



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

(21) **PI 0713064-3 A2**

(22) Data de Depósito: 25/06/2007
(43) Data da Publicação: 17/07/2012
(RPI 2167)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/166
A61P 29/00
C07C 235/66
C07D 215/24
C07D 333/64
C07D 213/30

(54) **Título:** INIBIDORES DE CXCR2

(30) **Prioridade Unionista:** 28/06/2006 EP 06 013323.8

(73) **Titular(es):** Sanofi-Aventis

(72) **Inventor(es):** Aleksandra Weichsel, Charlie Chen, Chung-Yi Kung, Elisabeth Defossa, Holger Heitsch, Juergen Dedio, Marcel Patek, Raymond Kosley, Rosy Sher, Stephanie Hachtel, Stephen Shimshock, Sven Grueneberg, William Bock

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2007005576 de 25/06/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/000409de 03/01/2008

(57) **Resumo:** INIBIDORES DE CXCR2. A invenção refere-se aos compostos da fórmula I em que R1, R2, X, A, B, Z e Y1 a Y4 têm os significados indicados nas reivindicações, e/ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou um pró-fármaco destes. Por causa de suas propriedades como inibidores de receptores de quimiocina, especialmente como inibidores de CXCR2, os compostos da fórmula I e os sais farmacologicamente aceitáveis e pró-fármacos destes são adequados para a prevenção e tratamento de doenças mediadas por quimiocina.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**INIBIDORES DE CXCR2**".

Quimiocinas são uma família de proteínas de baixo peso molecular (8-13 kDa) que são classificadas em quatro grupos distintos dependendo do posicionamento do motivo de cisteína no terminal amino. Os membros da família compreendem as quimiocinas CXC, CC, XC, e CX3C das quais CXC e CC são as maiores e mais caracterizadas. As quimiocinas CXC incluem interleucina-8 (IL-8), proteína de ativação de neutrófilo 2 (NAP-2), oncogenes relacionados ao crescimento GRO- α , GRO- β , GRO- γ , fator de ativação de neutrófilo derivado de célula epitelial 78 (ENA-78), proteína quimioatrativa de granulócito 2 (GCP-2), proteína induzível de interferon γ 10 (γ IP-10), α -quimioatrativa de célula T induzível por interferon (I-TAC), monocina induzida por interferon γ (Mig) e fator plaquetário 4 (PF-4). Quimiocinas CC incluem RANTES (reguladas em ativação de célula T normal expressa e secretada), proteínas inflamatórias de macrófago MIP-1 α , MIP-1 β , proteínas quimioatrativas de monócito MCP-1, MCP-2, MCP-3 e eotaxina. A família XC compreende dois membros, linfotactina- α e linfotactina- β , e a família CX3C consiste apenas em uma única quimiocina chamada fractalcina (Murphy e outro, Pharmacol. Rev. 52: 145-176, 2000).

Quimiocinas medeiam seus efeitos biológicos por ligação às moléculas de superfície celular, que pertencem à superfamília de sete receptores que atravessam a transmembrana que sinalizam através de acoplamento às proteínas G heterotriméricas. Embora a maioria dos receptores de quimiocina reconheça mais do que uma quimiocina, eles são quase sempre restritos a uma única subclasse. Ligação de receptor de quimiocina inicia uma cascata de eventos intracelulares dos quais a primeira etapa é a ligação do receptor por seu ligando de alta afinidade. Isto induz uma mudança conformacional resultando em uma dissociação das proteínas G heterotriméricas associadas ao receptor em subunidades α e $\beta\gamma$. Estas subunidades de proteína G são capazes de ativar várias proteínas efetoras, incluindo fosfolipases resultando em geração de inositol trisfosfato, um aumento em cálcio citossólico, e ativação de proteínas cinases. Esta cascata de eventos intrace-

lulares media uma ampla faixa de funções em diferentes leucócitos tais como quimiotaxia, desgranulação, explosão oxidativa, fagocitose, e síntese de mediador de lipídeo.

5 Interleucina-8 (IL-8) é um mediador chave de reações imunológicas em distúrbios inflamatórios tais como aterosclerose, dano por isquemia/reperfusão, artrite reumatóide, doença pulmonar obstrutiva crônica, síndrome da insuficiência respiratória, asma, fibrose cística, e psoríase (Bizarri e outro, *Curr. Med. Chem.* 2: 67-79, 2003). IL-8 é o membro mais caracterizado da subfamília CXC de quimiocinas. Respostas de leucócito à IL-8 são
10 mediadas por meio de receptores de superfície de célula específica, CXCR1 e CXCR2. Enquanto CXCR1 é seletivamente ativado por IL-8, CXCR2 responde a diversas quimiocinas adicionais incluindo oncogenes relacionados ao crescimento GRO- α , GRO- β , GRO- γ , proteína de ativação de neutrófilo 2 (NAP-2), fator de ativação de neutrófilo derivado de célula epitelial 78 (ENA-
15 78), e proteína quimioatrativa de granulócito 2 (GCP-2). O denominador comum compartilhado por todas as quimiocinas que ativam CXCR2 é uma sequência Glu-Leu-Arg (ELR) no terminal amino, que parece servir como uma sequência de reconhecimento para ativação e ligação de receptor (Herbert e
outro, *J. Biol. Chem.* 266: 18989-18994, 1991).

20 Investigações precoces concentradas no efeito de IL-8 sobre neutrófilos, que respondem à IL-8 com mobilização de cálcio, polimerização de actina, liberação de enzima, quimiotaxia, e a explosão respiratória. A despeito das afinidades similares para IL-8 e números de receptores similares de CXCR1 e CXCR2 sobre neutrófilos, ambos os receptores são funcionalmente diferentes. Respostas tais como mobilização de cálcio e a libera-
25 ção de enzimas de grânulo são mediadas através de ambos os receptores, enquanto a explosão respiratória e a ativação de fosfolipase D dependem exclusivamente da estimulação de CXCR1 (Jones e outro, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93: 6682-6686, 1996). Devido a seu proeminente papel em recru-
30 tamento de neutrófilo, CXCR1 e CXCR2 são pensados ser importantes em diversas doenças mediadas por neutrófilo agudas tais como síndrome da insuficiência respiratória aguda e danos por isquemia/reperfusão, bem como

em doenças crônicas tais como asma, psoríase, dermatite, e artrite.

