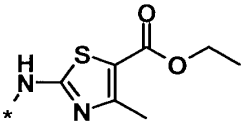
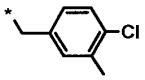
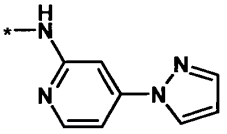
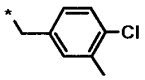
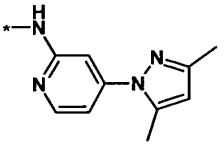
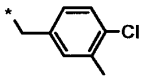
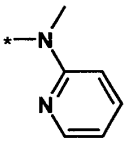
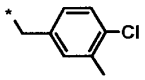
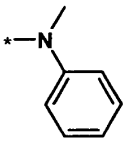
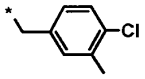
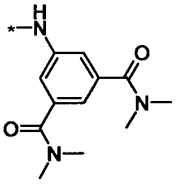
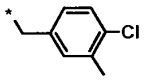
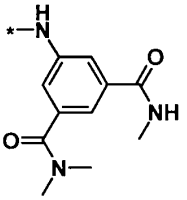
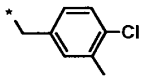
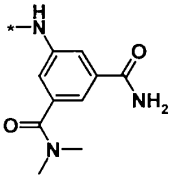
Nº	R2	R1	R3, R4	*	Tr[min] (método)	Método de formação de amida	Bloco de construção
54			H, H	R	1,75 (B)	A	**A2**
55			H, H	S	1,74 (B)	A	**A2**
56			H, H	S	1,78 (B)	A	**A2**
57			H, H	S	1,74 (B)	A	**A2**
58			H, H	S	1,72 (B)	A	**A2**
59			H, H	R	1,72 (B)	A	**A2**
60			H, H	S	1,39 (B)	A	**A2**
61			H, H	S	1,78 (B)	A	**A2**
62			H, H	S	1,72 (B)	A	**A2**

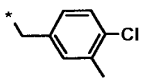
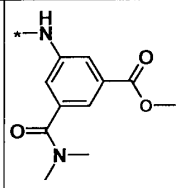
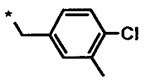
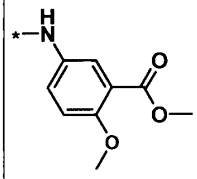
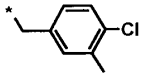
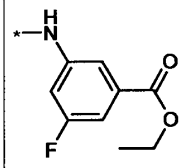
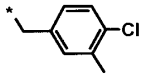
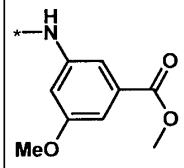
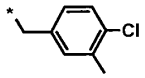
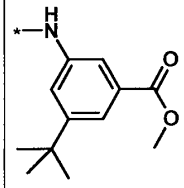
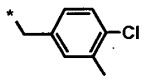
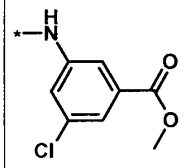
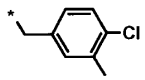
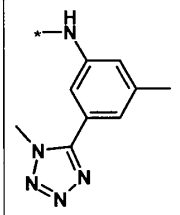
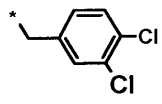
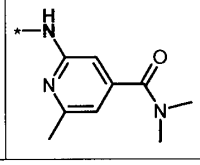
Nº	R2	R1	R3, R4	*	Tr[min] (método)	Método de formação de amida	Bloco de construção
63			H, H	R	1,64 (B)	A	**A2**
64			H, H	R	1,40 (B)	A	**A2**
65			H, H	R	1,40 (B)	A	**A2**
66			H, H	S	1,42 (B)	A	**A2**
67			H, H	S	1,56;1,64 (B)	A	**A2**
68			H, H	R	1,61 (B)	A	**A2**
69			H, H	S	1,44 (B)	A	**A2**
70			H, H	S	1,62 (B)	A	**A2**
71			H, H	S	1,72 (B)	A	**A2**
72			H, H	S	1,68 (B)	A	**A2**

Nº	R2	R1	R3, R4	*	Tr[min] (método)	Método de formação de amida	Bloco de construção
73			H, H	S	1,70 (B)	A	**A2**
74			H, H	R	1,68 (B)	A	**A2**
75				R	1,31 (E)	A	**A4**
76				R	1,31 (E)	A	**A4**
77				R	1,31 (E)	A	**A4**
78				R	1,33 (E)	A	**A4**
79				R	1,34 (E)	A	**A4**
80				R	1,38 (E)	A	**A4**

Nº	R2	R1	R3, R4	*	Tr[min] (método)	Método de formação de amida	Bloco de construção
81				R	1,22 (E)	A	**A4**
82				R	1,24; 1,29 (E)	A	**A4**
83				R	1,45 (E)	A	**A4**
84				R	1,23 (E)	A	**A4**
85				R	1,33 (E)	A	**A4**
86				R	1,37 (E)	A	**A4**
87			H, H	R	1,35 (D)	B	**A1**
88			H, H	R	1,48 (D)	A	**A1**
89			H, H	R	1,37 (D)	B	**A1**

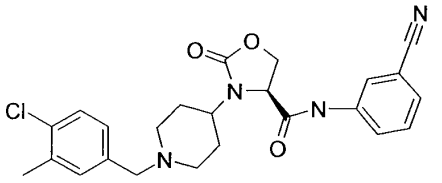
Nº	R2	R1	R3, R4	*	Tr[min] (método)	Método de formação de amida	Bloco de construção
90			H, H	R	1,40 (D)	A	**A1**
91			H, H	R	1,67 (B)	A	**A1**
92			H, H	R	1,39 (D)	A	**A1**
93			H, H	R	1,26 (D)	B	**A1**
94			H, H	R	1,87 (A)	A	**A1**
95			H, H	R	1,91 (A)	A	**A1**
96			H, H	R	1,66 (B)	A	**A2**
97			H, H	S	1,37 (B)	A	**A2**
98			H, H	R	1,36 (D)	B	**A2**
99			H, H	R	1,31 (D)	B	**A1**

Nº	R2	R1	R3, R4	*	Tr[min] (método)	Método de formação de amida	Bloco de construção
100			H, H	R	2,07 (A)	A	**A1**
101			H, H	R	9,22 (O)	A	**A1**
102			H, H	R	9,75 (O)	A	**A1**
103			H, H	R	1,26 (D)	B	**A1**
104			H, H	R	1,35 (D)	A	**A1**
105			H, H	R	1,23 (D)	B	**A1**
106			H, H	R	1,23 (D)	A	**A1**
107			H, H	R	1,20 (D)	A	**A1**

Nº	R2	R1	R3, R4	*	Tr[min] (método)	Método de formação de amida	Bloco de construção
108			H, H	R	1,21 (D)	B	**A1**
109			H, H	R	1,33 (D)	A	**A1**
110			H, H	R	1,47 (D)	B	**A1**
111			H, H	R	1,40 (D)	A	**A1**
112			H, H	R	1,53 (D)	A	**A1**
113			H, H	R	1,48 (D)	A	**A1**
114			H, H	R	1,26 (E)	A	**A1**
115			H, H	R	1,26 (D)	A	**A3**

Síntese dos exemplos de blocos de construção A5 – A8

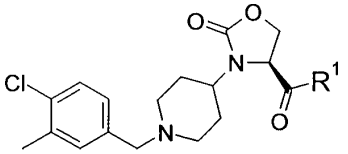
Exemplo 116

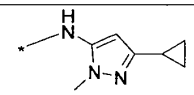
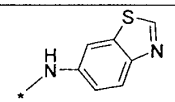
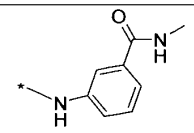


Em uma solução agitada gelada do bloco de construção **A5** (0,11 g), 3-amino-benzonitrila (0,08 g), DIPEA (0,26 ml) e DMAP (0,01 g) e DMF seca (1 ml), foi adicionado fluoroformamidínio hexafluorofosfato de tetrametila (0,1 mg). Após 5 min, o banho de resfriamento foi removido e a mistura de reação agitada à temperatura ambiente até total desaparecimento do ácido de partida.

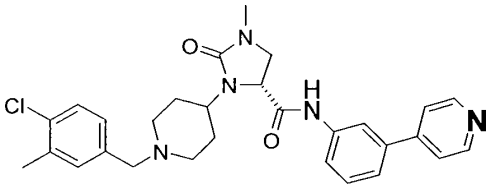
O solvente e os voláteis foram removidos sob pressão reduzida, o resíduo oleoso espesso foi purificado por LC-MS preparativo, proporcionando o exemplo 116 (como sal de TFA) (0,02 mg).HPLC (Tr) = 8,38 min (método O)

Os exemplos seguintes são sintetizados em analogia à preparação do exemplo 116:



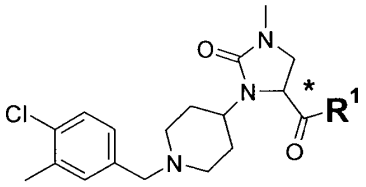
Exemplo	R1	Tr [min] (método)	Bloco de construção
117		8,27 (P)	**A5**
118		6,90 (P)	**A5**
119		8,38 (O)	**A5**

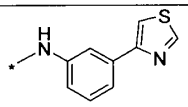
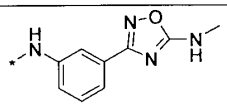
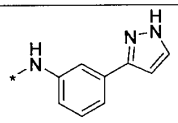
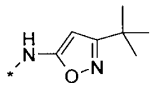
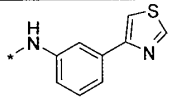
Exemplo 120

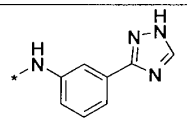
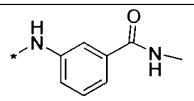
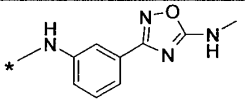
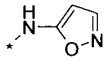
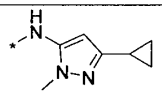
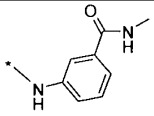


Bloco de construção **A7** (0,07 g) foi dissolvido em DMF seca (2 ml); HATU (0,09 g) e DIPEA (0,15 mL) foram adicionados na sequência e o total agitado à temperatura ambiente por 15 min. Então, 3-piridin-4-il-fenilamina foi adicionada (0,04 g) e a solução amarela resultante agitada a 40°C até toal desaparecimento do ácido de partida. O solvente e os voláteis foram removidos sob presão reduzida; o resíduo oleoso foi purificado por LC-MS preparativo, proporcionando o composto do título (com sal de TFA) (62 mg). HPLC (Tr) = 10,02 min, Método = F

Os exemplos seguintes são sintetizados em analogia à preparação do exemplo **120**

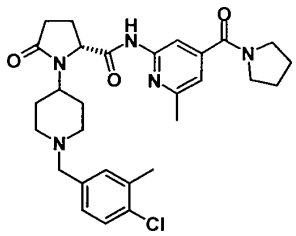


Nº	R1	*	Tr [min] (método)	Bloco de construção
121		R	7,33 (P)	**A7**
122		R	6,90 (P)	**A7**
123		R	7,08 (P)	**A7**
124		S	3,05 (G)	**A8**
125		S	2,88 (G)	**A8**

Nº	R1	*	Tr [min] (método)	Bloco de construção
126		S	2,43 (G)	**A8**
127		S	8,27 (F)	**A8**
128		S	2,72 (G)	**A8**
129		S	2,49 (G)	**A8**
130		R	2,67 (G)	**A6**
131		R	2,49 (G)	**A6**

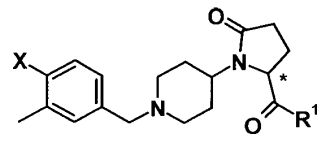
S.4.2. Síntese dos exemplos de acordo com o procedimento B (exemplos 132 – 191)

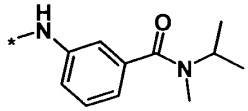
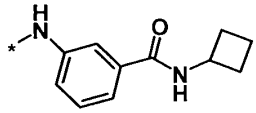
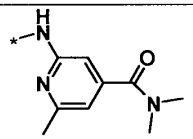
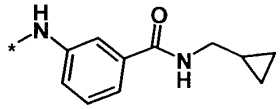
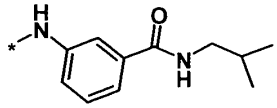
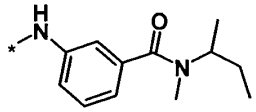
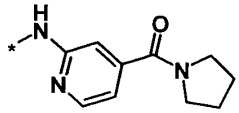
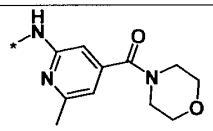
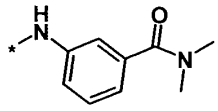
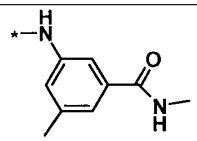
Síntese do exemplo 132

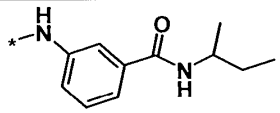
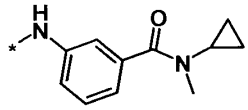
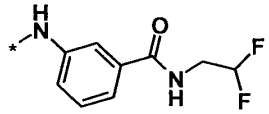
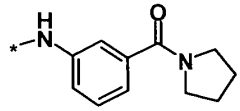
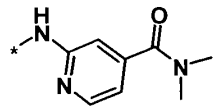
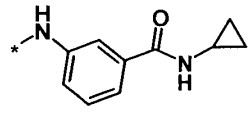
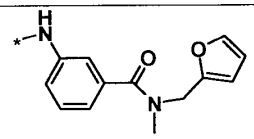
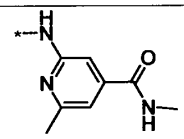
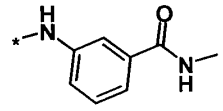
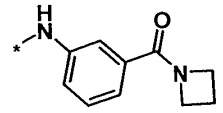
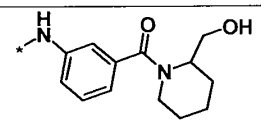
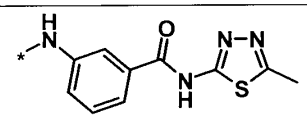


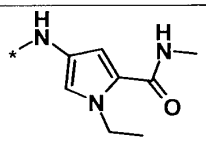
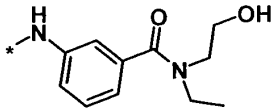
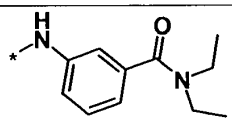
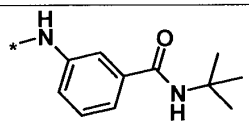
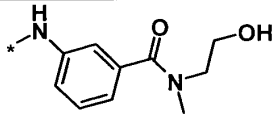
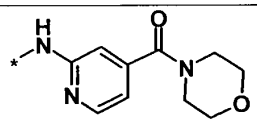
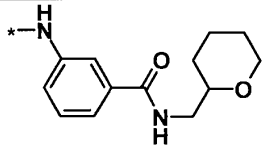
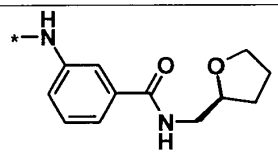
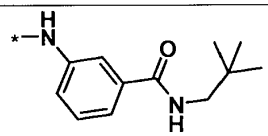
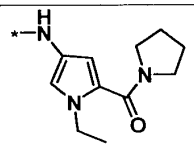
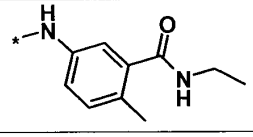
Em uma solução agitada do Bloco de construção **B1** (120 mg) em DMF (2 ml) à temperatura ambiente, foi adicionado DIPEA (0,2 ml), HATU (175 mg). Após 20 min, pirrolidina (49 mg) foi adicionada e a mistura agitada por mais 1,5h. Algumas gotas de água e TFA foram adicionadas e a mistura foi separada através de HPLC de fase reversa. As frações desejadas foram coletadas, combinadas e liofilizdas para render o exemplo **132** (30 mg) como o sal de TFA. HPLC: Tr = 1,29 min (método D)

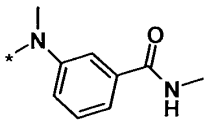
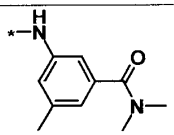
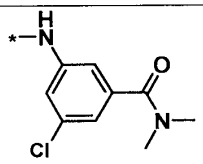
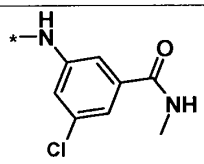
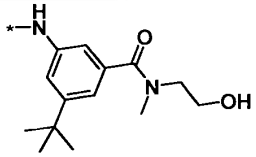
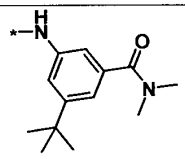
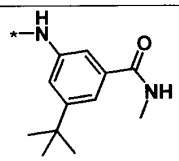
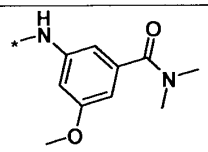
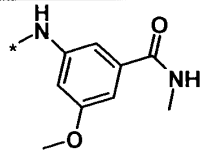
Os exemplos seguintes foram sintetizados a partir do bloco de construção **B1** a **B18** em analogia ao exemplo 132.