Foi mostrado que CXCR2 é também expresso por monócitos. A despeito da inatividade de IL-8 em ensaio de quimiotaxia de monócito, este fator induz fluxo de cálcio e explosão respiratória em monócitos e realça a adesão de monócitos em ensaios estáticos. Similarmente, GRO- α realça a adesão de monócitos a células endoteliais estimuladas. Além disso, IL-8 é capaz de induzir adesão firme de monócitos sobre células endoteliais sob condições de fluxo fisiológico (Gerszten e outro, *Nature* 398: 718-723, 1999). Uma vez que CXCR2 é fortemente expresso em monócitos e macrófagos em lesões ateroscleróticas onde é sugerido desempenhar um papel-chave em quimioatração, retenção, expansão, e ativação de monócitos e macrófagos, isto fortemente sugere que CXCR2 e um ou mais de seus ligandos (IL-8, GRO- α) desempenham um papel patofisiológico em aterosclerose (Huo e outro, *J. Clin. Invest.* 108: 1307-1314, 2001).

À parte de neutrófilos e monócitos, numerosos tipos de célula foram mostrados expressar receptores de IL-8. Estes tipos de célula incluem neurônios, várias células de câncer, queratinócitos, e células endoteliais. Diversas linhagens de evidência indicam que IL-8 desempenha um papel direto em angiogênese por meio de estimulação de CXCR2 expresso sobre células endoteliais. IL-8 foi mostrada ligar-se especificamente às células endoteliais e induzir quimiotaxia. IL-8 é capaz de induzir neovascularização na ausência de respostas inflamatórias (Koche e outro, *Science* 258: 1798-1801, 1992). Além disso, existe evidência acumulante de que IL-8 pode desempenhar um papel-chave em progressão de melanoma e metástase quando pacientes com metástases de melanoma tiveram níveis de soro elevados de IL-8. IL-8 é suposta agir como um crescimento autócrino e fator metastático para células de melanoma (Schadendorf e outro, *J. Immunol.* 151-157, 1993).

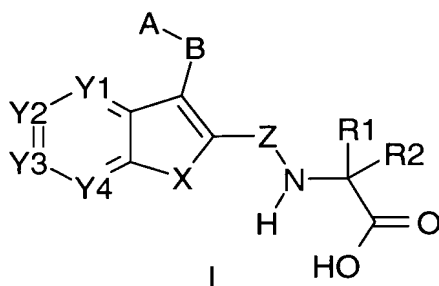
Devido à ampla faixa de ações de IL-8, tais como atração e ativação de neutrófilos e monócitos/macrófagos bem como promoção de proliferação de célula endotelial e crescimento de célula de câncer, a inibição de receptores de quimiocina CXCR1 e CXCR2 é esperada ser benéfica na pre-

venção e tratamento de numerosas doenças. Além de doenças inflamatórias agudas e crônicas tais como aterosclerose, danos por isquemia/reperfusão, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, e artrite reumatóide, doenças mediadas por quimiocina (tais como, porém não limitadas a IL-8, GRO- α , 5 GRO- β , GRO- γ , NAP-2, ENA-78 ou GCP-2) incluem síndrome da insuficiência respiratória do adulto, doença do intestino inflamatória, colite ulcerativa, doença de Crohn, dermatite atópica, fibrose cística, psoríase, esclerose múltipla, angiogênese, restenose, osteoartrite, choque séptico, choque endotóxico, sepse gram-negativa, síndrome de choque tóxico, acidente vascular cerebral, glomerulonefrite, trombose, reação de enxerto vs. hospedeiro, rejeições de aloenxerto, doença de Alzheimer, malária, infecções virais, dano cerebral traumático, fibrose pulmonar, e câncer. 10

A patente US 4 962 224 (American Home) refere-se a 2-óxi-N-naftaloil-metilglicinas úteis no tratamento de diabetes melito. FR 2 825 706 15 (Piere Fabre) descreve derivados de ino-1-aryl-2-carbonil-alanina. A patente US 2005/059705 (Mjalli e outro) descreve derivados de isoquinolina-2-carbonil-alanina substituídos com múltiplas substituições no anel hetero útil como agentes antitrombóticos. A patente EP 1 676 834 (Sanofi-Aventis) refere-se a derivados de carboxamida aromáticos bicíclicos fundidos úteis como 20 inibidores de CXCR2 tendo um ligante mais curto B. O WO 2004/108681 (Fibrogen Inc) descreve derivados de 2-carbonil-alanina-isoquinolina eficazes na prevenção de dano tecidual causado por isquemia. WO 2005/023818 (Axima) descreve compostos hetero-bicíclicos com a porção de carboxamida conectada na posição 1 no lugar da posição 2 do heteroanel. WO 01/58852 25 (Dompe Spa.) refere-se a N-(2-aryl-propionil)-amidas úteis na inibição da quimiotaxia de neutrófilos induzida por IL-8.

A invenção fornece novos compostos representados pela fórmula I e sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, isômeros ou pró-fármacos destes, que são inibidores de receptores de quimiocina, em particular de receptores de quimiocina CXC, mais particular de CXCR2, e portanto úteis 30 para a prevenção e tratamento de doenças mediadas por quimiocina.

A presente invenção refere-se a um composto de fórmula I



em que

X é -CR₃=CR₄-, -CR₅=N-, -N=CR₆-, -NR₇- ou -S-;

R₃, R₄, R₅ e R₆

são, independentemente um do outro, hidrogênio, F, Cl, Br, I, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalcóxi tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalcóxi tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, -S-alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, OH, CN, NO₂, NR₂₇R₂₈, C(O)R₂₉, C(O)NR₃₀R₃₁, S(O)_oR₃₂, S(O)_pNR₃₃R₃₄, arila, heteroarila, arilalquila com alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou heteroarilalquila com alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;

R₂₇ é hidrogênio ou alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;

R₂₈ é hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono, arila, C(O)H, C(O)alquila com alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou C(O)arila;

R29 é hidrogênio, OH, alquila com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono, alcóxi com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou arila;

R30, R31, R33 e R34

são, independentemente um do outro, hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou arila;

R32 é OH, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono, alcóxi com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou arila;

o e p

são, independentemente um do outro, 1 ou 2;

R7 é hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou C(O)R35;

R35 é hidrogênio, alquila com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou arila;

Y1, Y2, Y3 e Y4

são, independentemente um do outro, -CR8- ou nitrogênio, com a condição de que pelo menos dois de Y1, Y2, Y3 e Y4 sejam definidos como -CR8-;

R8 é hidrogênio, F, Cl, Br, I, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalcóxi tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalcóxi tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, -S-alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos

de flúor, OH, CN, NO₂, NR₃₆R₃₇, C(O)R₃₈, C(O)NR₃₉R₄₀, S(O)_qR₄₁, S(O)_rNR₄₂R₄₃, arila, heteroarila, arilalquila com alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou heteroarilalquila com alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;

5 R₃₆ é hidrogênio ou alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;

R₃₇ é hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono, arila, C(O)H, C(O)alquila com alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou C(O)arila;

R₃₈ é hidrogênio, OH, alquila com 1,2,3 ou 4 átomos de carbono,
10 alcóxi com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou arila;