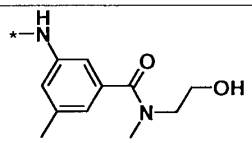
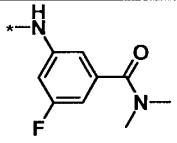
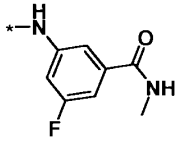
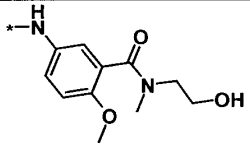
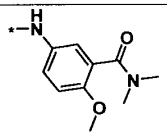
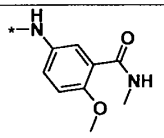
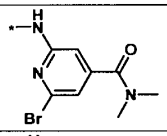
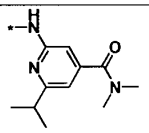
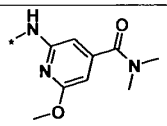
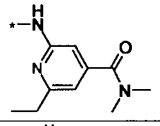
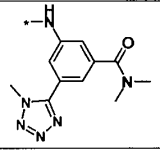


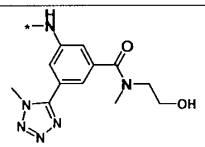
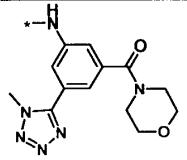
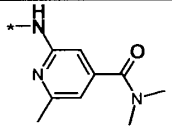
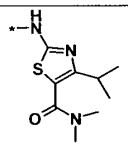
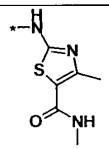
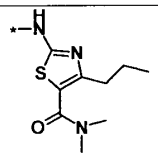
Nº	R1	X	*	Tr [min] (método)	Bloco de construção
133		Cl	R	1,34 (D)	**B4**
134		Cl	R	1,34 (D)	**B4**
135		Cl	R	1,26 (D)	**B1**
136		Cl	R	1,35 (D)	**B4**
137		Cl	R	1,34 (D)	**B4**
138		Cl	R	1,37 (D)	**B4**
139		Cl	R	1,32 (D)	**B3**
140		Cl	R	1,26 (D)	**B1**
141		Cl	R	1,28 (D)	**B4**
142		Cl	R	1,29 (D)	**B2**

Nº	R1	X	*	Tr [min] (método)	Bloco de construção
143		Cl	R	1,36 (D)	**B4**
144		Cl	R	1,32 (D)	**B4**
145		Cl	R	1,32 (D)	**B4**
146		Cl	R	1,31 (D)	**B4**
147		Cl	R	1,24 (D)	**B3**
148		Cl	R	1,29 (D)	**B4**
149		Cl	R	1,38 (D)	**B4**
150		Cl	R	1,26 (D)	**B1**
151		Cl	R	1,25 (D)	**B4**
152		Cl	R	1,30 (D)	**B4**
153		Cl	R	1,29 (D)	**B4**
154		Cl	R	1,34 (D)	**B4**

Nº	R1	X	*	Tr [min] (método)	Bloco de construção
155		Cl	R	1,53 (B)	**B5**
156		Cl	R	1,25 (D)	**B4**
157		Cl	R	1,35 (D)	**B4**
158		Cl	R	1,39 (D)	**B4**
159		Cl	R	1,22 (D)	**B4**
160		Cl	R	1,24 (D)	**B3**
161		Cl	R	1,29 (D)	**B4**
162		Cl	R	1,28 (D)	**B4**
163		Cl	R	1,41 (D)	**B4**
164		Cl	R	1,53 (B)	**B5**
165		Cl	R	1,59 (B)	**B1**

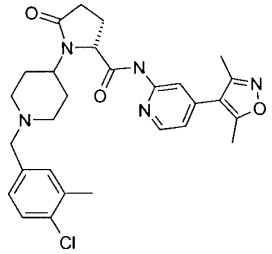
Nº	R1	X	*	Tr [min] (método)	Bloco de construção
166		Cl	R	1,26 (D)	**B6**
167		Cl	R	1,22 (E)	**B2**
168		Cl	R	1,26 (E)	**B8**
169		Cl	R	1,24 (E)	**B8**
170		Cl	R	1,25 (E)	**B10**
171		Cl	R	1,35 (E)	**B10**
172		Cl	R	1,30 (E)	**B10**
173		Cl	R	1,22 (E)	**B9**
174		Cl	R	1,19 (E)	**B9**

Nº	R1	X	*	Tr [min] (método)	Bloco de construção
175		Cl	R	1,14 (E)	**B2**
176		Cl	R	1,24 (E)	**B7**
177		Cl	R	1,20 (E)	**B7**
178		Cl	R	1,12 (E)	**B11**
179		Cl	R	1,18 (E)	**B11**
180		Cl	R	1,18 (E)	**B11**
181		Cl	R	1,34 (D)	**B15**
182		Cl	R	1,36 (D)	**B13**
183		Cl	R	1,29 (D)	**B14**
184		Cl	R	1,31 (D)	**B12**
185		Cl	R	1,17 (E)	**B16**

Nº	R1	X	*	Tr [min] (método)	Bloco de construção
186		Cl	R	1,24 (D)	**B16**
187		Cl	R	1,26 (D)	**B16**
188		Br	R	1,28 (D)	**B18**
189		Cl	R	1,34 (D)	**B17**
190		Cl	R	1,50 (B)	**B19**
191		Cl	R	1,34 (D)	**B20**

S.4,3, Síntese dos exemplos de acordo com o procedimento C (exemplos 192 – 196)

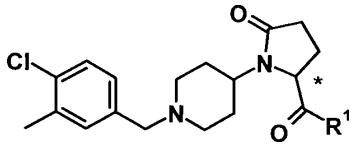
Exemplo 192

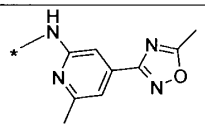
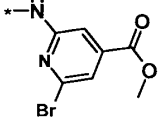
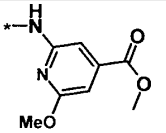
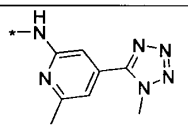


2-Cloro-4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-piridina (25 mg) e bloco de construção **C1** (25mg) foram dissolvidos em dioxano seco (1,2 ml) sob atmosfera inerte e acetato de paládio(II) (2 mg), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (11 mg) e carbonato de césio (81mg) foram adicionados sub-

sequentemente. A mistura foi aquecida a 100°C e agitada por 18h. Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com DCM, lavada com água and salmoura, secada sob Na2SO4, filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O bruto foi purificado por cromatografia de coluna rápida (10 g de cartucho de sílica-gel Isolute®; eluição de gradiente: DCM/MeOH de 97/3 a 95/5) proporcionando o composto do título (49mg). HPLC (Tr) = 9,47 min (método O)

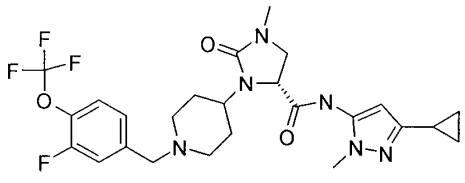
Os exemplos seguintes são sintetizados em analogia à preparação do exemplo **192**



Nº	R1	*	Tr [min] (método)	Bloco de construção
193		R	3,37 (L)	**C1**
194		R	1,45 (D)	**C1**
195		R	1,46 (D)	**C1**
196		R	1,23 (E)	**C1**

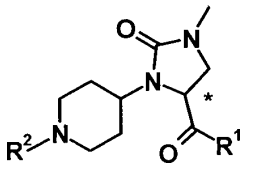
S.4.4. Síntese dos exemplos de acordo com o procedimento D (exemplos 197 – 208)

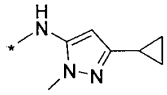
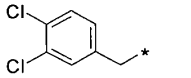
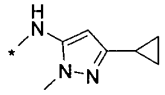
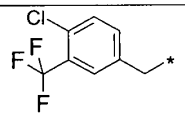
Exemplo 197



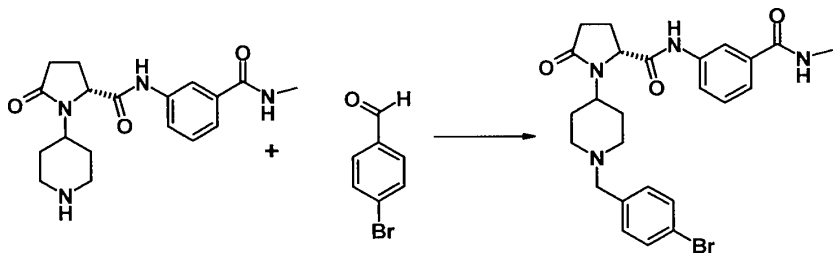
Bloco de construção **D1** (0,08 g) e bezaldeído de 3-fluoro-4-trifluorometóxi (0,05 g) foram dissolvidos em 25% de MeOH em DCM (4 ml) e a solução resultante agitada à temperatura ambiente por 30 min. Cianoboroidreto de sódio (0,02 g) foi então adicionado em uma porção e o total deixado reagir durante a noite. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, 10% de K2CO3 aq. (3 ml) e DCM (5 ml) foram adicionados, as camadas separadas, a fase orgânica secada sobre Na2SO4 e evaporada à secura. O bruto resultante foi então purificado por LC-MS preparativo para proporcionar o composto alvo como o sal de TFA (0,03 g). HPLC (Tr) = 7,01 min (método P)

Os exemplos seguintes são sintetizados em analogia à preparação do exemplo **197**



Nº	R1	R2	*	Tr[min] (método)	Bloco de construção
198			R	2,60 (G)	**D1**
199			R	9,30 (O)	**D1**

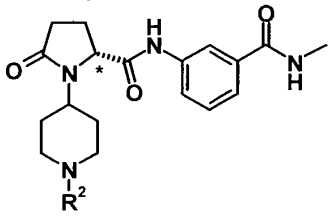
Síntese do exemplo 200

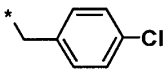
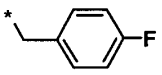
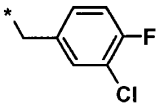
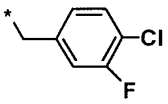
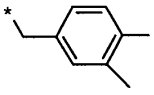
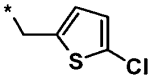


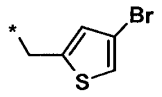
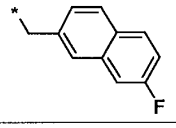
D2 **200**

D2 (0,05 g) foi dissolvido em EtOH (1 ml) e de 4-bromobenzaldeído (0,081 g), HOAc (0,026 g) e uma pequena quantidade de peneira molecular 4 Å foi adicionado e a suspensão agitada a 25°C durante a noite. Triacetoxiboroidreto de sódio (0,154 g) foi adicionado e novamente a mistura agitada por 1h, concentrada e suspensa em MeOH, água e TFA. Após filtração, a mistura foi separada através de HPLC de fase reversa e frações contendo o produto coletado e liofilizado para prover o exemplo **200** (0,049 g). HPLC: 1,21 min (método D)

Os exemplos seguintes **201**-**208** foram sintetizados em analogia ao exemplo **200** a partir do bloco de construção **D2 ou D3.**

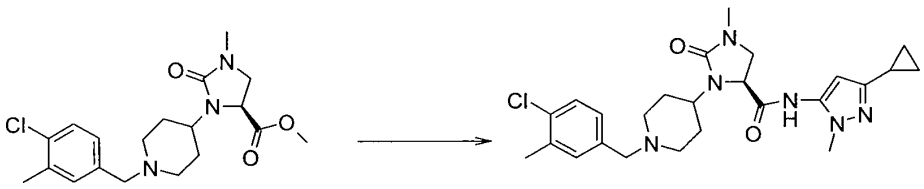


Nº	R2	*	Tr [min] (método)	Bloco de construção
201		R	1,20 (D)	**D2**
202		R	1,14 (D)	**D2**
203		R	1,21 (D)	**D2**
204		R	1,23 (D)	**D2**
205		R	1,23 (D)	**D2**
206		R	1,18 (D)	**D2**

207		R	1,18 (D)	**D2**
208		R	1,29 (D)	**D3**

S.4.5. Síntese dos exemplos de acordo com o procedimento E

Exemplo 209

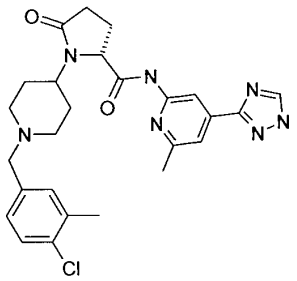


I12.2

Intermediário **I12,2**, (0,20 g), 3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-amina (0,14 g), t-butóxido de potássio (0,10 ml de uma solução de THF a1M) e dioxano (2 ml) foram transferidos a um frasco de micro-ondas e aquecidos sob irradiação de micro-ondas sob as seguintes condições: energia máx 150 W, T 150°C, 15 min; após o primeiro ciclo, 0,05 mL de base foi adicionado e mais dois ciclos de irradiação desempenhados sob as mesmas condições. A mistura de reação foi evaporada à secura, e o resíduo oleoso foi purificado por LC-MS preparativo proporcionando exemplo 208 (como sal de TFA) (0,09 g). HPLC (Tr) = 7,12 min (método P)

S.4,6, Síntese dos exemplos de acordo com o procedimento F (exemplos 210-212)

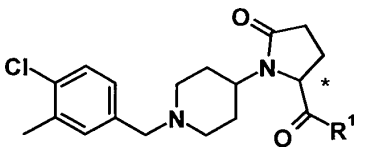
Exemplo 210

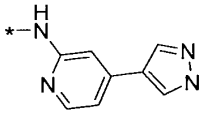
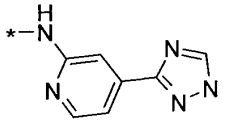


Bloco de construção **F1** (70 mg) foi dissolvido em etanol (5 ml) e ácico clorídrico conc. (1,5 ml) foi adicionado. A solução foi agitada à tempe-

ratura ambiente por 4h. Etanol foi removido sob pressão reduzida e o resíduo dividido entre solução aquosa saturada de NaHCO3 e EtOAc. As camadas foram separadas e a fase aquoas extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados forqam lavados com salmoura, secados sobre Na2SO4, filtrados e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O bruto foi purificado por cromatografia de coluna rápida (5 g de cartucho de sílica-gel Isolute®; eluição de gradiente: DCM/MeOH de 97/3 para 95/5) proporcionando o composto do título (55 mg). HPLC (Tr) = 8,08 min (método O)

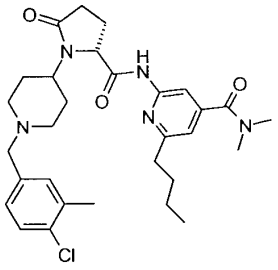
Exemplo **211-212** foi sintetizado em analogia ao exemplo **210,**



Nº	R1	*	Tr [min] (método)	Bloco de construção
210		R	8,50(O)	**F2**
211		R	2,37(M)	**F3**

S.4.7. Síntese dos exemplos de acordo com o procedimento G (exemplos 213-216)

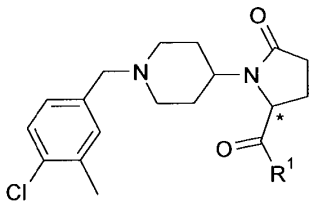
Exemplo 213

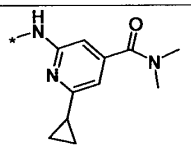
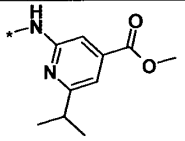
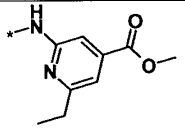


Em uma solução do exemplo **181** (36 mg) em dioxano (3 ml) foi adicionado dppfPdCl2 (2,3 mg) e brometo de butilzinco (0,137 ml de uma solução a 0,5 M em THF) sob uma atmosfera de argônio. A solução foi agitada por 45 min à temperatura ambiente antes de dppfPdCl2 adicional (2

mg) e brometo de butilzinco (0,07 ml de uma solução a 0,5 M em THF) foi adicionado e a solução foi agitada por mais 20 min à temperatura ambiente. A reação foi extinta com algumas gotas de água, a mistura resultante foi diluída com dioxane e filtrada. O filtrado foi concentrado e o produto bruto purificado por HPLC de fase reversa proporcionando o composto do título (19 mg). HPLC: 1,41 min (método D).

Os exemplos seguintes foram sintetizados em analogia ao exemplo **213**



Nº	R1	*	Tr [min] (método)	Bloco de construção
214		R	1,34 (D)	**exemplo 181**
215		R	1,48 (D)	**exemplo 194**
216		R	1,42 (D)	**exemplo 194**

S.5.1 métodos cromatográficos (métodos HPLC e UPLC)

Método A

Águas ZQ2000 MS, Alliance 2790 HPLC, Águas 2996 DAD (210-500 nm), Águas 2700 de Amostrador automático

Fases móveis:

A: Água com 0,10% de TFA

B: Acetonitrila com 0,10% de TFA

Tempo em min	%A	%B	Vazão em ml/min
0,00	95	5	1,00

0,10	95	5	1,00
3,60	2	98	1,00
6,50	2	98	1,00
7,00	95	5	1,00

Fase estacionária: Águas, Sunfire C18, 3,5 µm, 4,6 X 50 mm.

Temperatura da coluna: constante a 40°C.

Método B

Águas ZQ2000 MS, HP1100 HPLC + DAD (210-500nm), Gilson 215 de Amostrador automático.

Fases móveis:

A: Água com 0,10% de TFA

B: Acetonitrila com 0,10% de TFA

Tempo em min	%A	%B	Vazão em ml/min
0,00	95	5	1,50
2,00	0	100	1,50
2,50	0	100	1,5
2,60	95	5	1,50

Fase estacionária: Águas, Sunfire C18, 3,5 µm, 4,6 X 50 mm.

Temperatura da coluna: constante a 40°C.

Método C

Alliance 2690/2695 HPLC, águas 996/2996 DAD (210-400 nm)

fases móveis:

A: água com 0,10% de TFA

B: acetonitrila com 0,10% de TFA

tempo em min	%A	%B	vazão em ml/min
0,00	95	5	2,50
0,20	95	5	2,50
1,50	2	98	2,50
1,70	2	98	2,50
1,90	95	5	2,50
2,20	95	5	2,50

Fase estacionária Merck Chromolith® Flash RP-18e, 4,6 mm x 25 mm (a 25°C).

Método D

Alliance 2690/2695 HPLC, águas 996/2996 DAD (210-400 nm)

fases móveis:

A: água com 0,10% de TFA

B: acetonitrila com 0,10% de TFA

tempo em min	%A	%B	vazão em ml/min
0,00	95	5	2,80
0,30	95	5	2,80
1,60	2	98	2,80
1,90	2	98	2,80
2,00	95	5	2,50

Fase estacionária Merck ChromolithTM Flash RP-18e, 3 mm x 100 mm (a 25°C).

Método E

Águas ZQ MS, Alliance 2690/2695 HPLC, Águas 996/2996 de detector de disposição de diodo

Fases móveis:

A: Água com 0,10% de NH3

B: Acetonitrila com 0,10% de NH3

Tempo em min	%A	%B	Vazão em ml/min
0,00	95	5	3,00
0,20	95	5	3,00
1,50	2	98	3,00
1,90	2	98	3,00
2,00	2	98	3,00

Fase estacionária: Águas, X-Bridge, C18, 3,5 µm, 4,6 X 20 mm.

Temperatura da coluna: constante a 25°C.

Detecção de disposição de diodo está na faixa de comprimeito de onda de 210-500 nm.

Método F

Instrumento: LC/MS ThermoFinnigan. HPLC Surveyor DAD, MSQ Quadrupolo; coluna: simetria C8, 5 um, 3 x 150 mm; eluente A: 90% de água +10%de acetonitrila+formiato de amônio a 10mM; eluente B= ACN 90%+10% H2O+NH4COOH a 10mM; gradiente: A(100) por 1,5 min, então para B (100) em 10 min por 1,5 min; vazão: 1,2 mL/min; Detecção de UV: 254nm; fonte de íon: APCI

Método G

Instrumento: LC/MS Águas. HPLC Alliance 2695 DAD, ZQ Quadrupolo; coluna: Sunfire MS-C18, 3,5um, 4,6x50 mm; eluente A: água +0,1% de TFA + 10% de acetonitrila; eluente B: acetonitrila; gradiente: A/B(80:20), então para A/B (10:90) em 3,25 min por 0,75 min; vazão:1,3 ml/min; Detecção de UV: 254nm; fonte de íon: ESI.