R₃₉, R₄₀, R₄₂ e R₄₃

são, independentemente um do outro, hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou arila;

R₄₁ é OH, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono, alcóxi com
15 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou arila;

q e r

são, independentemente um do outro, 1 ou 2;

Z é -C(O)-, -S(O)- ou -S(O)₂-;

A é cicloalquila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, hetero-
20 ciclila tendo 5, 6, 7 ou 8 átomos, fenila ou heteroarila tendo 5 ou 6 átomos;
em que a referida cicloalquila, heterociclila, fenila ou heteroarila pode ser
condensada a um radical cicloalquila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos, um ra-
dical heterociclila tendo 5, 6, 7 ou 8 átomos, um radical fenila ou um radical
heteroarila tendo 5 ou 6 átomos,

25 e em que a referida cicloalquila, heterociclila, fenila ou heteroarila e o radical
cicloalquila, radical heterociclila, radical fenila ou radical heteroarila opcio-
nalmente condensado são não-substituídos ou substituídos por 1, 2, 3, 4 ou
5 radicais selecionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, OH, CN, NO₂,
SF₅, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5,
30 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por
átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1,
2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos

por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalcóxi tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalcóxi tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou -S-alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;

B é um ligante linear consistindo em 3, 4 ou 5 átomos de carbono, em que 1 ou 2 átomos de carbono podem ser substituídos por um membro de um heteroátomo contendo grupo consistindo em O, NR₁₉ ou S(O)_y e cujo ligante pode conter 0, 1 ou 2 ligações duplas ou triplas entre átomos de carbono dentro do ligante, com as condições de que 2 dos referidos heteroátomos contendo grupos sejam separados por pelo menos 2 átomos de carbono, que o heteroátomo contendo grupos não seja adjacente a uma ligação dupla ou tripla dentro do ligante ou a uma ligação dupla não aromática, que pode ser parte de A, que ligações duplas ou triplas não sejam acumuladas, e que, se A for conectado ao ligante por meio de um átomo de nitrogênio sendo parte de A, o átomo do ligante que é conectado a A seja um átomo de carbono;

e em que átomos de carbono saturados do ligante, que não são adjacentes aos grupos contendo heteroátomo, que não são adjacentes às ligações duplas ou triplas dentro do ligante ou que não são adjacentes a um heteroátomo, que pode ser parte de A, podem, independentemente um do outro, ser substituídos por hidrogênio, F, OH, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de

hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor; cicloalcóxi tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou cicloalquilalcóxi tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;

e em que átomos de carbono saturados do ligante, que são adjacentes aos grupos contendo heteroátomo, que são adjacentes às ligações duplas ou triplas no ligante, ou que são adjacentes a um heteroátomo, que pode ser parte de A, ou átomos de carbono sendo parte de uma ligação dupla, podem, independentemente um do outro, ser substituídos por hidrogênio, F, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;

R19 é hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, C(O)R44 ou C(O)NR45R46 ou;

R44, R45 e R46

são, independentemente um do outro, hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4

átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou cicloalquila tendo 3 ou 4 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;

5 y é 0, 1 ou 2;

R1 é alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono;

que podem ser não-substituídos ou substituídos por 1, 2, 3, 4 ou 5 radicais selecionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, $-O_m-(CH_2)_n-R_{26}$;

m é 0 ou 1;

10 n é 0, 1, 2 ou 3;

R26 é hidrogênio, fenila, heteroarila tendo 5 ou 6 átomos, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono ou heterociclila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos, em que a fenila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila é não-substituída ou substituída por 1, 2 ou 3 radicais selecionados de F, Cl, Br ou I;

15 R2 é alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, fenila, heteroarila tendo 5 ou 6 átomos, cicloalquila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono ou heterociclila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos;

em que alquila é não-substituída ou substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 radicais selecionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, $-O_m-(CH_2)_n-R_{26}$;

20 m é 0 ou 1;

n é 0, 1, 2 ou 3;

25 R26 é hidrogênio, fenila, heteroarila tendo 5 ou 6 átomos, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono ou heterociclila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos, em que a fenila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila é não-substituída ou substituída por 1, 2 ou 3 radicais selecionados de F, Cl, Br ou I;

30 e em que fenila, heteroarila tendo 5 ou 6 átomos, cicloalquila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono ou heterociclila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos é não-substituída ou substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 radicais selecionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, OH, CN, NO₂, SCF₃, SF₅, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou

13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, ou alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalcóxi tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou cicloalquilalcóxi tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;

ou

15 R1 e R2

formam, juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados, um anel de carbono de 3, 4, 5 ou 6 membros, em que um átomo de carbono, que não é adjacente ao átomo de carbono, ao qual R1 e R2 são ligados, pode ser substituído por -O-, -NR⁵⁷- ou -S(O)_w-, e em que o anel formado pode ser saturado ou parcialmente insaturado, e em que o anel formado pode opcionalmente ser condensado a fenila, heteroarila tendo 5 ou 6 átomos, cicloalquila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono ou heterociclila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos;

em que o anel formado e o radical fenila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila opcionalmente condensado pode ser não-substituída ou substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 radicais selecionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SCF₃, SF₅ ou alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;

R⁵⁷ é hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou C(O)R⁵⁸;

30 R⁵⁸ é hidrogênio, alquila com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou fenila;
w é 0, 1 ou 2;

e/ou um sal farmacêuticamente aceitável e/ou um pró-fármaco deste.

Em uma modalidade X em compostos de fórmula I é descrito por -CR₃=CR₄-, -CR₅=N-, -N=CR₆-, -NR₇- ou -S-, em que R₃, R₄, R₅ e R₆, são independentemente um do outro, hidrogênio, F, Cl, Br, I, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou alcóxi tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono, e R₇ é hidrogênio ou alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono, preferivelmente hidrogênio;

preferência é dada aos compostos, em que X é descrito por -CR₃=CR₄-, -CR₅=N-, -N=CR₆-, -NH- ou -S-, em que R₃, R₄, R₅ e R₆ são, independentemente um do outro, hidrogênio, F, Cl, Br, I ou alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono, preferivelmente R₃, R₄, R₅ e R₆ são, independentemente um do outro, hidrogênio, F, Cl ou Br;

preferência particular é dada aos compostos, em que X é descrito como -CR₃=CH-, -CH=N-, -N=CH, NH ou -S-, em que R₃ é definido como hidrogênio, F, Cl ou Br;

preferência mais particular é dada aos compostos, em que X é descrito como -CR₃=CH- ou -S-, em que R₃ é definido como hidrogênio, F, Cl ou Br.