Método H

Instrumento: LC/MS Águas. HPLC Alliance 2695 DAD, ZQ Quadrupolo; coluna: Xterra MS-C18, 3,5um, 4,6x50 mm; eluente A: água +0,1% de TFA + 10% de acetonitrila; eluente B: acetonitrila; gradiente: A (100), então para A/B (10:90) em 3,25 min por 0,75 min; vazão:1,3 ml/min; Detecção de UV: 254nm; fonte de íon: ESI.

Método L

Instrumento: LC/MS Águas. HPLC Alliance 2695 DAD, ZQ Quadrupolo. Coluna: Xterra MS-C8, 3,5 um, 4,6x50 mm; eluente A : água + formiato de amônio a 5mM + 10% de acetonitrila; eluente B : acetonitrila; gradiente: A 100, então para A/B (10:90em in 3,25 min por 0,75 min; vazão: 1,3 ml/min ; Detecção de UV: 254nm; fonte de íon: ESI.

Método M

Instrumento: UPLC/MS Águas. Sistema Acquity UPLC®, ZQ Quadrupolo. Coluna: HSS C18, 1,8 um, 2,1x50 mm; eluente A: água + formiato de amônio a 5mM + 10% de acetonitrila; eluente B : acetonitrila; gradiente: A/B (90:10), então para A/B (10:90) em 1,70 min por 0,64 min; vazão: 0,56 ml/min ; Detecção de UV: 254nm; Fonte de íon: ESI.

Método N

Instrumento: UPLC/MS Águas. Sistema Acquity UPLC®, ZQ Quadrupolo. Coluna: BEH C18, 1,7um, 2,1x50 mm; eluente A: água +0,1% de TFA + 10% de acetonitrila; eluente B: acetonitrila; gradiente: A/B(50:50), então para A/B (10:90) em 1,99 min por 0,77 min; vazão: 0,48 ml/min; Detecção de UV: 254nm; Fonte de íon: ESI.

Método O

Instrumento: LC/MS ThermoFinnigan. HPLC Surveyor DAD, MSQ Quadrupolo; coluna:SynergyHydro-RP80A, 4 um, 4,60 x 100 mm; eluente A: 90% de água +10% de acetonitrila+formiato de amônio a 10mM; eluente B= ACN 90%+10% de H2O+NH4COOH a 10mM; gradiente: A(100) por 1,5 min, então para B (100) em 10 min por 1,5 min; vazão: 1,2 mL/min; Detecção de UV: 254nm; Fonte de íon: APCI

Método P

Instrumento: LC/MS ThermoFinnigan. HPLC Surveyor DAD, Finnigan LCQduo Ion trap; coluna: simetria –C18, 5 um, 3x150 mm; eluente A: 95% de água +5% de acetonitrila+ácido fórmico a 0,1%; eluente B= 95% deAcetonitrila +5% de água+ácido fórmico a 0,1%; gradiente: A/B(95/5) por 1,5 min, então para A/B (5/95) em 10 min por 1,5 min; vazão: 1 mL/min; Detecção de UV: 254nm; Fonte de íon: ESI

Método Q

Instrumento: LC/MS Águas. HPLC Alliance 2695 DAD, ZQ Quadrupolo. Coluna: Zorbax Eclipse Plus C18, 3,5 um, 4,6x50 mm; eluente A : água + formiato de amônio a 5mM + 10% de acetonitrila; eluente B : acetonitrila; gradiente: A 100, então para A/B (10:90) em 3, 5 min por 1 min; vazão: 1,3 ml/min ; Detecção de UV: 254nm; Fonte de íon: ESI.

S.5.2 métodos cromatográficos: métodos GC

Método 3A

Instrumento: GC/MS Finnigan TRACE GC, TRACE MS Quadrupolo; coluna: Agilent DB-5MS, 25m x 0,25mm x 0,25 um; transporte de gás: hélio; vazão: 1 ml/min de fluxo constante; programa do forno: 50°C (mantido por 1 min.), a 100°C em 10°C / min., a 200°C em 20°C / min., a 300°C em 30°C / min.; Detecção: TRACE MS quadrupolo; Fonte de íon: EI.

Aquecimento de micro-ondas

Tipo de aparelho de micro-ondas: instrumentos Discover® CEM, equeipados com frascos de 10 35 mL;

Parte FARMACOLÓGICA

Em outro aspecto, a presente invenção pode ser usada para avaliar os agonistas ou antagonistas específicos putativos de umreceptor acoplado à proteína G. A presente invenção é direcionadao ao uso desses compostos na preparação e execução de ensaios de varredura para compostos que modulam a atividade dos receptores de quimiocina. Além disso, os compostos dessa inveção são úteis no estabelecimento ou determinação do local de ligação de outros compostos para receptores de quiniocina, por exemplo, pela inibção competitiva ou como uma referência em um ensaio para comparar sua atividade conhecida com um composto com uma atividade desconhecida. Quando desenvolvendo novos ensaios ou protocolos, compostos de acordo com a presente invenção poderiam ser usados para testas sua eficácia.

Especificamente, tais compostos podem ser providos em um kit commercial, por exemplo, para uso em pesqueisa farmacêutica envolvendo as doenças mencionadas anteriorments. Os compostos da presente invenção também são úteis para a avaliação de moduladores específicos putativos dos receptores de quimiocina. Além disso, ele poderia utilizar compostos dassa invenção para examiner a especificidade dos receptores acoplados à proteina G que não pretendem ser receptors de quimiocina, nem servindo como exemplos dos compostos que não se ligam nem como variantes estruturais dos compostos ativos desses receptores que podem ajudar a definir locais específicos de interação.

O teste de ligação de receptor CCR3 é baseado em uma linhagem de célula K562 (células blásticas mielogênicas de leucemia) transfectada com o receptor de quimiocina humana CCR3 (células hCCR3-C1). As membuanas de célula foram preparadas através do rompimento das células hCCR3-C1 pela decomposição de nitrogênio. A preparação foi centrifugada a 400 g, 4°C por 30 min. O sobrenadante foi transferido para dentro de tubos

frescos seguido por uma segunda centrifugação a 48000 g, 4°C por 1h. As membranas foram ressupensas no tampão de incubação de SPA (HEPES a 25mM, MgCl2 6xH2O a 25mM, CaCl2 2xH2O a 1mM) sem albumina de soro bovino e homogeneizadas passando através de uma agulha de uso único (Terumo, 23Gx1"). As membranas foram armazenadas em alícotas a -80°C.

O ensaio de ligação do receptor CCR3 foi desempenhado em um Ensaio de Proximidade de Cintilação (SPA) porjetado com o 125Iodo-eotaxin-1 humano recombinante de radioligante. Membranas de célula de células hCCR3 C1 foram novamente homegenizadas passando através de uma agulha de uso único (Terumo, 23Gx1") e diluídas em tamão de incubação de SPA em concentrações adequadas (0,5 –10 µg proteína/cavidade) em placas de microtitulação de 96 cavidades (1450-514, Perkin Elmer). O ensaio de SPA foi estabelecido no tampão de incubação de SPA com um volume final de 200µl e concentração final de HEPES a 25mM, MgCl2 6xH2O a 25mM, CaCl2 2xH2O a 1mM e 0,1% de albumina de soro bovino. A mistura de ensaio de SPA continha 60 µl da suspensão da membrana, 80 µl de contas de PVT revestidas com aglutinina de gérmen de trigo (cintilador orgânico, GE Healthcare, RPNQ-0001) 0,2 mg/cavidade), 40 µl de 125Iodo-eotaxin-1 humano recombinante (Biotrend), diluídos em tampão de SPA a uma concentração final de 30,000 dpm por cavidade, e 20 µl do compostos de teste (dissolvido em diluições de DMSO). A mistura de ensaio de SPA foi incubada por 2h à temperatura ambiente. Radioatividade ligada foi determinada com um contador de cintilação (Micro Beta "Trilux", Wallac).

Controles foram incluídos para ligação total (nenhum displacer adicionado, Bo) e ligação não específica (NSB) pela adição de Eotaxin-1 humano recombinante não marcado (Biotrend, Cat nº300-21) ou um composto de referência.

Determinação da afinidade de um compost de teste foi calculada pela subtração da ligação não específica (NSB) da ligação total (Bo) ou da ligação na presença do compostos de teste (B) em uma concentração do composto dado. O valor de NSB foi ajustado para 100% de inibição. O valor de Bo-NSB foi ajustado para 0% de inibição.

% dos valores de inibição foi obtida em uma concentração de compostos definida, por exemplo, a 1μM, % de inibição do composto de testes foi calculada pela fórmula 100-((B-NSB)*100/(Bo-NSB)). % dos valores de inibição acima de 100% é encontrada pela variância do ensaio.

A constante dissociação Ki foi calculada pela montage iterative dos dados experimentais obtidos em diversas concentrações de composto durante uma faixa de dose de 0,1 a 10000nM usando a lei do programa com base na ação da massa "easy sys" (Schittkowski, Num Math 68, 129-142 (1994)).

A utilidade dos compostos de acordo com a presente invenção como inibidores de atividade do receptor de quimiocina pode ser demonstrada pela metodologia conhecida na técnica, tais como os ensaios para ligação do ligante CCR3, como descrito por Ponath et al., J. Exp. Med., 183,2437-2448 (1996) e Uguccioni et al., J. Clin. Invest., 100,11371143 (1997). Linhagens de célula para expressão do receptor de interesse incluem aquelas que naturalmente expressam o receptor de quimiocina, tais como EOL-3 ou THP-1, aquelas induzidaspara expresser o receptor de quimiocina pela adição de agents químicos ou protein, tais como células HL-60 ou AML14,3D10 tratadas com, por exemplo, ácido butírico com interleucina-5 presente, ou uma célula engenheirada para expressar um receptor de quimiocina recombinante, tais como células L1,2, K562, CHO ou HEK-293, Finalmente, células de sangue e tecido, por exemplo, eosinófilos de sangue periférico humano, isolados usando métodos como descrito por Hansel et al., J. Immunol. Métodos, 145,105-110 (1991), podem ser utilizados em tais ensaios. Em particular, os compostos da presente invenção têm atividade em ligação para o receptor CCR3 nos ensaios mencionados anteriormente e inibem a ativação de CCR3 pelos ligantes CCR3, incluindo eotaxin-1, eotaxin-2, eotaxin-3, MCP-2, MCP-3, MCP-4 ou RANTES.

Como usado aqui, "atividade" pretende significar um compost demonstrando uma inibição de 50% a 1μM ou superior em inibição quando medida nos ensaios mencionados anteriormente. Tal resultado é indicative

da atividade intrínseca dos ompostos como inibidor da atividade do receptor CCR3,

% de inibição e valores de Ki são (Eotaxin-1 humano em CCR3-Rezeptor humano):

Nº	CCR3 % de inib. em 1µM	CCR3 Ki (nM)
1	101	4
2	98	4
3	75	240
4	99	5
5	98	6
6	100	7
7	97	7
8	99	9
9	95	12
10	98	16
11	92	27
12	84	88
13	71	373
14	60	540
15	38	1111
16	98	20
17	100	5
18	96	7
19	98	7
20	97	9

Nº	CCR3 % de inib. em 1μM	CCR3 Ki (nM)
21	96	11
22	84	13
23	95	18
24	99	22
25	91	21
26	97	27
27	96	28
28	97	29
29	94	31
30	95	47
31	93	50
32	82	145
33	83	150
34	80	152
35	83	152
36	80	159
37	80	175
38	78	211
39	80	227
40	75	229
41	66	395
42	63	482
43	59	523
44	63	552

Nº	CCR3 % de inib. em 1μM	CCR3 Ki (nM)
45	50	713
46	44	873
47	31	1188
48	40	965
49	41	1184
50	41	1287
51	30	1615
52	28	1752
53	33	2010
54	90	89
55	78	235
56	76	254
57	74	302
58	76	221
59	66	402
60	65	430
61	57	492
62	63	507
63	60	518
64	60	545
65	57	602
66	81	658
67	52	700
68	48	715

Nº	CCR3 % de inib. em 1µM	CCR3 Ki (nM)
69	55	749
70	46	791
71	49	810
72	48	875
73	48	922
74	46	927
75	97	30
76	97	37
77	96	38
78	94	50
79	91	52
80	95	55
81	89	111
82	87	153
83	81	223
84	77	232
85	68	350
86	65	419
91	98	18
93	95	29
94	94	52
95	94	40
96	51	670
97	50	669

Nº	CCR3 % de inib. em 1µM	CCR3 Ki (nM)
98	75	202
99	91	67
100	100	7
101	95	45
102	100	19
103	54	1402
104	24	2399
105	99	5
106	100	3
107	99	13
108	98	4
114	99	4
115	80	18
116	93	47
117	98	17
118	94	40
119	87	81
120	95	35
121	98	21
122	95	30
123	95	34
124	93	41
125	97	58
126	89	71

Nº	CCR3 % de inib. em 1µM	CCR3 Ki (nM)
127	90	81
128	87	96
129	70	334
130	91	77
131	89	85
132	102	1
133	100	3
134	101	3
135	101	3
136	100	4
137	101	4
138	101	4
139	101	5
140	98	6
141	94	6
142	100	17
143	99	7
144	100	7
145	99	8
146	100	8
147	99	8
148	99	10
149	99	10
150	97	10

Nº	CCR3 % de inib. em 1μM	CCR3 Ki (nM)
151	95	18
152	100	12
153	99	12
154	98	14
155	98	15
156	98	15
157	99	15
158	100	16
159	96	19
160	97	19
161	97	20
162	97	20
163	99	23
164	96	24
165	90	62
166	60	905
167	98	6
168	99	4
169	99	19
170	100	6
171	99	5
172	95	7
173	99	13
174	99	13

Nº	CCR3 % de inib. em 1µM	CCR3 Ki (nM)
175	99	6
176	100	11
177	97	24
178	86	108
179	95	34
180	97	16
182	99	4
183	75	232
184	100	8
185	98	1
186	99	1
187	99	4
188	99	6
189	100	4
190	100	6
191	100	5
192	96	6
193	99	19
196	89	95
197	44	1251
198	91	67
199	66	453
200	86	114
201	86	119

Nº	CCR3 % de inib. em 1μM	CCR3 Ki (nM)
202	69	390
203	75	237
204	80	299
205	76	247
206	77	357
207	75	442
208	94	43
209	95	33
210	96	13
211	93	48
212	97	26
213	66	414
214	101	2

INDICAÇÕES

Os compostos do presente pedido são úteis para fabricação de um medicamento para prevenção e/ou tratamento de doenças em que a atividade de um receptor CCR3 está envolvida.

A fabricação de um medicamento é preferida para prevenção e/ou tratamento de uma ampla variedade de distúrbios ou doenças inflamatórias, infecciosas e imunoregulatórias das queixas respiratórias ou gastrointestinais, doenças inflamatórias das juntas e doneças alérgicas da nasofaringe, olhos, e pele, incluindo asma e doenças alérgicas, doenças eosinofílicas, infecção por micróbios patogênicos (os quais, pela definição, incluem vírus), bem como patologias autoimunes tais como artrite reumatoide e aterosclerose, bem como doenças associadas com neovascularização aumentada anormal tais como degeneração macular relacionada com a idade (AMD), retinopatia diabética e edema macular diabético. Degeneração macular rela-

cionada com a idade é a principal causa de cegueira em todo o mundo. A maioria das cegueiras em AMD resulta da invasão da retina pela neovascularização coroidal. CCR3 é expecíficamente expresso em células neovascular coroidais de pacientes com AMD. Em um modelo usado frequentemente, o animal camundongo para neovascularização coroidal induzida por dano de lase a AMD foi diminuído pela depleção genética de ligantes CCR3 ou CCR3 bem como pelo tratamento dos camundongos com um anticorpo anti-CCR3 ou um antagonista CCR3 (Takeda et al.,Nature 2009, 460(7252):225-30)

Mais preferida é a fabricação de um medicamento para a prevenção e/ou tratamento de, por exemplo, doenças e condições inflamatórias ou alérgicas, incluindo doenças alérgicas respiratórias tais como asma, rinite alérgica perene ou sazonal, conjuntivite alérgica, doenças do pulmão por hipersensibilidade, pneumonite por hipersensibilidade, celulite eosinofílica (por exemplo, síndrome de Well), pneumonias eosinofílicas (por exemplo, síndrome de Loeffler, pneumonia eosinofílica crônica), fasceíte eosinofílica (por exemplo, síndrome de Shulman), hipersensibilidade tardia, doenças do pulmão intersticial (ILD) (por exemplo, fibrose pulmonar idiopática ou ILD associado com artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, espondilite anquilosante, esclerose isquêmica, síndrome de Sjogren, polimiosite ou dermatomiosite); asma não alérgica; broncoconstrição induzida por exercício; anafilaxia sistêmica ou respostas à hipersensibilidade, alergias a drogas (por exemplo, para penicilina, cefalosporina), síndrome de eosinofilia-mialgia devido à ingestão de tritofano contaminado, alergia a insetos; doenças autoimune, tais como artrite reumatoide, artrite psoriática, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico, miastenia grave, trombocitopenia imune (ITP adulto, trombocitopenia neonatal, ITP pediátrica), anemia hemolítica imune (autoimune e induzido por droga), síndrome de Evans (plaqueta ecitopenias imune de células vermelhas), doença de Rh do vizinho, síndrome de Goodpasture (doença anti-GBM), celíaco, diabetes juvenil de cardiomiopatia autoimune; glomerulonefrites, tireoidite autoimune, doença de Behcet; rejeição de enxerto (por exemplo, em transplante), incluindo rejeição de aloenxerto

ou doença do enxerto versus hospedeiro; doneças do intestino inflamatório, tais como doença de Crohn e colite ulcerativa; espondiloartropatias, esclero-derma; psoríase (incluindo psoríase mediada por célula T) e dermatoses inflamatórias tais como uma dermatite, eczema, dermatite atópica, dermatite de contato alérgica, urticária; vasculite (por exemplo, necrosante, cutânea, e vasculite de hipersensibilidade); eritema nodoso; mioste eosinofílico, fasceíte eosinofílico, cânceres com infiltração de leucócito da pelo e órgãos; doença pulmonar osbtrutiva crônica, degeneração açular relacionado à idade (AMD), retinopatia diabética e edema macular diabética.

Método de TRATAMENTO

Portanto, a presente invenção é direcionada aos compostos que são úteis na prevenção e/ou tratamento de uma ampla variedade de doenças e distúrbios inflamatórioas, infecciosos e imunorregulatório, incluindo asma e doenças alérgicas, doença pulmonary obstrutiva crônica, infecção por micróbios patogênicos (os quais, pela definição, incluindo vírus), patologias autoimune tais como a artrite reumatoide e aterosclerose bem como degeneraçãomacular relacionada à idade (AMD), retinopatia diabética e edema macular diabético.

Por exemplo, um composto instantâneo que inibe uma ou mais funções de um receptor de quimiocina de mamífero (por exemplo, um receptor de quimiocina humano) pode ser administrado para inibir (isto é, reduzir ou prevenir) inflamação, doenças infecciosas ou neovascularização aumentada anormal. Como um resultado, um ou mais processos inflamatórios, tais como imigração de leucócito, adesão, qumiotaxia, exocitose (por exemplo, de enzimas, fatores de crescimentos, histamina) ou liberação de mediador inflamatório, sobrevivência ou proliferação de células de expressão de CCR3 é inibido. Por exemplo, inflitração eosinofílica para locais inflamatórios (por exemplo, em asma ou rinite alérgica) pode ser inibida de acordo com o presente método. Em particular, o composto dos exemplos seguintes tem atividade em bloqueio de ativação e migração de células expressando o receptor CCR3 usando as quimiocinas apropriadas nos ensaios mencionados anteriormente. Em outra instância, proliferação endotelial e neovascularização

podem ser inibidas (isto é, reduzidas ou prevenidas). Como um resultado, neovascularização aumentada anormal, isto é, da retina, é inibida.

Em adição aos primatas, tais como seres humanos, uma variedade de outroas animais pode ser tratada de acordo com o método da presente invenção. Por exemplo, mamíferos, incluindo, mas não limitado a vacas, ovelhas, bodes, cavalos, cachorros, gatos, porquinhos-da-índa, ratos ou outra espécie de bovino, equino, canino, felino, roedor ou murino podem ser tratados. Entretanto, o método também pode ser praticado em outras espécies, tais como espécies aviárias. O indivíduo tratado nos métodos acima é um mamífero, macho ou fêmea, em quem inibição da atividade do receptor de quimiocina é desejada.

Doenças ou condições de seres humanos ou outras espécies que podem ser tratadas com inibidores da função do receptor de quimiocina, incluem, mas não são limitadas a: doenças ou condições alérgicas ou inflamatórias, incluindo doenças alérgicas respiratórias tais como asma, rinite alérgica, doenças do pulmão por hipersensibilidade, pneumonite por hipersensibilidade, celulite eosinofílica (por exemplo, síndrome de Well), pneumonias eosinofílicas (por exemplo, síndrome de Loeffler, pneumonias eosinofílicas crônicas), fasceíte eosinofílica (por exemplo, síndrome de Shulman), hipersensibilidade tardia, doenças do pulmão intersticial (ILD) (por exemplo, fibrose pulmonar idiopática, ou ILD associada com artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, espondilite anquilosante, esclerose sistêmica, síndrome de Sjogren, polimiosite ou dermatomiosite); doença pulmonar obstrutiva crônica (incluindo exarcebações induzidas por rinovírus); anafilaxia sistêmica ou respostas a hipersensibilidade, alergias a drogas (por exemplo, a penicilina, cefalosporina), síndrome de eosinofilia-mialgia devido à ingestão de triptofano contaminado, alergias a insetos; doenças autoimunes, tais como artrite reumatoide, artrite psoriática, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico, miastenia grave, diabetes juvenil; glomerulonefrite, tireoidite autoimune, doença de Behcet; rejeição a enxerto (por exemplo, em transplante), incluindo doença de enxerto versus hospedeiro; doenças do instestino inflamatório, tais como doença de Crohn e colite ulcerativa; espodiloartropatias;

escleroderma; psoríase (incluindo psoríase mediada por célula T) e dermatoses inflamatórias tais como uma dermatite, eczema, dermatite atópica, dermatite de contato alérgica, urticária; vasculite (por exemplo, necrosante, cutânea, e vasculite de hipersensibilidade); miosite eosinofílica, fasceíte eosinofílica; cânceres com infiltração de leucócito da pelo ou órgãos. Outras doenças ou condições em que respostas inflamatórias indesejáveis são inibidas podem ser tratadas, incluindo, mas não limitado a, dano de reperfusão, aterosclerose, certas neoplasias hematológicas, toxicidade induzida por citocina (por exemplo, choque séptico, choque endotóxico), polimiosite, dermatomiosite. Doenças ou condições infecciosas de seres humanos ou outras espécies que podem ser tratadas com inibidores da função de receptor de quimiocina, incluem, mas não são limitados a, HIV.

Também, doenças associadas com neovascularização aumentada anormal tais como degeneração macular relacionada à idade (AMD), retinopatia diabética e edema macular diabético podem ser tratados.

Em outro aspecto, a presente invenção pode ser usada para avaliar os agonistas ou antagonistas específicos putativos de um receptor acoplado à proteína G. A presente invenção é direcionada ao uso desses compostos na preparação e execução de ensaios de varredura para compostos que modulam a atividade de receptores de quimiocina. Além disso, os compostos dessa invenção são úteis no estabelecimento ou determinação de outros compostos aos receptores de quimiocina, por exemplo, pela inibição competitiva ou como uma referência em um ensiao para comparar sua atividade conhecida a um composto como uma atividade desconhecida. Quando desenvolvimento de novos ensaios ou protocoloas, compostos de acordo com a presente invenção poderiam ser usados para testa a sua eficácia.

Especificamente, tais compostos podem ser providos em um kit commercial, por exemplo, para uso em pesquisa farmacêutica envolvendo as doenças mencionadas anteriormente. Os compostos da presente invenção são úteis para avaliação de moduladores especifcos putatitvos dos receptores de quimiocina. Além disso, um poderia utilizar compostos dessa

invenção para examinar a especificidade dos receptores acoplados à proteína G que não são receptores de quimiocina, nem servindo como exemplos dos compostos que não ligam nem como variantes estruturais de compostos ativos nesses receptores que podem ajudar a definir os locais específicos de interação.

COMBINAÇÕES

Os compostos da fórmula geral 1 podem ser usados por si sós ou combinados com outras substâncias ativas da fórmula 1 de acordo com a invenção. Os compostos da fórmula geral 1 também podem ser opcionalmente combinados com outras substâncias farmacologicamente ativas. Estas incluem, agonistas de ß2-adrenoceptor (de curta ou longa ação), anticolinérgicos (de curta ou longa ação), esteroides anti-inflamatórios (corticosteroides orais e tópicos), cromoglicato, metilxantina, glucocorticoidemiméticos dissociados, inibidores de PDE3, inibidores de PDE4, inibidores de PDE7, antagonistas de LTD4, inibidores de EGFR, agonistas de Dopamina, antagonistas de PAF, derivados de Lipoxina A4, moduladores de FPRL1, antagonistas do receptor de LTB4 (BLT1, BLT2), antagonistas do receptor de Histamina H, antagonistas do receptor de Histamina H4, antagonistas do receptor dual de Histamina H1/H3, inibidores de PI3-quinase, inibidores de tirosina quinases não receptoras como por exemplo, LYN, LCK, SYK, ZAP-70, FYN, BTK ou ITK, inibidores de MAP quinases como por exemplo p38, ERK1, ERK2, JNK1, JNK2, JNK3 ou SAP, inibidores da via de sinalização de NF-□B como por exemplo inibidores de IKK2 quinase, inibidores de iNOS, inibidores de MRP4, inibidores da biossíntese de leucotrieno como por exemplo inibidores de 5-Lipoxigenase (5-LO), inibidores de cPLA2, inibidores de Leucotrieno A4 Hidrolase ou inibidores de FLAP, agentes anti-inflamatórios não esteroidais (NSAIDs), antagonistas de CRTH2, moduladores do receptor de DP1, antagonistas do receptor de Tromboxano, antagonistas de CCR3, antagonistas de CCR4, antagonistas de CCR1, antagonistas de CCR5, antagonistas de CCR6, antagonistas de CCR7, antagonistas de CCR8, antagonistas de CCR9, antagonistas de CCR30, antagonistas de CXCR3, antagonistas de CXCR4, antagonistas de CXCR2, antagonistas de CXCR1,

antagonistas de CXCR5, antagonistas de CXCR6, antagonistas de CX3CR3, antagonistas de Neuroquinina (NK1, NK2), moduladores do receptor de esfingosina 1-Fosfato, inibidores de esfingosina 1 fosfato liase, moduladores do receptor de adenosina como por exemplo agonistas de A2a, modulatores de receptores purinérgicos como por exemplo inibidores de P2X7, ativadores de Histona Deacetilase (HDAC), antagonistas de Bradiquinina (BK1, BK2), inibidores de TACE, moduladores de PPAR gama, inibidores de Rho-quinase, inibidores de enzima de conversão de interleucina 1-beta (ICE), moduladores de receptor do tipo Toll (TLR), inibidores de HMG-CoA redutase, antagonistas de VLA-4, inibidores de ICAM-1, agonistas de SHIP, antagonista de receptor de GABAa, inibidores de ENaC, moduladores do receptor de Melanocortina (MC1R, MC2R, MC3R, MC4R, MC5R), antagonistas de CGRP, antagonistas de Endotelina, antagonistas de TNF□, anticorpos anti-TNF, anticorpos anti-GM-CSF, anticorpos anti-CD46, anticorpos anti-IL-1, anticorpos anti-IL-2, anticorpos anti-IL-4, anticorpos anti-IL-5, anticorpos anti-IL-13, anticorpos anti-IL-4/IL-13, anticorpos anti-TSLP, anticorpos anti-OX40, mucorreguladores, agentes imunoterapêuticos, compostos contra o inchaço das vias aéreas, compostos contra a tosse, inibidores de VEGF, mas também combinações de duas ou três substâncias ativas.

Preferidos são betamiméticos, anticolinérgicos, corticosteroides, inibidores de PDE4, antagonistas de LTD4, iniobidores de EGFR, inibidores de CRTH2, inibidores de 5-LO, antagonistas do receptor de Histamina e inibidores de SIK, mas também combinações de duas ou três substâncias ativas, isto é:

- Betamiméticos com corticosteroides, inibidores de PDE4, inibidores de CRTH2 ou inibidores de LTD4,
- Anticolinérgicos com betamiméticos, corticosteroides, inibidores de PDE4, inibidores de CRTH2 ou inibidores de LTD4,
- Corticosteroides com inibidores de PDE4, inibidores de CRTH2 ou antagonistas de LTD4,
- inibidores de PDE4 com inibidores de CRTH2 ou antagonistas de LTD4,

• inibidores de CRTH2 com antagonistas de LTD4.

Formas Farmacêuticas

As preparações adequadas para a administração dos compostos da fórmula 1 incluem por exemplo, comprimidos, cápsulas, supositórios, soluções e pós etc. O conteúdo do (s) composto (s) farmaceuticamente ativo (s) deve ser na faixa de 0,05 a 90 % em peso, preferivelmente 0.1 a 50 % em peso da composição como um todo. Os comprimidos adequados podem ser obtidos, por exemplo, pela mistura da(s) substância(s) ativa(s) com excipientes conhecidos, por exemplo, os diluentes inertes tais como o carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou lactose, desintegrantes tais como amido de milho ou ácido algínico, aglutinantes tais como amido ou gelatina, lubrificantes tais como estearato de magnésio ou talco e/ou agentes para a liberação prolongada, tais como carboximetil celulose, acetato ftalato de celulose, ou acetato de polivinila. Os comprimidos também podem compreender várias camadas.

Os comprimidos revestidos podem ser preparados, consequentemente, pelo revestimento dos núcleos produzidos de forma análoga aos comprimidos com substâncias normalmente usadas para os revestimentos dos comprimidos, por exemplo, colidona ou goma laca, goma arábica, talco, dióxido de titânio ou açúcar. Para alcançar a liberação prolongada ou impedir incompatibilidades, o núcleo também pode consistir em vaias camadas. Similarmente, o revestimento do comprimido pode consistir em várias camadas para alcançar a liberação prolongada, possivelmente usando os excipientes mencionados acima para os comprimidos.

Os xaropes ou elixires contendo as substâncias ativas ou combinações dos mesmos de acordo com a invenção podem conter adicionalmente um adoçante tal como sacarina, ciclamato, glicerol ou açúcar e um intensificador de sabor, por exemplo, um flavorizante tal como vanilina ou extrato de laranja. Eles podem também conter os adjuvantes da suspensão ou espessantes tais como carboximetil celulose de sódio, agentes umectantes tais como, por exemplo, produtos de condensação de alcoóis graxos com óxido de etileno, ou conservantes tais como p-hidroxibenzoatos.

As soluções são preparadas da maneira usual, por exemplo, com a adição de agentes isotônicos, conservantes tais como p-hidroxibenzoatos ou estabilizantes tais como sais de metal alcalino de ácido etilenodiaminatetra-acético, opcionalmente usando emulsificantes e/ou dispersantes, enquanto se água for usada como diluente, por exemplo, os solventes orgânicos podem opcionalmente ser usados como solubilizantes ou auxiliares de dissolução, e as soluções podem ser transferidas para dentro de frascos de injeção ou ampolas ou garrafas de infusão.

Cápsulas contendo uma ou mais substâncias ativas ou combinações de substâncias ativas podem, por exemplo, ser preparadas pela mistura das substâncias ativas com veículos inertes tais como lactose ou sorbitol e acondicionando-os em cápsulas de gelatina.

Os supositórios adequados podem ser feitos, por exemplo, pela mistura com providos para esse propósito, tais como gorduras neutras ou polietilenoglicol ou os derivados dos mesmos.

Os excipientes os quais podem ser usados incluem, por exemplo, água, solventes orgânicos farmaceuticamente aceitáveis tais como parafinas (por exemplo, frações de petróleo), óleos vegetais (por exemplo, nós moída ou óleo de gergelim), alcoóis mono- ou polifuncionais (por exemplo, etanol ou glicerol), veículos tais como, por exemplo, pós minerais naturais (por exemplo, caulins, argilas, talco, giz), pós minerais sintéticos (por exemplo, ácido silícico e silicatos altamente dispersos), açúcares (por exemplo, cana-de-açúcar, lactose e glicose), emulsificantes (por exemplo, lignina, licores de sulfeto gastos, metilcelulose, amido e polivinilpirrolidona) e lubrificantes (por exemplo, estearato de magnésio, talco, ácido esteárico e lauril sulfato de sódio).

Para o uso oral, os comprimidos podem conter obviamente, em adição aos veículos especificados, aditivos tais como citrato de sódio, carbonato de cálcio e fosfato de dicálcio junto com várias substâncias adicionais tais como amido, preferivelmente amido de potássio, gelatina e os similares. Os lubrificantes tais como estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio e talco também podem ser usados para produzir os comprimidos. No caso de

suspensões aquosas, as substâncias ativas podem ser combinadas com vários intensificadores de sabor ou colorantes além dos excipientes acima mencionados.

Para a administração dos compostos da fórmula 1 é particularmente preferido de acordo com a invenção usar as preparações ou formulações farmacêuticas as quais são adequadas para a inalação. As preparações passíveis de inalação incluem os pós passíveis de inalação, aerossóis com dose medida contendo propelente ou soluções passíveis de inalação livres de propelente. Dedo escopo da presente invenção, o termo soluções passíveis de inalação livres de propelente também incluem as soluções passíveis de inalação estéreis ou concentradas prontas para o uso. As formulações as quais podem ser usadas dentro do escopo da presente invenção são descritas em mais detalhes na próxima parte do relatório descritivo.

Os pós passíveis de inalação os quais podem ser usados de acordo com a invenção podem conter 1 seja por si só ou em mistura com os excipientes fisiologicamente aceitáveis adequados.

Se as substâncias ativas 1 estiverem presentes em mistura com excipientes fisiologicamente aceitáveis, os excipientes fisiologicamente aceitáveis seguintes podem ser usados para preparar estes pós passíveis de inalação de acordo com a invenção: monossacarídeos (por exemplo, glicose ou arabinose), dissacarídeos (por exemplo, lactose, sacarose, maltose), oligo- e polissacarídeos (por exemplo, dextranos), poliálcoois (por exemplo, sorbitol, manitol, xilitol), sais (por exemplo, cloreto de sódio, carbonato de cálcio) ou misturas destes excipientes. Preferivelmente, mono- ou dissacarídeos são usados, enquanto o uso de lactose ou glicose é preferido, particularmente, mas não exclusivamente, na forma de seus hidratos. Para os propósitos da invenção, a lactose é o excipiente particularmente preferido, enquanto o mono-hidrato de lactose é mais particularmente preferido.

Dentro do escopo dos pós passíveis de inalação de acordo com a invenção, os excipientes têm um tamanho de partícula médio máximo de até 250 µm, preferivelmente entre 10 e 150 µm, mais preferivelmente entre 15 e 80 µm. Algumas vezes parece apropriado adicionar frações excipientes

mais finas com um tamanho de partícula médio de 1 a 9 µm ao excipiente mencionado acima. Estes excipientes mais finos também são selecionados do grupo de possíveis excipientes listados aqui anteriormente. Finalmente, a fim de preparar os pós passíveis de inalação de acordo com a invenção, a substância ativa micronizada 1, preferivelmente com um tamanho de partícula médio de 0,5 a 10 µm, mais preferivelmente de 1 a 5 µm, é adicionada à mistura excipiente. Os processos para a produção dos pós passíveis de inalação de acordo com a invenção pela moagem e micronização e finalmente misturação dos ingredientes juntos são conhecidos da técnica anterior.

Os pós passíveis de inalação de acordo com a invenção podem ser administrados usando os inaladores conhecidos da técnica anterior.

Os aerossóis de inalação contendo gás propelente de acordo com a invenção podem conter o composto 1 dissolvido no gás propelente ou na forma dispersa. O composto 1 pode ser contido nas formulações separadas ou em uma formulação comum, na qual os compostos 1 estão seja ambos dissolvidos, ambos dispersos ou em cada caso somente um componente é dissolvido e o outro é disperso. Os gases propelentes os quais podem ser usados para preparar os aerossóis de inalação são conhecidos da técnica anterior. Os gases propelentes adequados são selecionados dentre hidrocarbonetos tais como n-propano, n-butano ou isobutano e halo-hidrocarbonetos tais como os derivados fluorados de metano, etano, propano, butano, ciclopropano ou ciclobutano. Os gases propelentes mencionados acima podem ser usados por si sós ou misturados juntos. Gases propelentes particularmente preferidos são os derivados de alcano halogenados selecionados de TG134a e TG227 e as misturas dos mesmos.

Os aerossóis de inalação acionados por propelente também podem conter outros ingredientes tais como cossolventes, estabilizantes, tensoativos, antioxidantes, lubrificantes e ajustadores de pH. Todos estes ingredientes são conhecidos na técnica.

Os aerossóis de inalação acionados pelo propelente de acordo com a invenção mencionados acima podem ser administrados usando os inaladores conhecidos na técnica (MDIs = inaladores de dose medida).