Em outra modalidade X em compostos de fórmula I é -CR₃=CR₄- ou -S-; em que R₃ e R₄ são, independentemente um do outro, hidrogênio, F, Cl, Br, I, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalcóxi tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalcóxi tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por

átomos de flúor, -S-alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, OH, CN ou NO₂;

- preferência é dada aos compostos, em que R3 e R4 são, independentemente um do outro, hidrogênio, F, Cl, Br, I, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor; preferência particular é dada aos compostos, em que R3 e R4 são, independentemente um do outro, hidrogênio, F, Cl, Br, I ou alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;
- preferência mais particular é dada aos compostos, em que R3 e R4 são, independentemente um do outro, hidrogênio, F, Cl ou Br.

Ligante X é ligado com seu lado esquerdo ao átomo de carbono no anel de seis membros e com seu lado direito ao outro átomo de carbono.

- Em uma outra modalidade Y1, Y2, Y3 e Y4 em compostos de fórmula I são, independentemente um do outro, descritos por -CR8- ou nitrogênio, com a condição de que pelo menos dois de Y1, Y2, Y3 e Y4 sejam definidos como -CR8-, em que R8 é hidrogênio, F, Cl, Br, I ou alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono; preferivelmente pelo menos três de Y1, Y2, Y3 e Y4 sejam definidos como -CR8-, em que R8 é hidrogênio, F, Cl, Br, I ou alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono, preferivelmente hidrogênio ou Cl, por exemplo, hidrogênio; por exemplo, Y1, Y2 e Y3 são CH e Y4 é N ou Y1, Y2, Y3 e Y4 são CR8, em que R8 é hidrogênio, F ou Cl, em particular hidrogênio.

- Em outra modalidade Y1, Y2, Y3 e Y4 em compostos de fórmula I são, independentemente um do outro, -CR8-, em que R8 é hidrogênio, F, Cl, Br, I, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos

- por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalcóxi tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalcóxi tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, -S-alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, OH, CN ou NO₂;
- 15 preferência é dada aos compostos, em que R8 é hidrogênio, F, Cl, Br, I, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;
- 20 preferência particular é dada aos compostos, em que R8 é hidrogênio, F, Cl, Br, I ou alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;
- 25 preferência mais particular é dada aos compostos, em que R8 é, independentemente um do outro, hidrogênio, F ou Cl, em particular hidrogênio.

Em uma outra modalidade X em compostos de fórmula I é descrito por -CR₃=CR₄-, -CR₅=N-, -N=CR₆-, -NR₇- ou -S-, em que R₃, R₄, R₅ e R₆, são independentemente um do outro, hidrogênio, F, Cl, Br, I, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou alcóxi tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono, e R₇ é hidrogênio ou alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono, preferivelmente hidrogênio;

e

Y1, Y2, Y3 e Y4 em compostos de fórmula I são, independentemente um do outro, descritos por -CR8- ou nitrogênio, com a condição de que pelo menos dois de Y1, Y2, Y3 e Y4 sejam definidos como -CR8-, em que R8 é hidrogênio, F, Cl, Br, I ou alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono.

Em uma modalidade preferida X em compostos de fórmula I é descrito por -CR3=CR4-, -CR5=N-, -N=CR6-, -NH- ou -S-, em que R3, R4, R5 e R6 são, independentemente um do outro, hidrogênio, F, Cl, Br, I ou alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono, preferivelmente R3, R4, R5 e R6 são, independentemente um do outro, hidrogênio, F, Cl ou Br; mais preferivelmente X é descrito como -CR3=CH-, -CH=N-, -N=CH, NH ou -S-, em que R3 é definido como hidrogênio, F, Cl ou Br; mais preferivelmente X é descrito como -CR3=CH- ou -S-, em que R3 é definido como hidrogênio, F, Cl ou Br;

15 e

Y1, Y2, Y3 e Y4 em compostos de fórmula I são, independentemente um do outro, descritos por -CR8- ou nitrogênio, com a condição de que pelo menos três de Y1, Y2, Y3 e Y4 sejam definidos como -CR8-, em que R8 é hidrogênio, F, Cl, Br, I ou alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono, preferivelmente hidrogênio ou Cl, por exemplo, hidrogênio; por exemplo, Y1, Y2 e Y3 são CH e Y4 é N ou Y1, Y2, Y3 e Y4 são CR8, em que R8 é hidrogênio, F ou Cl, em particular hidrogênio.

Em outra modalidade X em compostos de fórmula I é -CR3=CR4- ou -S-; em que R3 e R4 são, independentemente um do outro, hidrogênio, F, Cl, Br, I, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos

de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalcóxi tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalcóxi tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, -S-alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, OH, CN ou NO₂;

e

- 10 Y1, Y2, Y3 e Y4 em compostos de fórmula I são, independentemente um do outro, -CR₈-, em que R₈ é hidrogênio, F, Cl, Br, I, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalcóxi tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalcóxi tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, -S-alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, OH, CN ou NO₂;

Em uma modalidade preferida X em compostos de fórmula I é -CR₃=CR₄- ou -S-, em que R₃ e R₄ são, independentemente um do outro, hidrogênio, F, Cl, Br, I, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono,

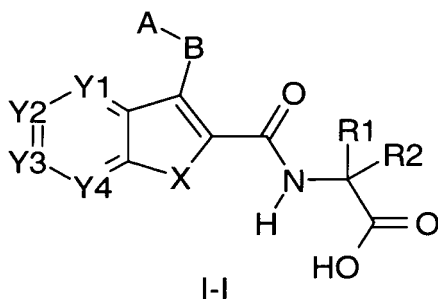
em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor; preferivelmente R3 e R4 são, independentemente um do outro, hidrogênio, F, Cl, Br, I ou alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono; mais preferivelmente, R3 e R4 são, independentemente um do outro, hidrogênio, F, Cl ou Br;

e

Y1, Y2, Y3 e Y4 em compostos de fórmula I são, independentemente um do outro, -CR8-, em que R8 é hidrogênio, F, Cl, Br, I, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor; preferivelmente R8 é hidrogênio, F, Cl, Br, I ou alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono; mais preferivelmente, R8 é hidrogênio, F ou, Cl, mais preferivelmente hidrogênio.

Em uma outra modalidade de compostos de fórmula I Z é um composto de fórmula $-S(O)_2-$ ou $-C(O)-$.

Em uma modalidade preferida um composto de fórmula Z é $-C(O)-$. Na modalidade, onde Z é $-C(O)-$, o composto de fórmula I tem a fórmula I-I.



Em uma outra modalidade dos compostos de fórmula I, A é cicloalquila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, heterociclila tendo 5, 6,

7 ou 8 átomos, fenila ou heteroarila tendo 5 ou 6 átomos;

em que a referida fenila pode ser condensada a um radical cicloalquila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos, um radical heterociclila tendo 5, 6, 7 ou 8 átomos, um radical fenila ou um radical heteroarila tendo 5 ou 6 átomos; preferivel-
 5 mente, a referida fenila não é condensada ou condensada para formar uma naftila ou uma indanila, mais preferivelmente, a referida fenila não é conden-
 sada;

e em que a referida cicloalquila, heterociclila, fenila ou heteroarila e o radical
 cicloalquila, radical heterociclila, radical fenila ou radical heteroarila opcio-
 10 nalmente condensado são não-substituídos ou substituídos por 1, 2, 3, 4 ou 5 radicais selecionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, OH, CN, NO₂, SF₅, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5,
 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por
 átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1,
 15 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos
 por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbo-
 no, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidro-
 gênio podem ser substituídos por átomos de flúor, alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5
 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 á-
 20 tomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalcóxi
 tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou
 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, ciclo-
 alquilalcóxi tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6,
 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituí-
 25 dos por átomos de flúor, -S-alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbo-
 no, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio
 podem ser substituídos por átomos de flúor;

Em uma modalidade preferida, A é cicloalquila tendo 3, 4, 5, 6, 7
 ou 8 átomos de carbono, heterociclila tendo 5, 6, 7 ou 8 átomos, fenila ou
 30 heteroarila tendo 5 ou 6 átomos;

em que a referida fenila pode ser condensada para formar uma naftila ou
 uma indanila, mais preferivelmente, a referida fenila não é condensada;

em que a referida cicloalquila, heterociclila, fenila, heteroarila ou a naftila ou indanila opcionalmente formada é não-substituída ou substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 radicais selecionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, OH, CN, NO₂, SF₅, SCF₃, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que

5 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor.

Em uma modalidade mais preferida,

10 A é cicloexila, piperidila, fenila, naftila, indanila, tienila, piridinila ou imidazolila;

em que o radical fenila é não-substituído ou substituído por 1, 2 ou 3 radicais selecionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, metóxi, alquila tendo 1, 2 ou 3 átomos de carbono em que 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;

15

em que piridinila é não-substituída ou substituída por Cl.

Em uma modalidade mais preferida

A é cicloexila, fenila, naftila, indanila ou tienila;

em que o radical fenila é não-substituído ou substituído por 1, 2 ou 3 radicais selecionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, metóxi, metila, etila, propila, iso-propila ou trifluorometila.

20

Em algumas das modalidades de A existe a possibilidade de que A seja cicloalquila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, heterociclila tendo 5, 6, 7 ou 8 átomos, fenila ou heteroarila tendo 5 ou 6 átomos em que

25 a referida cicloalquila, heterociclila, fenila ou heteroarila pode ser condensada a um radical cicloalquila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos, um radical heterociclila tendo 5, 6, 7 ou 8 átomos, um radical fenila ou um radical heteroarila tendo 5 ou 6 átomos. Exemplos representativos para radicais condensados resultando das combinações mencionadas são fornecidos na lista abaixo. No

30 caso onde dois radicais diferentes são condensados os exemplos aplicam-se a ambas as situações, onde o um ou o outro anel no radical condensado é ligado a B. Por exemplo, se cicloalquila for ligada a B e for condensada com

a heterociclila, os mesmos exemplos também aplicam-se à situação onde heterociclila é ligada a B e é condensada com a cicloalquila;

Cicloalquil-cicloalquila:

5 Octaidro-pentaleno, biciclo[4.1.0]heptano, octaidro-indeno, decaidro-naftaleno, decaidro-azuleno

Cicloalquil-heterociclila:

Hexaidro-ciclopenta[b]furano, 7-oxa-biciclo[4.1.0]heptano, octaidro-ciclopenta[1,4]oxazina, octaidro-benzo[1,4]dioxina, octaidro-cicloepa[b]tiofeno;

10 Cicloalquil-fenila:

Biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno, indano, 1,2,3,4-tetraidro-naftaleno, 6,7,8,9-tetraidro-5H-benzocicloepeno, 5,6,7,8,9,10-hexaidro-benzocicloocteno;

Cicloalquil-heteroarila:

15 6,7-Diidro-5H-[1]pirindina, 5,6,7,8-tetraidro-isoquinolina, 6,7,8,9-tetraidro-5H-cicloepa[b]piridina, 4,5,6,7-tetraidro-benzooxazol, 4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofeno;

Heterociclil-heterociclila:

Hexaidro-pirrolizina, 3,7-dioxa-biciclo[4.1.0]heptano, octaidro-pirano[3,2-b]piridina, hexaidro-furo[3,2-b]pirano, hexaidro-1,4-dioxa-6-tia-naftaleno;

20 Heterociclil-fenila:

2,3-Diidro-benzofuran, benzo[1,3]dioxol, 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolina, 2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[b]azepina, 2,3-diidro-benzo[d]isoxazol;

Heterociclil-heteroarila:

25 5,6,7,8-Tetraidro-4H-tieno[3,2-c]azepina, 5,8-diidro-6H-pirano[3,4-b]piridina, 5,6-diidro-[1,4]dioxino[2,3-d]tiazol, 6,7-diidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol;

Fenil-Fenila:

Naftila;

Fenil-heteroarila:

Benzofurano, isoquinolina, benzo[d]isoxazol, 1H-benzotriazol, benzotiazol;

30 Heteroaril-heteroarila:

Tiazolo[4,5-c]piridina, tieno[2,3-d]isoxazol, [1,6]naftiridina, imidazo[1,2-a]piridina, furo[2,3-b]piridina.

Exemplos preferidos de radicais condensados são naftila ou indanila. Todos estes exemplos podem ser substituídos como mencionado acima.

Os termos cicloalquila, heterociclila, fenila ou heteroarila são utilizados aqui alternáveis sendo diretamente ligados como um substituinte ou sendo o radical condensado.