Além disso, as substâncias ativas 1 de acordo com a invenção podem ser administradas na forma de soluções passíveis de inalação livres de propelente e suspensões. O solvente usado pode ser uma solução aquosa ou alcóolica, preferivelmente uma etanólica. O solvente pode ser água por si só ou uma mistura de água e etanol. A proporção relativa de etanol comparada com água não é limitada, mas a máxima é preferivelmente até 70 porcento em volume, mais particularmente até 60 porcento em volume e mais preferivelmente até 30 porcento em volume. O restante do volume é constituído de água. As soluções ou suspensões contendo 1 são ajustadas para um pH de 2 a 7, preferivelmente 2 a 5, usando ácidos adequados. O pH pode ser ajustado usando ácidos selecionados de ácidos inorgânicos ou inorgânicos. Exemplos de ácidos inorgânicos particularmente adequados incluem o ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico e/ou ácido fosfórico. Exemplos de ácidos orgânicos particularmente adequados incluem ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico e/ou ácido propiônico etc. Os ácidos inorgânicos preferidos são ácidos clorídrico e sulfúrico. Será também possível usar os ácidos os quais já formaram um sal de adição de ácido com uma das substâncias ativas. Dos ácidos orgânicos, ácido ascórbico, ácido fumárico e ácido cítrico são preferidos. Se desejado, as misturas dos ácidos acima podem ser usadas, particularmente no caso dos ácidos os quais têm outras propriedades além das suas qualidades de acidificação, por exemplo, como flavorizantes, antioxidantes ou agentes de complexação, tais como ácido cítrico ou ácido ascórbico, por exemplo. De acordo com a invenção, é particularmente preferido usar ácido clorídrico para ajustar o pH.

Se desejado, a adição de ácido adítico (EDTA) ou um dos sais conhecidos dos mesmos, edetato de sódio, como estabilizante ou agente de complexação pode ser omitida nestas formulações. Outras modalidades podem conter esse composto ou estes compostos. Em uma modalidade preferida, o conteúdo baseado no edetato de sódio é menor do que 100 mg/100ml, preferivelmente menor do que 50mg/100ml, mais preferivelmente

menor do que 20mg/100ml. Geralmente, as soluções passíveis de inalação nas quais o conteúdo de edetato de sódio é de 0 a 10mg/100ml são preferidos. Os cossolventes e/ou outros excipientes podem ser adicionados às soluções passíveis de inalação livres de propelente. Os cossolventes preferidos são aqueles que contêm os grupos hidroxila ou outros grupos polares, por exemplo, álcoois - particularmente álcool isopropílico, glicóis – particularmente propilenoglicol, polietilenoglicol, polipropilenoglicol, glicoléter, glicerol, polioxietileno álcoois e éster de ácido graxo de polioxietileno. Os termos excipientes e aditivos neste contexto denotam qualquer substância farmacologicamente aceitável que não seja uma substância ativa mas que possa ser formulada com a substância ou substâncias ativas no solvente fisiologicamente adequado a fim de melhorar as propriedades qualitativas da formulação da substância ativa. Preferivelmente, estas substâncias têm nenhum efeito farmacologicamente ou, em conexão com a terapia desejada, nenhum efeito apreciável ou pelo menos nenhum efeito farmacologicamente indesejável. Os excipientes e aditivos incluem, por exemplo, tensoativos tais como lecitina de soja, ácido oleico, ésteres de sorbitano, tais como polissorbatos, polivinilpirrolidona, outros estabilizantes, agentes de complexação, antioxidantes e/ou conservantes os quais garantem ou prolongam a vida útil da formulação farmacêutica acabada, flavorizantes, vitaminas e/ou outros aditivos conhecidos na técnica. Os aditivos também incluem sais farmacologicamente aceitáveis tais como cloreto de sódio como agentes isotônicos.

Os excipientes preferidos incluem os antioxidantes tais como ácido ascórbico, por exemplo, contanto que ele ainda não tenha sido usado para ajustar o pH, vitamina A, vitamina E, tocoferóis e similares vitaminas e provitaminas que ocorrem no corpo humano.

Os conservantes podem ser usados para proteger a formulação da contaminação com patógenos. Os conservantes adequados são aqueles os quais são conhecidos na técnica, particularmente cloreto de cetil piridínio, cloreto de benzalcônio ou ácido benzoico ou benzoatos tais como benzoato de sódio na concentração conhecida da técnica anterior. Os conservantes

mencionados acima estão preferivelmente presentes em concentrações de até 50 mg/100 ml, mais preferivelmente entre 5 e 20 mg/100 ml.

As formulações preferidas contêm, além da água solvente e da substância ativa 1, apenas o cloreto de benzalcônio e o edetato de sódio. Em outra modalidade preferida, nenhum edetato de sódio está presente.

A dosagem dos compostos de acordo com a invenção é naturalmente altamente dependente do método de administração e da reclamação que está sendo tratada. Quando administrados por inalação, os compostos da fórmula 1 são caracterizados por uma alta potência mesmo em doses na faixa de µg. Os compostos da fórmula 1 também podem ser usados eficazmente acima da faixa de µg. A dosagem pode ser a seguir na faixa de grama, por exemplo.

Em outro aspecto, a presente invenção se refere às formulações farmacêuticas mencionadas acima como tais as quais são caracterizadas pelo fato de contêm um composto da fórmula 1, particularmente as formulações farmacêuticas mencionadas acima as quais podem ser administradas por inalação.

Os exemplos seguintes de formulações ilustram a presente invenção sem restringir seu escopo:

Exemplos de formulações farmacêuticas:

A) Comprimidos	por comprimido
substância ativa 1	100 mg
lactose	140 mg
amido de milho	240 mg
polivinilpirrolidona	15 mg
estearato de magnésio	5 mg
	500 mg

A substância ativa finamente moída, lactose e algum amido de milho são misturados juntos. Uma mistura é triada, a seguir umidificada com uma solução de polivinilpirrolidona em água, trançada, granulada a úmido e seca. Os grânulos, o amido de milho restante e o estearato de magnésio são

triados e misturados juntos. A mistura é prensada em comprimidos de tamanho e forma similares.

B) Comprimidos	por comprimido
substância ativa1	80 mg
lactose	55 mg
amido de milho	190 mg
celulose microcristalina	35 mg
polivinilpirrolidona	15 mg
carboximetil amido de sódio	23 mg
estearato de magnésio	2 mg
	400 mg

A substância ativa finamente moída, algum amido de milho, lactose, celulose microcristalina e polivinilpirrolidona são misturados juntos, a mistura é triada e trabalhada com o amido de milho restante e a água para formar um granulado o qual é seco e triado. O carboximetil amido de sódio e o estearato de magnésio são adicionados e misturados em e a mistura é prensada para formar comprimidos de um tamanho adequado.

C) Solução em ampola	
substância ativa 1	50 mg
cloreto de sódio	50 mg
água para inj.	5 ml

A substância ativas dissolvida em água em seu próprio pH ou opcionalmente em pH 5,5 a 6,5 e cloreto de sódio é adicionada para tornar a solução isotônica. A solução resultante é filtrada para remover pirogênios e o filtrado é transferido sob condições assépticas em ampolas as quais são a seguir esterilizadas e seladas a quente. As ampolas contêm 5 mg, 25 mg e 50 mg de substância ativa.

D) Aerossol de medição	
substância ativa 1	0,005
trioleato de sorbitano	0,1
monofluorotriclorometano e TG134a : TG227 2:1	ad 100

A suspensão é transferida para dentro de um recipiente aerossol convencional com válvula de medição. Preferivelmente, 50 µl de suspensão são liberados em cada atuação. A substância ativa também pode ser liberada em doses mais altas se desejado (por exemplo, 0,02 % em peso).

E) Soluções (em mg/100ml)

substância ativa 1	333,3 mg
cloreto de benzalcônio	10,0 mg
EDTA	50,0 mg
HCl (1N)	ad pH 2,4

Essa solução pode ser preparada de uma maneira usual.

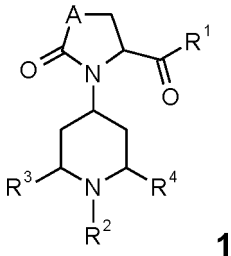
F) pó passível de inalação

substância ativa 1	12 µg
mono-hidrato de lactose	ad 25 mg

O pó passível de inalação é preparado da maneira usual pela misturação dos ingredientes individuais.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula **1**,



1

em que

A é CH2, O ou N-C1-6-alquila;

R1 é selecionado de

- NHR1.1, NMeR1.1;
- NHR1.2, NMeR1.2;
- NHCH2-R1.3;
- NH-C3-6-cicloalquila, enquanto que opcionalmente um átomo de carbono é substituído por um átomo de nitrogênio, enquanto que o anel opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila, O-C1-6-alquila, NHSO2-fenila, NHCONH-fenila, halogênio, CN, SO2-C1-6-alquila, COO-C1-6-alquila;
- um anel C9 ou 10-bicíclico, enquanto que um ou dois átomos de carbono são substituídos por átomos de nitrogênio e o sistema de anel é ligado através de um átomo de nitrogênio para a estrutura básica de fórmula **1** e enquanto que o sistema de anel é opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila, COO-C1-6-alquila, C1-6-haloalquila, O-C1-6-alquila, NO2, halogênio, CN, NHSO2-C1-6-alquila, metóxi-fenila;
- um grupo selecionado de NHCH(pridinil)CH2COO-C1-6-alquila, NHCH(CH2O-C1-6-alquila)-benzoimidazolila, opcionalmente substituído com halogênio ou CN;
- ou 1-aminociclopentila, opcionalmente substituído com metil-oxadiazol;

R1.1 é fenila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila, C2-6-alquenila, C2-6-alquinila, C1-6-haloalquila, C1-6-alquilen-OH, C2-6-alquenilen-OH, C2-6-alquinilen-OH, CH2CON(C1-6-alquila)2, CH2NHCONH-C3-6-cicloalquila, CN, CO-pridinila, CONR1.1.1R1.1.2, COO-C1-6-alquila, N(SO2-C1-6-alquila)(CH2CON(C1-4-alquila)2) O-C1-6-alquila, O-pridinila, SO2-C1-6-alquila, SO2-C1-6-alquilen-OH, SO2-C3-6-cicloalquila, SO2-piperidinila, SO2NH-C1-6-alquila, SO2N(C1-6-alquila)2, halogênio, CN, CO-morfolinila, CH2-pridinila ou um anel heterocíclico opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila, NHC1-6-alquila e =O;

R1.1.1 H, C1-6-alquila, C3-6-cicloalquila, C1-6-haloalquila, CH2CON(C1-6-alquila,)2, CH2CO-azetindinila, C1-6-alquileno-C3-6-cicloalquila, CH2-piranila, CH2-tetra-hidrofuranila, CH2-furanila, C1-6-alquilen-OH ou tiadiazolila, opcionalmente substituído com C1-6-alquila;

R1.1.2 H, C1-6-alquila, SO2C1-6-alquila;

ou R1.1.1 e R1.1.2 juntos estão formando um anel carbocíclico de quatro-, cinco- ou seis- elementos, opcionalmente contendo um N ou O, substituindo um átomo de carbono do anel, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila, C1-4-alquileno-OH, OH, =O;

ou

R1.1 é fenila, em que dois resíduos adjacentes estão juntos formando um anel aromático ou não aromático de cinco- ou seis- elementos, opcionalmente contendo independentemente um do outro um ou dois N, S, ou SO2, substituindo um átomo de carbono do anel, em que o anel é opcionalmente substituído com C1-4-alquila ou =O;

R1.2 é selecionado de

- heteroarila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila, C2-6-alquenila, C2-6-alquinila, C3-6-cicloalquila, CH2COO-C1-6-alquila, CONR1.2.1R1.2.2, COR1.2.3, COO-C1-6-alquila, CONH2, O-C1-6-alquila, halogênio, CN,

SO2N(C1-6-alquila)2 ou heteroarila opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila;

- heteroarila, opcionalmente substituída com um anel não aromático carbocíclico de cinco- ou seis- elementos contendo, independentemente um do outro, dois N, O, S, ou SO2, substituindo um átomo de carbono do anel;
- um anel aromático ou não aromático C9 ou 10-bicíclico, enquanto que um ou dois átomos de carbono são substituídos por N, O ou S cada um opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em N(C1-6-alquila)2, CONH-C1-6-alquila, =O;
- um anel não aromático heterocíclico, opcionalmente substituído com pridinila;
- 4,5-di-hidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente substituído com NHCO-C1-6-alquila,

R1.2.1 H, C1-6-alquila, C1-6-alquileno-C3-6-cicloalquila, C1-4-alquileno-fenila, C1-4-alquileno-furanila, C3-6-cicloalquila, C1-4-alquilen-O-C1-4-alquila, C1-6-haloalquila ou um anel não aromático carbocíclico de cinco- ou seis- elementos, opcionalmente contendo, independentemente um do outro, um ou dois N, O, S, ou SO2, substituindo um átomo de carbono do anel, opcionalmente substituído com 4-ciclopropilmetil-piperazinila

R1.2.2 H, C1-6-alquila;

R1.2.3 um anel não aromático carbocíclico de cinco- ou seis- elementos, opcionalmente contendo, independentemente um do outro, um ou dois N, O, S, ou SO2, substituindo um átomo de carbono do anel;

R1.3 é selecionado de fenila, heteroarila ou indolila, cada uma opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila, C3-6-cicloalquila, O-C1-6-alquila, O-C1-6-háloalquila, fenila, heteroarila;

R2 é selecionado do grupo consistindo em C1-6-alquileno-fenila, C1-6-alquileno-naftila, e C1-6-alquileno-heteroarila; cada um opcionalmente substituído com um, dois ou três resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila, C1-6-haloalquila, O-C1-6-alquila, O-C1-6-háloal-

quila, halogênio;

R3 é H, C1-6-alquila;

R4 é H, C1-6-alquila;

ou **R3** e **R4** juntos estão formando um grupo CH2-CH2.

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

A é CH2, O ou N-C1-4-alquila;

R1 **é** selecionado de

- NHR1.1, NMeR1.1;
- NHR1.2, NMeR1.2;
- NHCH2-R1.3;
- NH-C3-6-cicloalquila, enquanto que opcionalmente um átomo de carbono é substituído por um átomo de nitrogênio, enquanto que o anel é opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila, O-C1-6-alquila, NHSO2-fenila, NHCONH-fenila, halogênio, CN, SO2-C1-6-alquila, COO-C1-6-alquila;
- Um anel C9 ou 10-bicíclico, enquanto que um ou dois átomos de carbono são substituídos por átomos de nitrogênio e o sistema de anel é ligado através de um átomo de nitrogênio para a estrutura básica de fórmula **1** e enquanto que o sistema de anel é opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila, COO-C1-6-alquila, C1-6-haloalquila, O-C1-6-alquila, NO2, halogênio, CN, NHSO2-C1-6-alquila, m-metoxifenila;
- um grupo selecionado de NHCH(pridinil)CH2COO-C1-6-alquila, NHCH(CH2O-C1-6-alquila)-benzoimidazolila, opcionalmente substituído com Cl;
- ou 1-aminociclopentila, opcionalmente substituída com metil-oxadiazolila;

R1.1 é fenila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila, C1-6-haloalquila, CH2CON(C1-6-alquila)2, CH2NHCONH-C3-6-cicloalquila, CN, CONR1.1.1R1.1.2, COO-C1-6-alquila, O-C1-6-alquila,

SO2-C1-6-alquila, SO2-C1-6-alquilen-OH, SO2-C3-6-cicloalquila, SO2-piperidinila, SO2NH-C1-6-alquila, SO2N(C1-6-alquila)2, halogênio, CN, CO-morfolinila, CH2-pridinila ou um anel heterocíclico opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila, NHC1-6-alquila, =O;

R1.1.1 H, C1-6-alquila, C3-6-cicloalquila, C1-6-haloalquila, CH2CON(C1-6-alquila,)2, CH2CO-azetindinila, C1-6-alquileno-C3-6-cicloalquila, CH2-piranila, CH2-tetra-hidrofuranila, CH2-furanila, C1-6-alquilen-OH ou tiadiazolila, opcionalmente substituída com C1-6-alquila;

R1.1.2 H, C1-6-alquila, SO2C1-6-alquila;

ou R1.1.1 e R1.1.2 juntos estão formando um anel carbocíclico de quatro-, cinco- ou seis- elementos, opcionalmente contendo um O, substituindo um átomo de carbono do anel, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em CH2OH

R1.2 é selecionado de

- heteroarila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila, C3-6-cicloalquila, CH2COO-C1-6-alquila, CONR1.2.1R1.2.2, COO-C1-6-alquila, CONH2, O-C1-6-alquila, halogênio, CN, CO-pirrolidinila, CO-morfolinila ou heteroarila opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila;
- benzotiazolila, indazolila, di-hidro-indolila, indanila, tetra-hidro-quinolinila, cada uma opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em N(C1-6-alquila)2, CONH-C1-6-alquila, =O;
- piperidinila, opcionalmente substituída com pridinila;
- 4,5-di-hidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente substituído com NHCO-C1-6-alquila,

R1.2.1 H, C1-6-alquila;

R1.2.2 H, C1-6-alquila;

R1.3 é selecionado de fenila, pirazolila, isoxazolila, pirimidinila,

indolila ou oxadiazolila, cada um opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila, C3-6-cicloalquila, O-C1-6-alquila, O-C1-6-haloalquila;

R2 é selecionado de CH2-fenila ou CH2-naftila, ambas opcionalmente substituídas com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-6-alquila, C1-6-haloalquila, O-C1-6-alquila, O-C1-6-haloalquila, halogênio; ou CH2-tiofenila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em halogênio;

R3 é H, C1-4-alquila;

R4 é H, C1-4-alquila;

ou **R3** e **R4** juntos estão formando um grupo CH2-CH2.