Em uma outra modalidade dos compostos de fórmula I, B é

-C(R11R12)-C(R13R14)-O-, -C(R11R12)-C(R15R16)-C(R15R16)-,
 -C(R13R14)-C≡C-, -C(R13R14)-C(R17)=C(R18)-,
 10 -C(R11R12)-C(R13R14)-NR19-, -C(R11R12)-C(R13R14)-S(O)_y-,
 -O-C(R13R14)-C(R15R16), -C≡C-C(R13R14)-, -C(R17)=C(R18)-C(R13R14)-,
 , -C(R13R14)-O-C(R13R14)-,
 -C(R11R12)-C(R15R16)-C(R13R14)-O-,
 -C(R11R12)-C(R15R16)-C(R13R14)-NR19-,
 15 -C(R11R12)-C(R15R16)-C(R15R16)-C(R15R16)-,
 -O-C(R13R14)-C(R13R14)-O-, -O-C(R13R14)-C(R13R14)-NR19-,
 -O-C(R13R14)-C(R15R16)-C(R15R16)-, -C(R17)=C(R18)-C(R13R14)-O-,
 -C≡C-C(R13R14)-O-, -C(R11R12)-C(R13R14)-C(R17)=C(R18)-,
 -C(R11R12)-C(R13R14)-C≡C-, -O-C(R13R14)-C≡C-,
 20 -C(R13R14)-O-C(R13R14)-C(R15R16)-,
 -C(R11R12)-C(R13R14)-O-C(R13R14)-,
 -C(R11R12)-C(R15R16)-C(R13R14)-S(O)_y -,
 -O-C(R13R14)-C(R13R14)-S(O)_y-, -O-C(R13R14)-C(R17)=C(R18)-, -
 C≡C-C(R13R14)-C(R15R16)-, -C(R17)=C(R18)-C(R13R14)-C(R15R16)-, -
 25 C(R13R14)-C≡C-C(R13R14)-, -C(R13R14)-C(R17)=C(R18)-C(R13R14)-,
 -C(R11R12)-C(R15R16)-C(R15R16)-C(R15R16)-C(R15R16)-,
 -C(R11R12)-C(R15R16)-C(R15R16)-C(R13R14)-O-,
 -O-C(R13R14)-C(R15R16)-C(R13R14)-O-,
 -C(R11R12)-C(R15R16)-C(R13R14)-C≡C-,
 30 -C(R13R14)-O-C(R13R14)-C(R13R14)-O-,
 -C(R13R14)-O-C(R13R14)-C(R15R16)-C(R15R16)-,
 -C(R11R12)-C(R15R16)-C(R13R14)-C(R17)=C(R18)-,

-C(R13R14)-C(R17)=C(R18)-C(R13R14)-O-,

-C(R13R14)-C≡C-C(R13R14)-O-,

-C(R17)=C(R18)-C(R13R14)-C(R13R14)-O-,

-C≡C-C(R13R14)-C(R13R14)-O-,

- 5 -C(R11R12)-C(R15R16)-C(R13R14)-O-C(R13R14)-, -C(R11R12)-
C(R13R14)-O-C(R13R14)-C(R15R16)-, -O-C(R13R14)-C(R15R16)-
C(R15R16)-C(R15R16)- ou -O- C(R13R14)-C(R13R14)-O-C(R13R14)-;

com a condição de que, se A for conectado ao ligante B por meio de um átomo de nitrogênio sendo parte de A, o átomo do ligante que é conectado a

- 10 A seja um átomo de carbono;

R11 e R12

são, independentemente um do outro, hidrogênio, F, OH, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, ciclo-

- 15 alquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor,

cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, ou alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de car-

- 20 bono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalcóxi tendo 3, 4, 5 ou 6

átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou cicloalquilalcóxi tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11,

- 25 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;

com a condição de que, se B for ligado a um átomo de nitrogênio sendo parte de A, R11 ou R12 sejam, independentemente um do outro, hidrogênio, F, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,

- 30 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, ou cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1,

2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos

por átomos de flúor ou cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;

R13, e R14, R17 e R18

- 5 são, independentemente um do outro, hidrogênio, F, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, ou cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;

R15 e R16

- 15 são, independentemente um do outro, hidrogênio, F, OH, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, ou alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou cicloalcoxí tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalcóxi tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;

R19

- 30 é hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono,

em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, C(O)R₄₄ ou C(O)NR₄₅R₄₆ ou;

R₄₄, R₄₅ e R₄₆ são, independentemente um do outro, hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou cicloalquila tendo 3 ou 4 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;

y é 0, 1 ou 2.

Em uma modalidade preferida de um composto de fórmula I, B é

-C(R₁₁R₁₂)-C(R₁₃R₁₄)-O-, -C(R₁₁R₁₂)-C(R₁₅R₁₆)-C(R₁₃R₁₄)-O-,

-C(R₁₁R₁₂)-C(R₁₅R₁₆)-C(R₁₃R₁₄)-NR₁₉-,

-C(R₁₁R₁₂)-C(R₁₅R₁₆)-C(R₁₅R₁₆)-C(R₁₅R₁₆)-,

-O-C(R₁₃R₁₄)-C(R₁₃R₁₄)-O-, -O-C(R₁₃R₁₄)-C(R₁₃R₁₄)-NR₁₉-,

-O-C(R₁₃R₁₄)-C(R₁₅R₁₆)-C(R₁₅R₁₆)-, -C(R₁₇)=C(R₁₈)-C(R₁₃R₁₄)-O-,

-C≡C-C(R₁₃R₁₄)-O-, -C(R₁₁R₁₂)-C(R₁₃R₁₄)-C(R₁₇)=C(R₁₈)-,

-C(R₁₁R₁₂)-C(R₁₃R₁₄)-C≡C-, -O-C(R₁₃R₁₄)-C≡C-,

-C(R₁₁R₁₂)-C(R₁₅R₁₆)-C(R₁₅R₁₆)-C(R₁₅R₁₆)-C(R₁₅R₁₆)-,

-C(R₁₁R₁₂)-C(R₁₅R₁₆)-C(R₁₅R₁₆)-C(R₁₃R₁₄)-O-,

-O-C(R₁₃R₁₄)-C(R₁₅R₁₆)-C(R₁₃R₁₄)-O-,

-C(R₁₁R₁₂)-C(R₁₅R₁₆)-C(R₁₃R₁₄)-C≡C-

ou -C(R₁₃R₁₄)-O-C(R₁₃R₁₄)-C(R₁₃R₁₄)-O-,

com a condição de que, se A for conectado ao ligante por meio de um átomo de nitrogênio sendo parte de A, o átomo do ligante que é conectado a A seja um átomo de carbono;

R₁₁ e R₁₂

são, independentemente um do outro, hidrogênio, F, OH, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9,

- 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono,
- 5 em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalcóxi tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou cicloalquilalcóxi tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou
- 10 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor; com a condição de que, se B for ligado a um átomo de nitrogênio sendo parte de A, R11 ou R12 sejam, independentemente um do outro, hidrogênio, F, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2,
- 15 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;
- 20 R13, R14, R17 e R18 são, independentemente um do outro, hidrogênio, F, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10
- 25 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;
- R15 e R16
- 30 são, independentemente um do outro, hidrogênio, F, OH, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por

átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou cicloalcóxi tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalcóxi tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;

R19 é H ou alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono.

Em uma modalidade mais preferida de um composto de fórmula

15 I

B é -C(R11R12)-C(R13R14)-O-,

-C(R11R12)-C(R15R16)-C(R13R14)-O-, -O-C(R13R14)-C(R13R14)-O-,

-C(R17)=C(R18)-C(R13R14)-O-, -C≡C-C(R13R14)-O-,

-C(R11R12)-C(R13R14)-C≡C-, -O-C(R13R14)-C≡C-,

20 -C(R11R12)-C(R15R16)-C(R15R16)-C(R13R14)-O-,

-O-C(R13R14)-C(R15R16)-C(R13R14)-O-,

-C(R11R12)-C(R15R16)-C(R13R14)-C≡C- ou

-C(R13R14)-O-C(R13R14)-C(R13R14)-O-,

com a condição de que, se A for conectado ao ligante por meio de um átomo de nitrogênio sendo parte de A, o átomo do ligante que é conectado a A seja um átomo de carbono;

25 R11 e R12 são, independentemente um do outro, hidrogênio, F, OH, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2,

30

- 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalcóxi tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou cicloalquilalcóxi tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;
- 5 com a condição de que, se B for ligado a um átomo de nitrogênio sendo parte de A, R11 ou R12 seja, independentemente um do outro, hidrogênio, F, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio
- 10 podem ser substituídos por átomos de flúor;
- 15 R13, R14 R17 e R18
- são, independentemente um do outro, hidrogênio, F, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;
- 20
- 25 R15 e R16
- são, independentemente um do outro, hidrogênio, F, OH, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidro-
- 30

gênio podem ser substituídos por átomos de flúor, alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou cicloalcoxí tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalcóxi tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;

Dentro das modalidades de B aquelas são preferidas, em que R11- R18 são, independentemente um do outro, hidrogênio, F ou alquila tendo 1, 2, 3, 4 átomos de carbono, preferivelmente alquila sendo metila, mais preferivelmente R11-R18 são hidrogênio ou metila, preferivelmente hidrogênio.

Além disso, dentro das modalidades de B aquelas são preferidas, em que R19 é hidrogênio ou metila, preferivelmente hidrogênio.

Além disso, dentro das modalidades de B aquelas são preferidas, em que y é 0.

Em uma modalidade mais preferida de B, R11-R19 são, independentemente um do outro, hidrogênio ou metila, preferivelmente hidrogênio.

Ligante B é ligado com seu lado esquerdo ao resíduo A e com seu lado direito ao sistema de anel.

Em uma outra modalidade de compostos de fórmula I
R1 é alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono;
que podem ser não-substituídos ou substituídos por 1, 2, 3, 4 ou 5 radicais selecionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, $-O_m-(CH_2)_n-R_{26}$;

m é 0 ou 1;

n é 0, 1, 2 ou 3;

R26 é hidrogênio ou fenila, heteroarila tendo 5 ou 6 átomos, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono ou heterociclila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos;

e

- R2 é alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono ou fenila;
em que alquila é não-substituída ou substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 radicais selecionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, $-O_m-(CH_2)_n-R_{26}$;
- m é 0 ou 1;
- 5 n é 0, 1, 2 ou 3;
- R26 é hidrogênio, fenila, heteroarila tendo 5 ou 6 átomos, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono ou heterociclila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos, em que a fenila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila é não-substituída ou substituída por 1, 2 ou 3 radicais selecionados de F, Cl, Br ou
- 10 I;
- e em que fenila é não-substituída ou substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 radicais selecionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, OH, CN, NO_2 , SCF_3 , SF_5 , alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por áto-
- 15 mos de flúor,
- ou
- R1 e R2 formam, juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados, um anel de carbono saturado ou parcialmente saturado de 3, 4, 5 ou 6 membros, que pode ser condensado a fenila;
- 20 em que o anel formado e a fenila opcionalmente condensada podem ser não-substituídos ou substituídos por 1, 2, 3, 4 ou 5 radicais selecionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , SCF_3 , SF_5 ou alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;
- preferivelmente, o anel formado não é condensado à fenila;
- 25 ou
- R1 e R2 formam, juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados, um anel de carbono saturado ou parcialmente saturado de 4, 5 ou 6 membros, em que um átomo de carbono, que não é adjacente ao átomo de carbono, ao qual R1 e R2 são ligados, é substituído por $-O-$, $-NR_{57}-$ ou
- 30 $-S(O)_w-$, e em que o anel formado pode opcionalmente ser condensado à fenila,
- em que o anel formado e a fenila opcionalmente condensada podem ser

não-substituídos ou substituídos por 1, 2, 3, 4 ou 5 radicais selecionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SCF₃, SF₅ ou alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;

5 R57 é hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou C(O)R58;

R58 é hidrogênio, alquila com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou fenila;

preferivelmente, R57 é hidrogênio ou alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;

10 w é 0, 1 ou 2;

preferivelmente, w é 0, e preferivelmente, o anel formado não é condensado à fenila.

Em uma modalidade preferida de compostos de fórmula I

15 R1 é alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono;

e

R2 é alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono ou fenila;

em que alquila é não-substituída ou substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 radicais selecionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, -O_m-(CH₂)_n-R26;

m é 0 ou 1;

20 n é 0, 1, 2 ou 3;

R26 é hidrogênio, fenila, heteroarila tendo 5 ou 6 átomos, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono ou heterociclila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos, em que a fenila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila é não-substituída ou substituída por 1, 2 ou 3 radicais selecionados de F, Cl, Br ou

25 I;

preferivelmente, R26 é hidrogênio ou fenila;

ou

30 R1 e R2 formam, juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados, um anel de carbono saturado ou parcialmente saturado de 3, 4, 5 ou 6 membros, que pode ser condensado à fenila; preferivelmente, o anel formado não é condensado à fenila;

ou

R1 e R2 formam, juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados, um anel de carbono saturado ou parcialmente saturado de 4, 5 ou 6 membros, em que um átomo de carbono, que não é adjacente ao átomo de carbono, ao qual R1 e R2 são ligados, é substituído por -O-, -NH- ou -S -.

5 Em uma modalidade mais preferida

R1 é alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;

e

R2 é alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono, fenila ou benzila;.

10 ou

R1 e R2 formam, juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados, um anel de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, cicloexano, ciclopenteno ou indeno; preferivelmente R1 e R2 formam um anel de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, cicloexano ou ciclopent-3-eno;

15 ou

R1 e R2 formam, juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados, um anel de tetraidro-tiofeno, um tetraidro-tiopirano ou um tetraidro-furano; preferivelmente, um anel de tetraidro-tiofeno ou um tetraidro-tiopirano, mais preferivelmente um anel de 3-tetraidro-tiofeno ou um 4-tetraidro-tiopirano.

20

 Em uma modalidade mais preferida

R1 é metila ou etila;

e

R2 é metila ou etila; preferivelmente metila;

25 ou

R1 e R2 formam, juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados, um anel de ciclobutano ou ciclopentano.

30

 Em modalidades fornecidas da presente invenção um ou mais ou todos os grupos contidos nos compostos de fórmula I podem independentemente um do outro ter quaisquer das definições fornecidas, preferidas, mais preferidas ou as mais preferidas dos grupos especificados acima ou quaisquer uma ou algumas das denotações específicas que são compre-

didadas pelas definições dos grupos e especificadas acima, todas as combinações de definições preferidas, mais preferidas ou as mais preferidas e/ou denotações específicas sendo um objeto da presente invenção.