3. Composto de fórmula **1** de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que

A é CH2, O ou NMe;

R1 é selecionado de

- NHR1.1, NMeR1.1;
- NHR1.2, NMeR1.2;
- NHCH2-R1.3;
- NH-ciclo-hexila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-4-alquila, NHSO2-fenila, NHCONH-fenila, halogênio;
- NH-pirrolidinila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em SO2-C1-4-alquila, COO-C1-4-alquila;
- piperidinila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em NHSO2-C1-4-alquila, m-metoxifenila;
- di-hidro-indolila, di-hidro-isoindolila, tetra-hidro-quinolinila ou tetra-hidro- isoquinolinila, opcionalmente substituídas com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-4-alquila, COO-C1-4-alquila, C1-4-haloalquila, O-C1-4-alquila, NO2, halogênio;
- um grupo selecionado de NHCH(pridinil)CH2COO-C1-4-alquila,

NHCH(CH2O-C1-4-alquila)-benzoimidazolila, opcionalmente substituído com Cl;

• ou 1-aminociclopentila, opcionalmente substituído com metil-oxadiazolila;

R1.1 é fenila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-4-alquila, C1-4-haloalquila, CH2CON(C1-4-alquila)2, CH2NHCONH-C3-6-cicloalquila, CN, CONR1.1.1R1.1.2, COO-C1-4-alquila, O-C1-4-alquila, SO2-C1-4-alquila, SO2-C1-4-alquilen-OH, SO2-C3-6-cicloalquila, SO2-piperidinila, SO2NH-C1-4-alquila, SO2N(C1-4-alquila)2, halogênio, CO-morfolinila, CH2-pridinila, ou imidazolidinila, piperidinila, oxazinanila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, oxazolila, oxadiazolila, tiazolila, pridinila, pirimidinila, cada uma opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-4-alquila, NHC1-4-alquila, =O;

R1.1.1 H, C1-6-alquila, C3-6-cicloalquila, C1-4-haloalquila, CH2CON(C1-4-alquila,)2, CH2CO-azetindinila, C1-4-alquilen-C3-6-cicloalquila, CH2-piranila, CH2-tetra-hidrofuranila, CH2-furanila, C1-4-alquilen-OH ou tiadiazolila, opcionalmente substituída com C1-4-alquila;

R1.1.2 H, C1-4-alquila, SO2C1-4-alquila;

ou R1.1.1 e R1.1.2 juntos estão formando um anel carbocíclico de quatro-, cinco- ou seis- elementos, opcionalmente contendo um O, substituindo um átomo de carbono do anel, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em CH2OH

R1.2 é selecionado de

• pridinila, piridazinila, pirrolila, pirazolila, isoxazolila, tiazolila, tiadiazolila, opcionalmente substituídas com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-4-alquila, C3-6-cicloalquila, CH2COO-C1-4-alquila, CONR1.2.1R1.2.2, COO-C1-4-alquila, CONH2, O-C1-4-alquila, halogênio, CO-pirrolidinila, CO-morfolinila ou pirazolila, triazolila, tetrazolila, isoxazolila, oxadiazolila, cada uma opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em

C1-4-alquila;

- benzotiazolila, indazolila, di-hidro-indolila, indanila, tetra-hidro- quinolinila, cada uma opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em N(C1-4-alquila)2, CONH-C1-4-alquila, =O;
- piperidinila, opcionalmente substituída com pridinila;
- 4,5-di-hidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente substituído com NHCO-C1-4-alquila,

R1.2.1 H, C1-4-alquila;

R1.2.2 H, C1-4-alquila;

R1.3 é selecionado de fenila, pirazolila, isoxazolila, pirimidinila, indolila ou oxadiazolila, cada uma opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-4-alquila, C3-6-cicloalquila, O-C1-4-alquila, O-C1-4-haloalquila;

R2 é selecionado de CH2-fenila ou CH2-naftila, ambas opcionalmente substituídas com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em C1-4-alquila, C1-4-haloalquila, O-C1-4-haloalquila, halogênio; ou CH2-tiofenila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em halogênio;

R3 é H;

R4 é H;

ou **R3** e **R4** juntos estão formando um grupo CH2-CH2.

4. Composto de fórmula **1** de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que

A é CH2, O ou NMe;

R1 é selecionado de

- NHR1.1, NMeR1.1;
- NHR1.2, NMeR1.2;
- NHCH2-R1.3;
- NH-piperidinila, opcionalmente substituída com piridinila;
- NH-ciclo-hexila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em t-Bu, NHSO2-fenila,

NHCONH-fenila, F;

• NH-pirrolidinila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em SO2Me, COO-t-Bu;

• piperidinila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em NHSO2-n-Bu, m-metoxifenila;

• di-hidro-indolila, di-hidro-isoindolila, tetra-hidro-quinolinila ou tetra-hidro- isoquinolinila, opcionalmente substituídas com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em Me, COOMe, CF3, OMe, NO2, F, Br;

• um grupo selecionado de NHCH(pridinil)CH2COOMe, NHCH(CH2OMe)-benzoimidazolila, opcionalmente substituído com Cl;

• ou 1-aminociclopentila, opcionalmente substituída com metil-oxadiazolila;

R1.1 é fenila, opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em Me, Et, t-Bu, CF3, CH2CONMe2, CH2NHCONH-ciclo-hexila, CN, CONR1.1.1R1.1.2, COOMe, COOEt, OMe, SO2Me, SO2CH2CH2OH, SO2Et, SO2-ciclopropila, SO2-piperidinila, SO2NHEt, SO2NMeEt, F, Cl, CO-morfolinila, CH2-pridinila, ou imidazolidinila, piperidinila, oxazinanila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, oxazolila, oxadiazolila, tiazolila, pridinila, pirimidinila, cada uma opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em Me, NHMe, =O;

R1.1.1 H, Me, Et, t-Bu, i-Pr, ciclopropila, CH2-i-Pr, CH2-t-Bu, CH(CH3)CH2CH3, CH2CHF2, CH2CONMe2, CH2CO-azetindinila, CH2-ciclopropila, CH2-ciclobutila, CH2-piranila, CH2-tetra-hidrofuranila, CH2-furanila, CH2CH2OH ou tiadiazolila, opcionalmente substituído com Me;

R1.1.2 H, Me, Et, SO2Me, SO2Et

ou R1.1.1 e R1.1.2 juntos estão formando um anel carbocíclico de quatro-, cinco- ou seis- elementos, opcionalmente contendo um O, substituindo um átomo de carbono do anel, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em CH2OH

R1.2 é selecionado de

- pridinila, pirrolila, pirazolila, isoxazolila, tiazolilla, tiadiazolila, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em Me, Et, Pr, Bu, ciclopropila, CH2COOEt, CONR1.2.1R1.2.2, COOMe, COOEt, CONH2, OMe, Cl, Br CO-pirrolidinila, CO-morfolinila ou pirazolila, triazolila, tetrazolila, isoxazolila, oxadiazolila, cada uma opcionalmente Me substituído;
- benzotiazolilla, indazolila, di-hidro-indolila, indanila, tetra-hidro-quinolinila, cada uma opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em NMe2, CONHMe, =O;
- 4,5-di-hidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente substituído com NHCOMe,

R1.2.1 H, Me;

R1.2.2 H, Me;

R1.3 é selecionado de fenila, pirazolila, isoxazolila, pirimidinila, indolila ou oxadiazolila, cada uma opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em Me, Et, Pr, ciclopentila, OMe, OCHF2;

R2 é selecionado de CH2-fenila ou CH2-naftila, ambos opcionalmente substituídos com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em CH3, CF3, OCF3, F, Cl, Br, Et; ou CH2-tiofenila, opcionalmente substituídos com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em Cl, Br;

R3 é H;

R4 é H;

ou **R3** e **R4** juntos estão formando um grupo CH2-CH2.

5. Composto de fórmula **1** de acordo com uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que

A é CH2, O ou NMe;

R1 é selecionado de

- NHR1.1
- NHR1.2,

R1.1 é fenila, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em Me, Et, Bu, CF3, CH2CONMe2, CH2NHCONH-ciclo-hexila, CN, CONR1.1.1R1.1.2, COOMe, COOEt, OMe, SO2Me, SO2CH2CH2OH, SO2Et, SO2-ciclopropila, SO2-piperidinila, SO2NHEt, SO2NMeEt, F, Cl, CO-morfolinila, CH2-pridinila, ou imidazolidinila, piperidinila, oxazinanila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, oxazolila, oxadiazolila, tiazolilla, pridinila, pirimidinila, cada uma opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em Me, NHMe, =O;

R1.1.1 H, Me, Et, t-Bu, i-Pr, ciclopropila, CH2-i-Pr, CH2-t-Bu, CH(CH3)CH2CH3, CH2CHF2, CH2CONMe2, CH2CO-azetindinila, CH2-ciclopropila, CH2-ciclobutila, CH2-pirinila, CH2-tetra-hidrofuranila, CH2-furanila, CH2CH2OH ou tiadiazolila, opcionalmente substituídas com Me;

R1.1.2 H, Me, Et, SO2Me, SO2Et

ou R1.1.1 e R1.1.2 juntos estão formando um anel carbocícllico de quatro-, cinco- ou seis- elementos, opcionalmente contendo um O, substituindo um átomo de carbono do anel, opcionalmente substituído com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em CH2OH

R1.2 é selecionado de

- pridinila, pirrolila, pirazolila, isoxazolila, tiazolilla, tiadiazolila, opcionalmente substituídas com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em Me, Et, Pr, Bu, ciclopropila, CH2COOEt, CONR1.2.1R1.2.2, COOMe, COOEt, CONH2, OMe, Cl, Br CO-pirrolidinila, CO-morfolinila ou pirazolila, triazolila, tetrazolila, isoxazolila, oxadiazolila, cada uma opcionalmente substituída Me;
- benzotiazolilla, indazolila, di-hidro-indolila, indanila, tetra-hidro- quinolinila, cada uma opcionalmente substituída com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em NMe2, CONHMe, =O;
- 4,5-di-hidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente substituído com NHCOMe,

R1.2.1 H, Me;

R1.2.2 H, Me;

R2 é selecionado de CH2-fenila ou CH2-naftila, ambas opcionalmente substituídas com um ou dois resíduos selecionados do grupo consistindo em CH3, CF3, OCF3, F, Cl, Br, Et

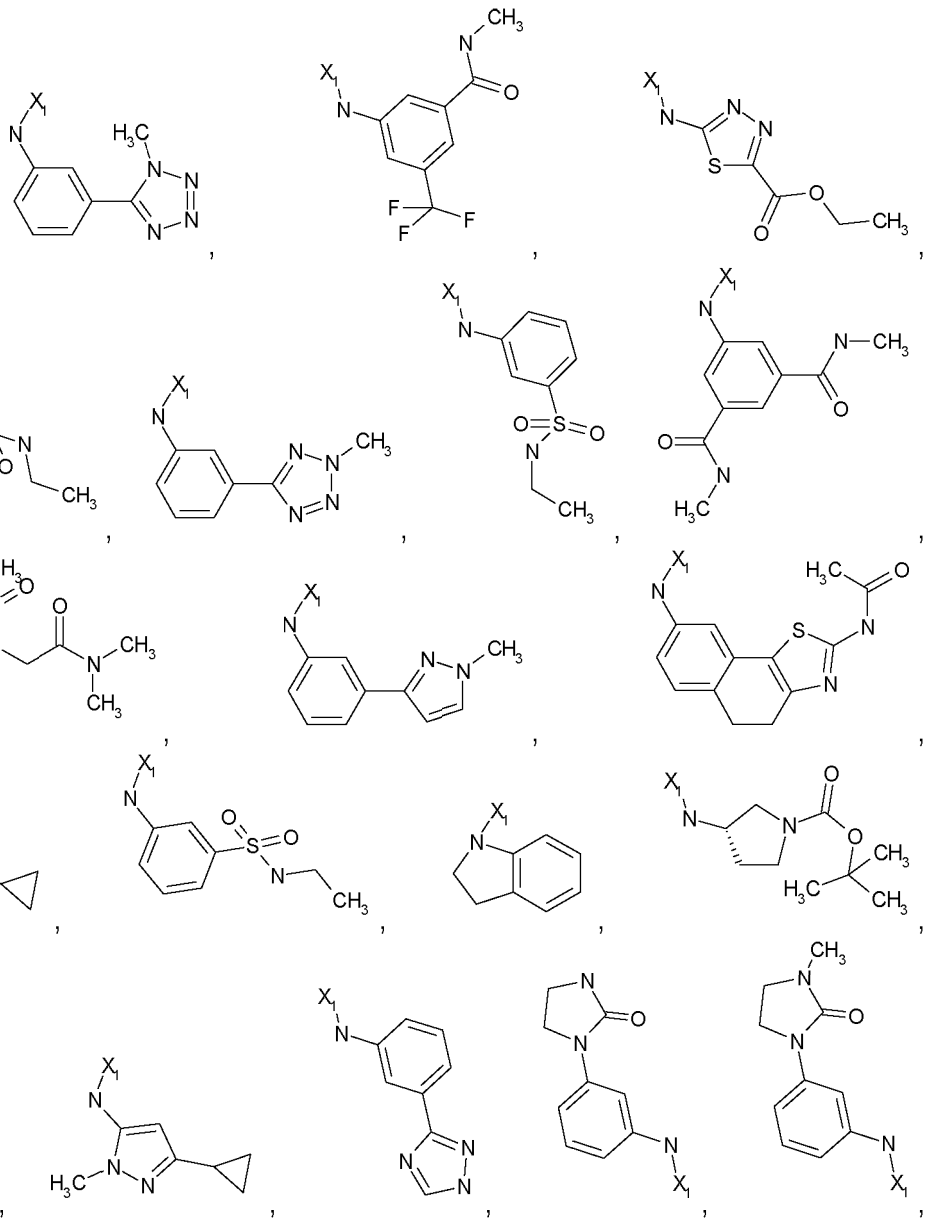
R3 é H;

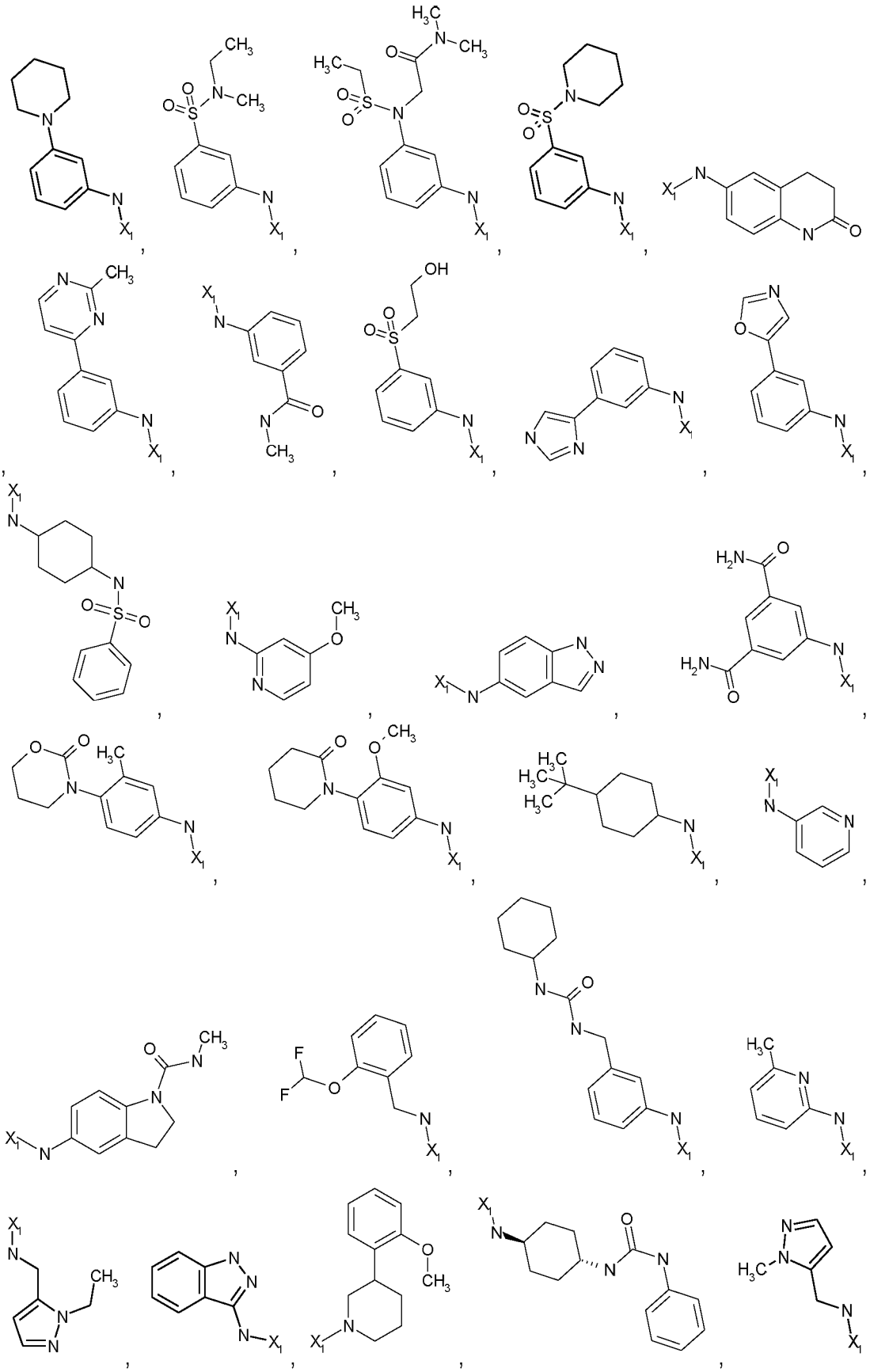
R4 é H.

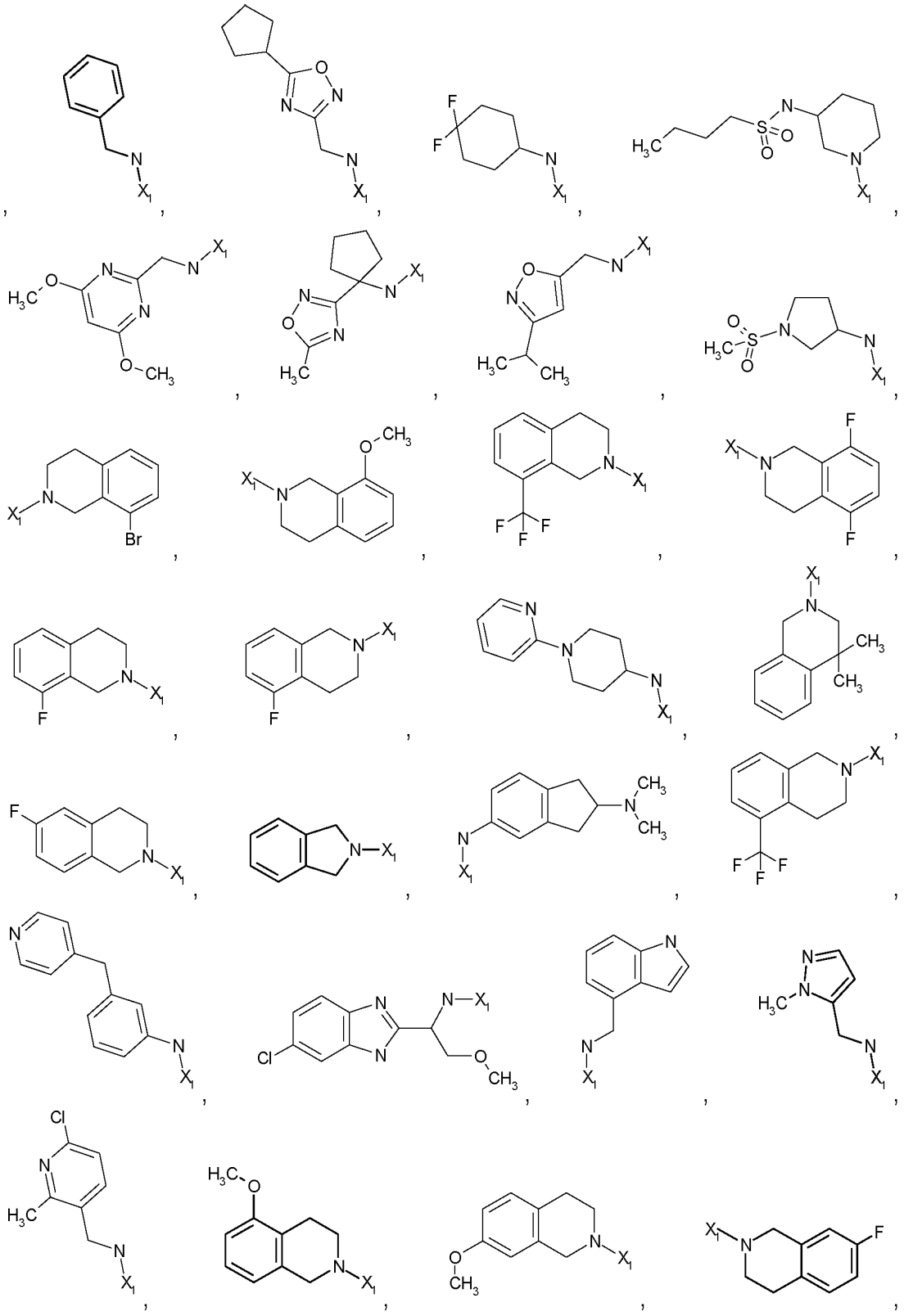
6. Composto de fórmula **1** de acordo com uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que

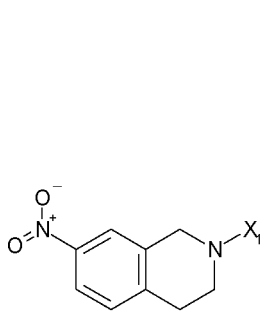
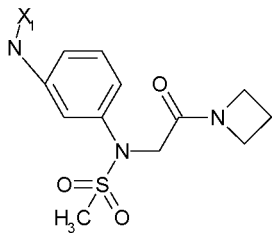
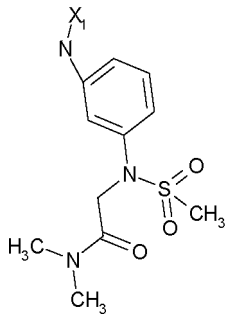
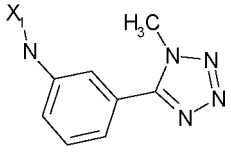
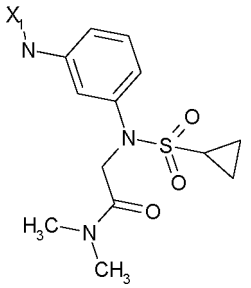
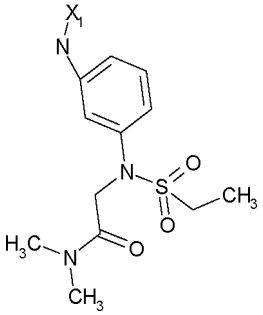
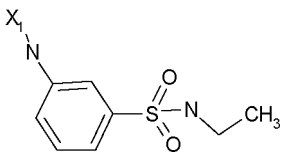
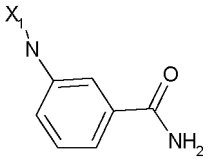
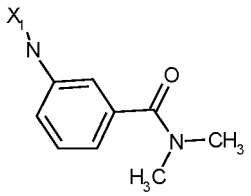
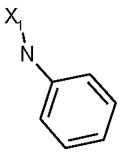
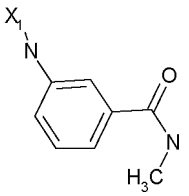
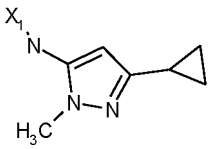
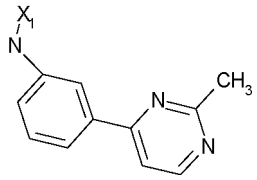
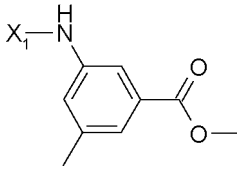
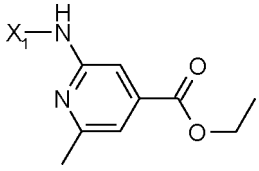
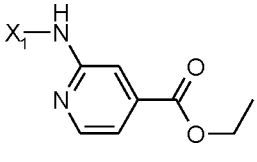
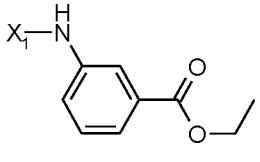
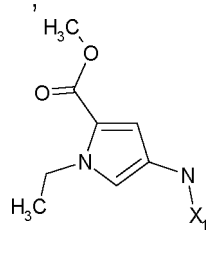
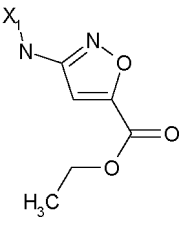
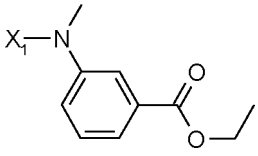
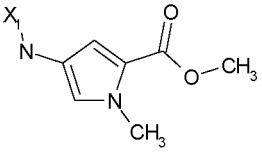
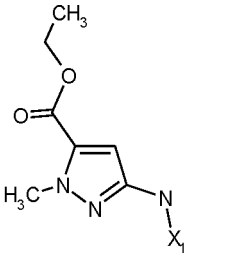
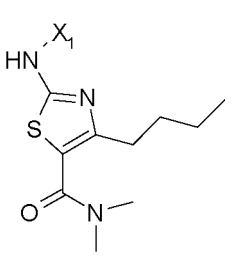
A é CH2, O ou NMe;

R1 é selecionado de







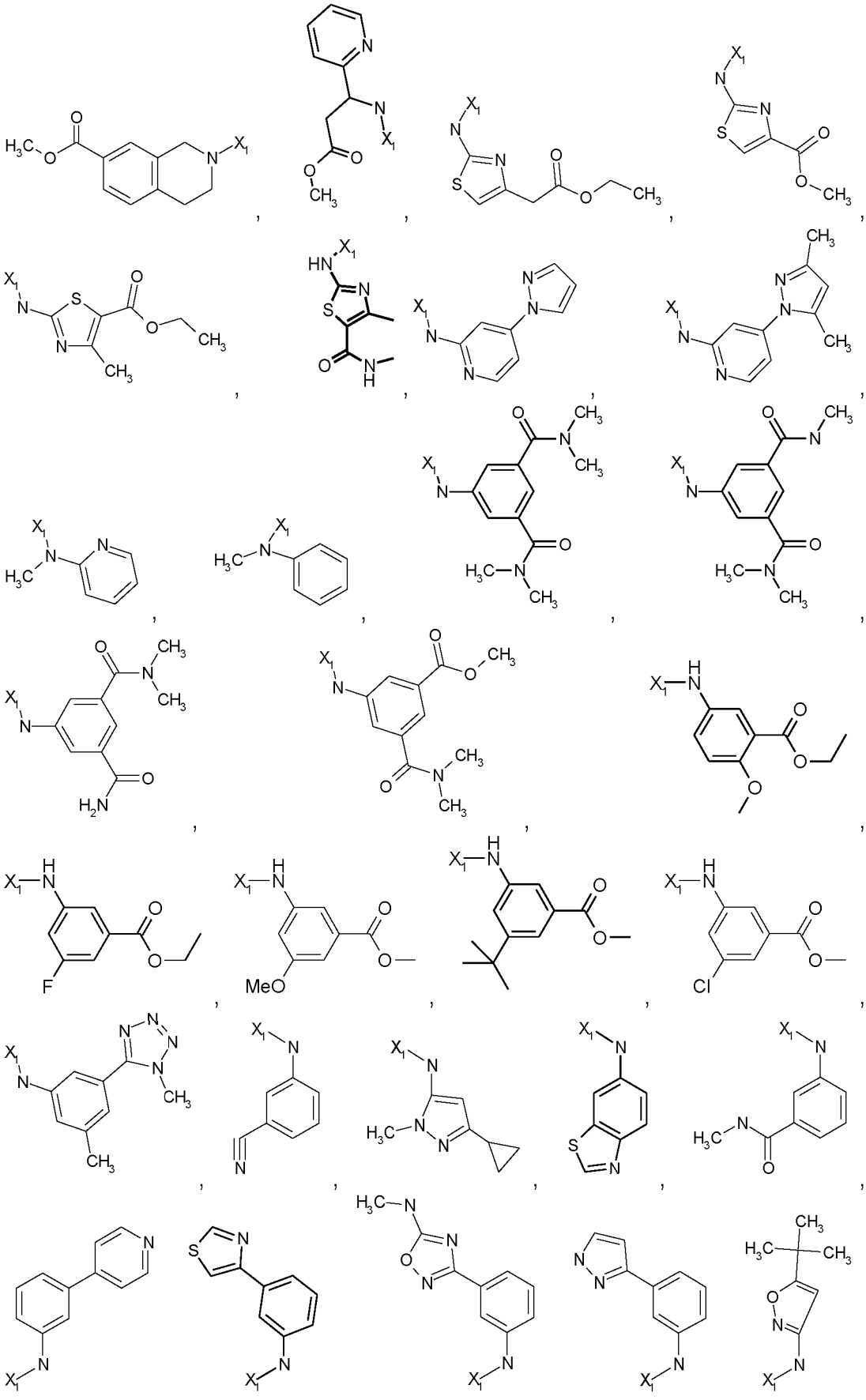

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

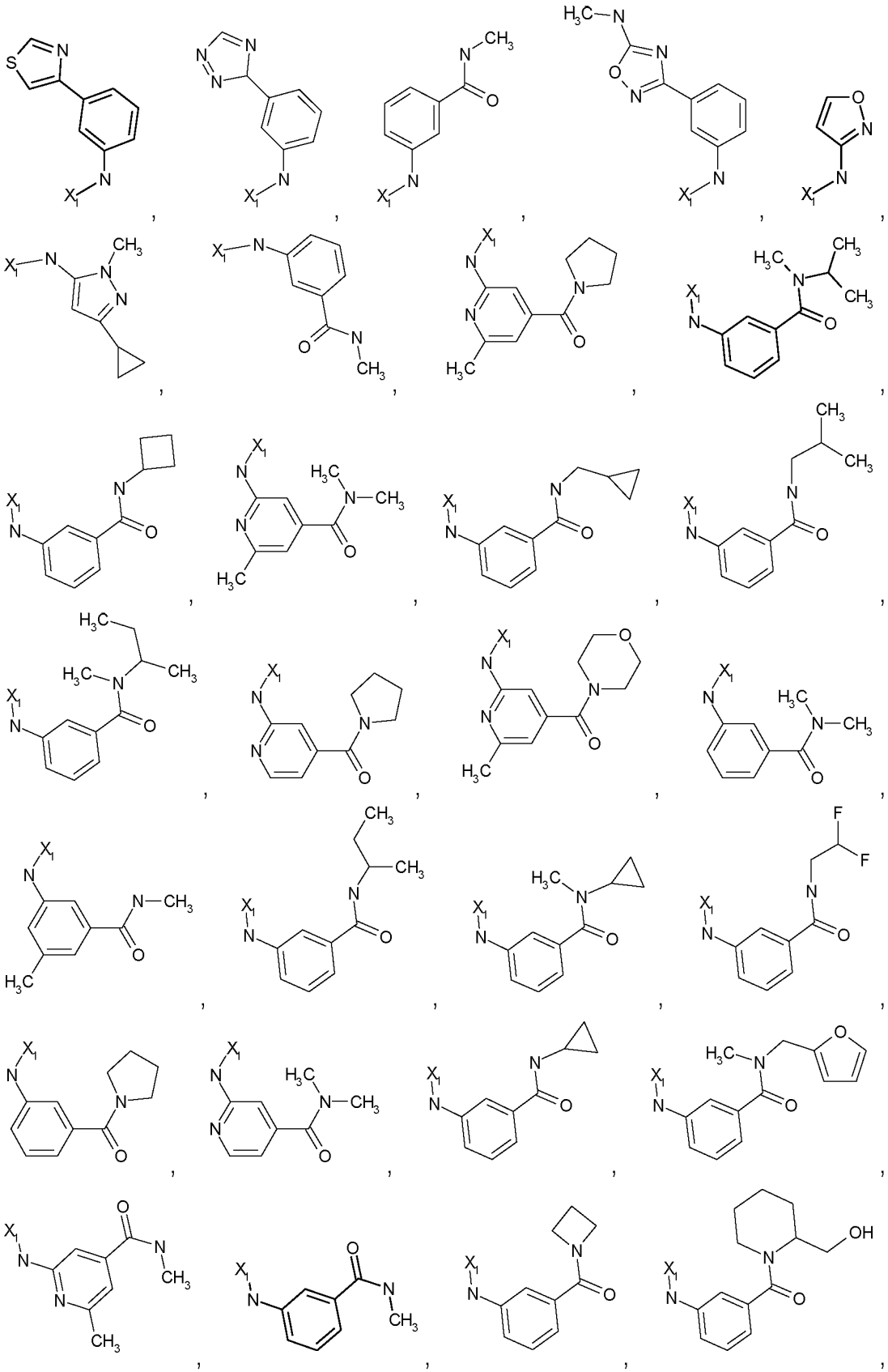
,

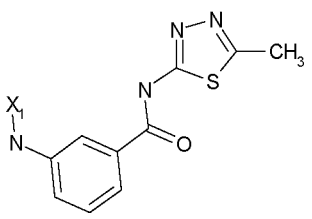
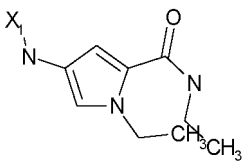
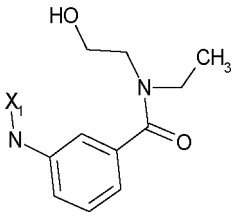
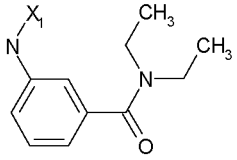
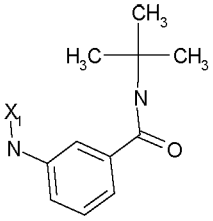
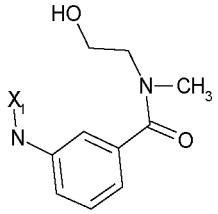
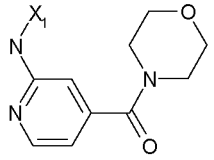
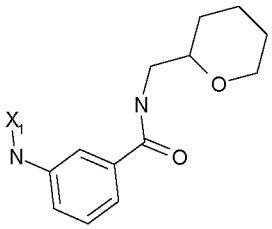
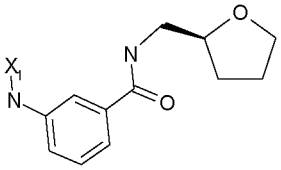
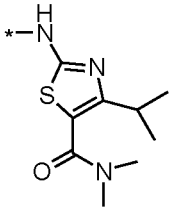
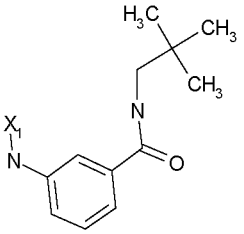
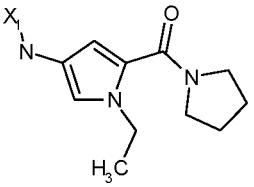
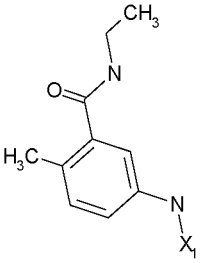
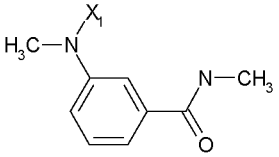
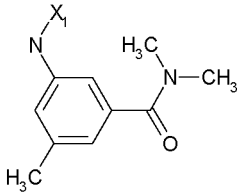
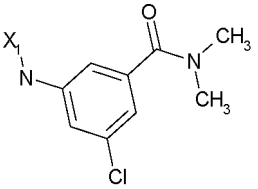
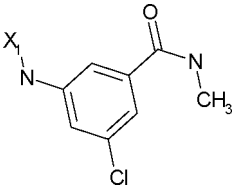
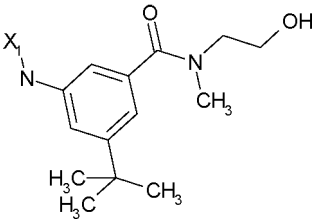
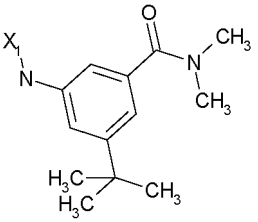
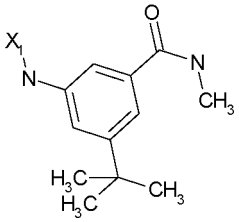
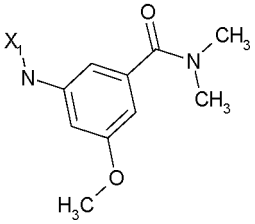
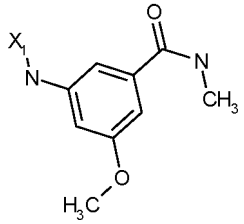
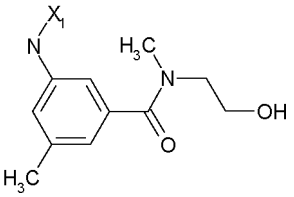
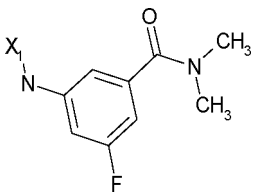
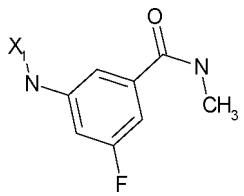
,

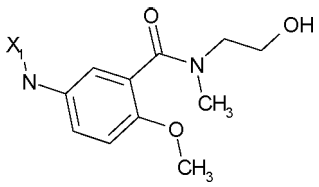
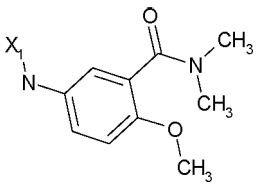
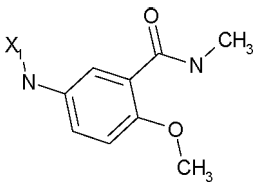
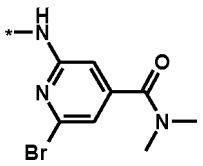
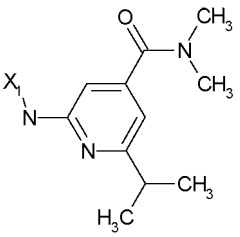
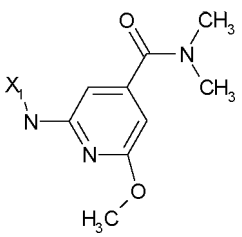
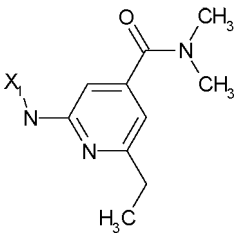
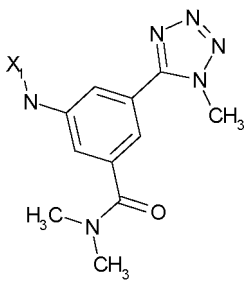
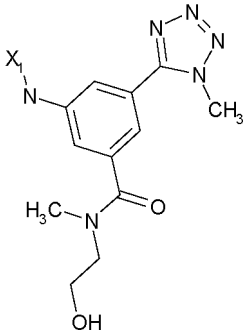
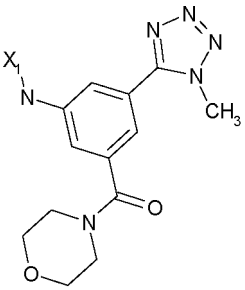
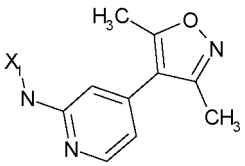
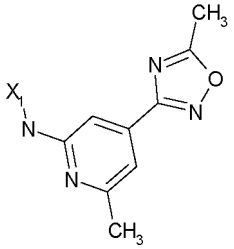
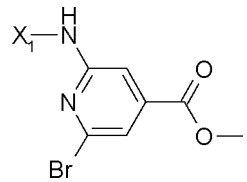
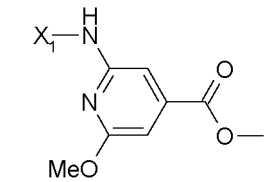
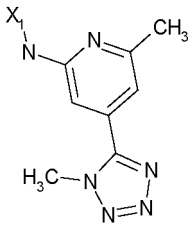
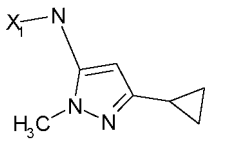
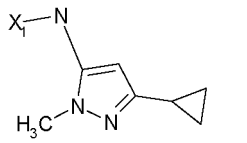
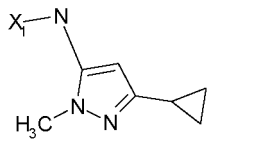
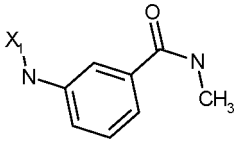
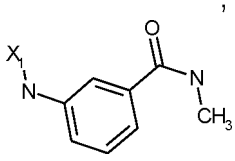
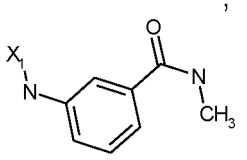
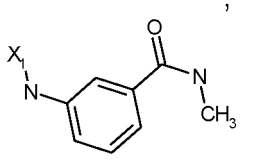
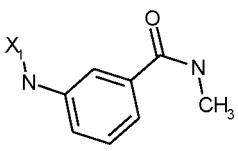
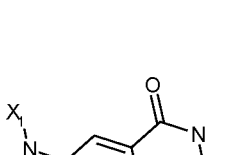
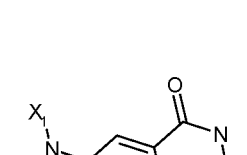
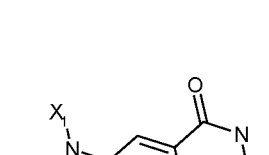
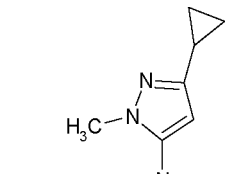
,

,






,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

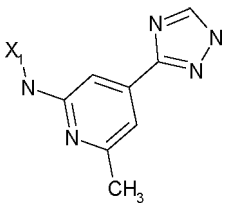
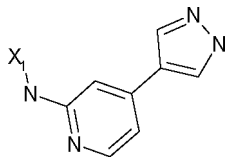
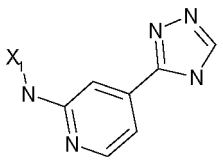
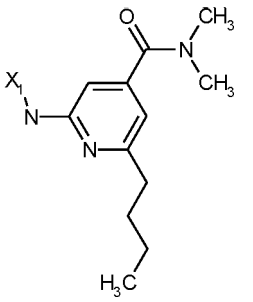
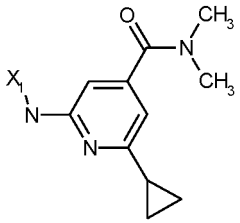
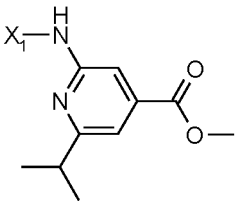
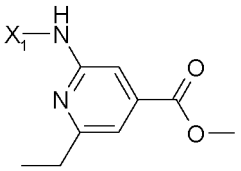

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

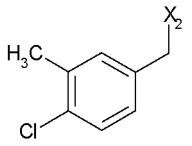
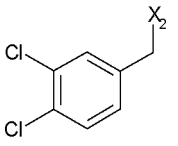
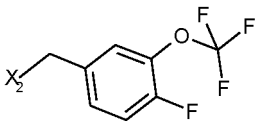
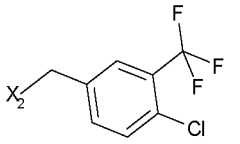
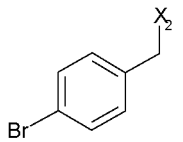
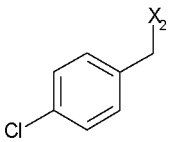
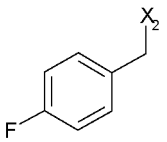
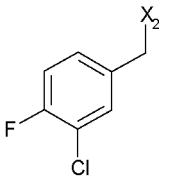
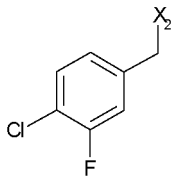
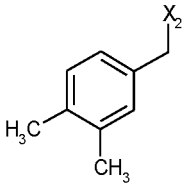
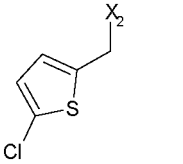
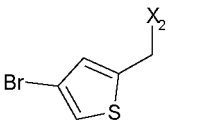
,

,

,


,

,

,

,

,

,

;

R2 é selecionado de


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

R3 é H;

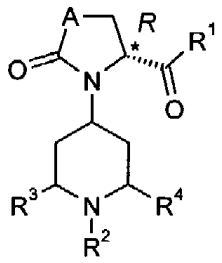
R4 é H;

ou **R3** e **R4** juntos estão formando um grupo CH2-CH2.

7. Composto de formula **1** de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que o composto de fórmula **1** está presente na forma de um racemato ou um enantiômero individual.

8. Compostos de fórmula geral **1** de acordo com uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que os compostos de

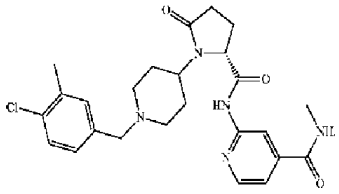
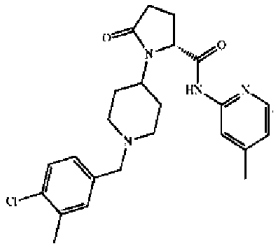
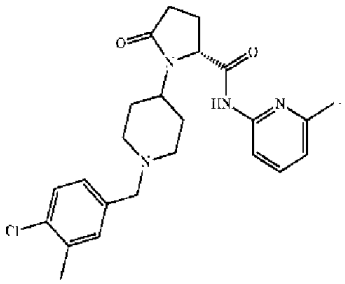
fórmula **1** estão presentes na forma do enantiômero R- **R-1**

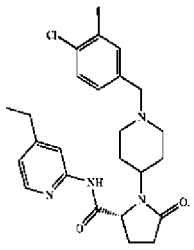


R-1

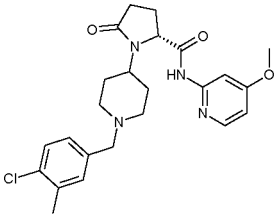
9. Composição farmacêutica, caracterizada em que ela contém um composto de fórmula **1** como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8.

10. Composto de fórmula **1** de acordo com qualquer uma reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que é:

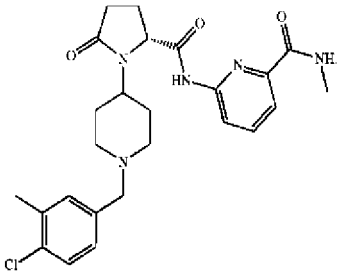
Composto	Estrutura
	
	
	



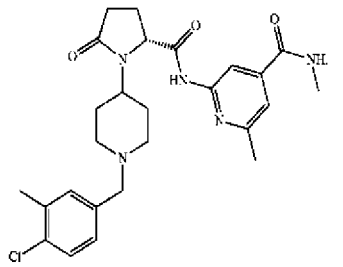
30



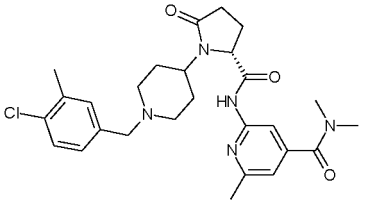
6



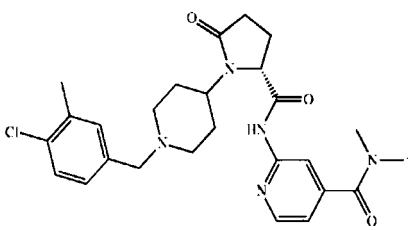
150



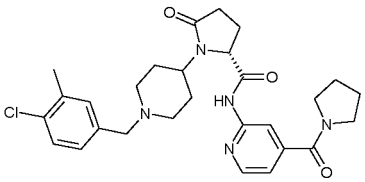
135



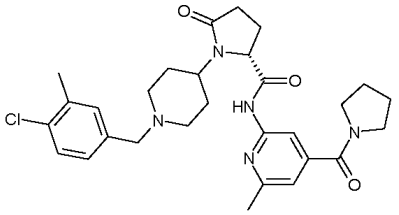
147



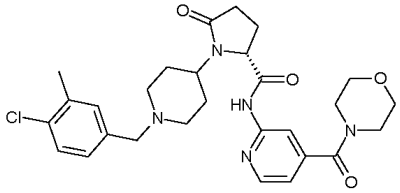
139



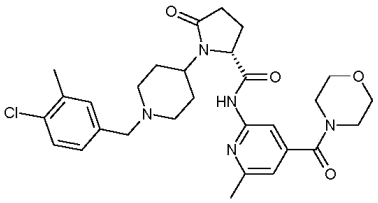
132



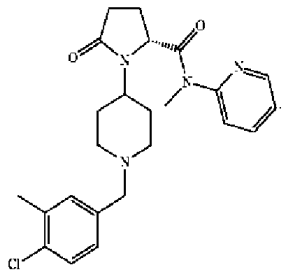
160

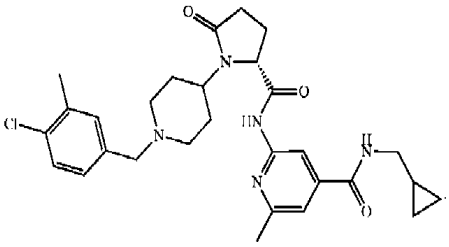


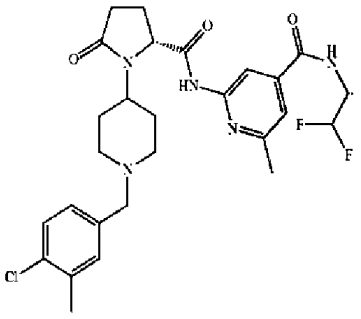
140

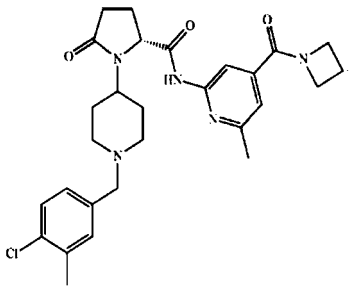


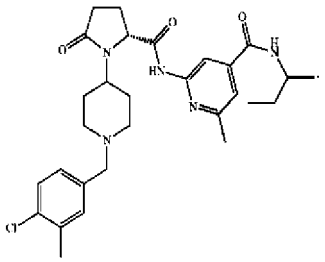
103



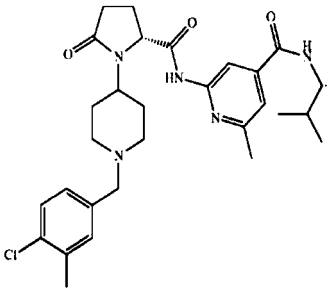




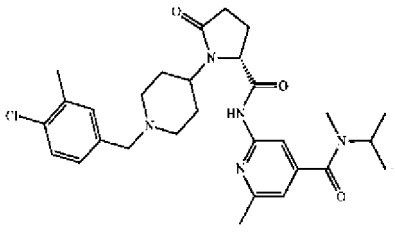




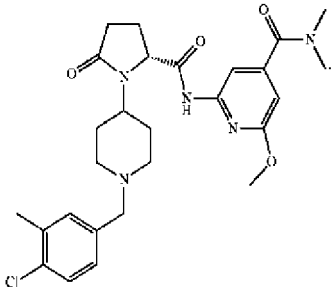
19



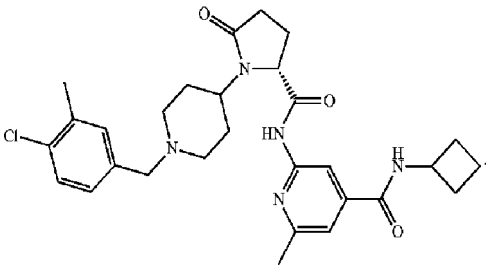
20



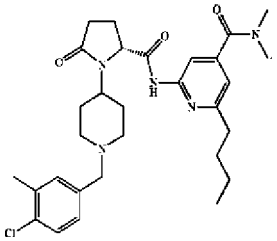
183



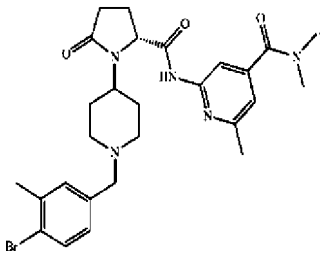
23



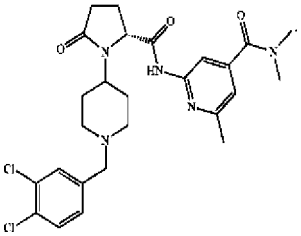
213



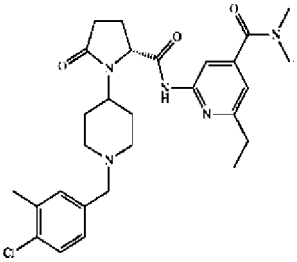
188



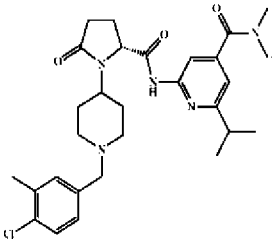
115



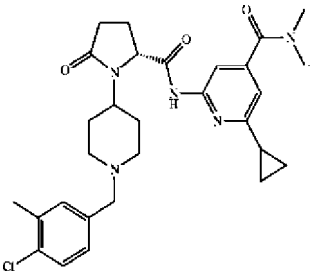
184

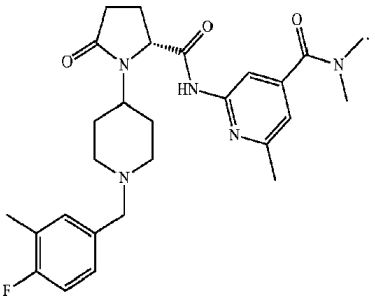


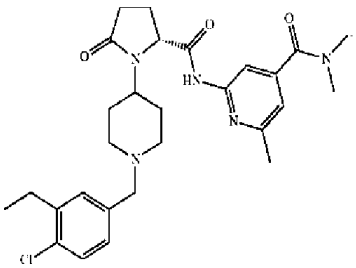
182

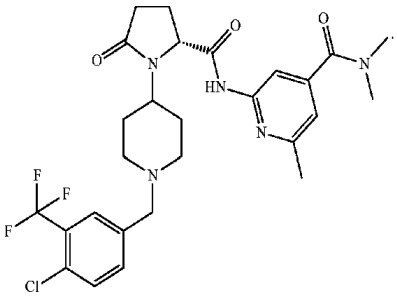


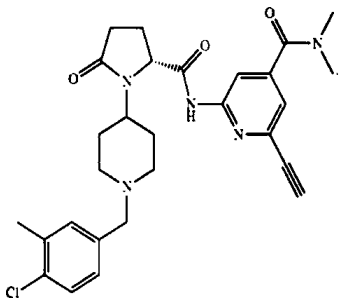
214

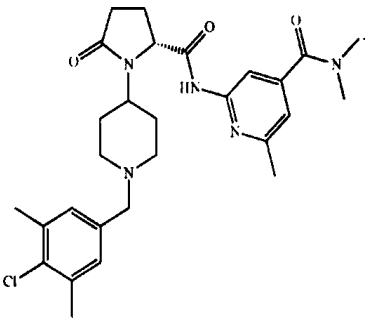


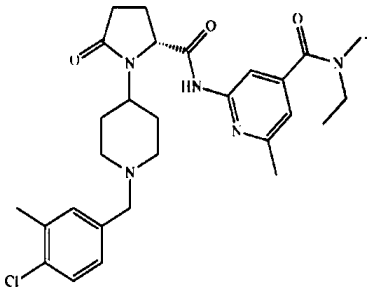












11. Composto de fórmula **1** de acordo com qualquer uma reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de ser como um medicamento.

12. Uso dos compostos de fórmula **1** como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de uma medicação para a prevenção e/ou tratamento de doenças em que inibidores de atividade de CCR3 têm um benefício terapêutico.

13. Uso dos compostos de fórmula **1** como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de uma medicação para o tratamento de asma e doenças alérgicas, doenças inflamatórias gastrointestinais, doenças eosinofílicas, doença pulmonar obstrutiva crônica, infecção por micróbios patogênicos, artrite reumatoide e aterosclerose.

14. Uso dos compostos de fórmula **1** como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para o tratamento de doenças com neovascularização anormal intensificada como degeneração macular relacionada à idade.