Preferência é dada aos compostos de fórmula I em que

- 5 X é -CR₃=CR₄-, -CR₅=N-, -N=CR₆-, -NR₇- ou -S-, em que R₃, R₄, R₅ e R₆, são independentemente um do outro, hidrogênio, F, Cl, Br, I, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou alcóxi tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono, e
- R₇ é hidrogênio ou alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;
- 10 Y₁, Y₂, Y₃ e Y₄ são, independentemente um do outro, -CR₈- ou nitrogênio, com a condição de que pelo menos dois de Y₁, Y₂, Y₃ e Y₄ sejam definidos como -CR₈-, em que
- R₈ é hidrogênio, F, Cl, Br, I ou alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;
- 15 Z é um composto de fórmula -S(O)₂- ou -C(O)-;
- A é cicloalquila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, heterociclila tendo 5, 6, 7 ou 8 átomos, fenila ou heteroarila tendo 5 ou 6 átomos; em que a referida fenila pode ser condensada a um radical cicloalquila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos, um radical heterociclila tendo 5, 6, 7 ou 8 átomos,
- 20 um radical fenila ou um radical heteroarila tendo 5 ou 6 átomos, e em que a referida cicloalquila, heterociclila, fenila ou heteroarila e o radical cicloalquila, radical heterociclila, radical fenila ou radical heteroarila opcionalmente condensado são não-substituídos ou substituídos por 1, 2, 3, 4 ou 5 radicais selecionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, OH, CN, NO₂,
- 25 SF₅, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5
- 30 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 á-

tomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalcóxi tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalcóxi tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, -S-alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;

- B é um composto de fórmula -C(R11R12)-C(R13R14)-O-,
- 10 -C(R11R12)-C(R15R16)-C(R15R16)-, -C(R13R14)-C≡C-,
 -C(R13R14)-C(R17)=C(R18)-, -C(R11R12)-C(R13R14)-NR19-,
 -C(R11R12)-C(R13R14)-S(O)_y -, -O-C(R13R14)-C(R15R16), -
 C≡C-C(R13R14)-, -C(R17)=C(R18)-C(R13R14)-, -C(R13R14)
 -O-C(R13R14)-, -C(R11R12)-C(R15R16)-C(R13R14)-O-,
- 15 -C(R11R12)-C(R15R16)-C(R13R14)-NR19-,
 -C(R11R12)-C(R15R16)-C(R15R16)-C(R15R16)-,
 -O-C(R13R14)-C(R13R14)-O-, -O-C(R13R14)-C(R13R14)-NR19-,
 -O-C(R13R14)-C(R15R16)-C(R15R16)-, -C(R17)=C(R18)-C(R13R14)-O-,
 -C≡C-C(R13R14)-O-, -C(R11R12)-C(R13R14)-C(R17)=C(R18)-,
- 20 -C(R11R12)-C(R13R14)-C≡C-, -O-C(R13R14)-C≡C-,
 -C(R13R14)-O-C(R13R14)-C(R15R16)-,
 -C(R11R12)-C(R13R14)-O-C(R13R14)-,
 -C(R11R12)-C(R15R16)-C(R13R14)-S(O)_y -,
 -O-C(R13R14)-C(R13R14)-S(O)_y -, -O-C(R13R14)-C(R17)=C(R18)-, -
- 25 C≡C-C(R13R14)-C(R15R16)-, -C(R17)=C(R18)-C(R13R14)-C(R15R16)-, -
 C(R13R14)-C≡C-C(R13R14)-, -C(R13R14)-C(R17)=C(R18)-C(R13R14)-,
 -C(R11R12)-C(R15R16)-C(R15R16)-C(R15R16)-C(R15R16)-,
 -C(R11R12)-C(R15R16)-C(R15R16)-C(R13R14)-O-,
 -O-C(R13R14)-C(R15R16)-C(R13R14)-O-,
- 30 -C(R11R12)-C(R15R16)-C(R13R14)-C≡C-,
 -C(R13R14)-O-C(R13R14)-C(R13R14)-O-,
 -C(R13R14)-O-C(R13R14)-C(R15R16)-C(R15R16)-,

-C(R11R12)-C(R15R16)-C(R13R14)-C(R17)=C(R18)-,

-C(R13R14)-C(R17)=C(R18)-C(R13R14)-O-,

-C(R13R14)-C≡C-C(R13R14)-O-,

-C(R17)=C(R18)-C(R13R14)-C(R13R14)-O-,

5 -C≡C-C(R13R14)-C(R13R14)-O-, -C(R11R12)-C(R15R16)-C(R13R14)-O-

C(R13R14)-, -C(R11R12)-C(R13R14)-O-C(R13R14)-C(R15R16)-, -O-

C(R13R14)-C(R15R16)-C(R15R16)-C(R15R16)- ou -O- C(R13R14)-
C(R13R14)-O-C(R13R14)-,

com a condição de que, se A for conectado ao ligante B por meio de um átomo de nitrogênio sendo parte de A, o átomo do ligante que é conectado a A seja um átomo de carbono,

R11 e R12 são, independentemente um do outro, hidrogênio, F, OH, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, ou alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalcóxi tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou cicloalquilalcóxi tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;

com a condição de que, se B for ligado a um átomo de nitrogênio sendo parte de A, R11 ou R12 sejam, independentemente um do outro, hidrogênio, F, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, ou cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos

por átomos de flúor ou cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;

R13, e R14, R17 e R18

- 5 são, independentemente um do outro, hidrogênio, F, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, ou cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor
- 10 ou cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;
- R15 e R16 são, independentemente um do outro, hidrogênio, F, OH, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5,
- 15 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, ou alcóxi tendo 1, 2, 3, 4,
- 20 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou cicloalcóxi tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalcóxi tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5,
- 25 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;
- R19 é hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos
- 30 de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7

ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, C(O)R44 ou C(O)NR45R46;

R44, R45 e R46

- 5 são, independentemente um do outro, hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou cicloalquila tendo 3 ou 4 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;
- 10 y é 0, 1 ou 2;
R1 é alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono;
e
R2 é alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono ou fenila;
em que alquila é não-substituída ou substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 radicais selecionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, -O_m-(CH₂)_n-R26;
- 15 m é 0 ou 1;
n é 0, 1, 2 ou 3;
R26 é hidrogênio, fenila, heteroarila tendo 5 ou 6 átomos, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono ou heterociclila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8
- 20 átomos, em que a fenila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila é não-substituída ou substituída por 1, 2 ou 3 radicais selecionados de F, Cl, Br ou I;
ou
R1 e R2
- 25 formam, juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados, um anel de carbono saturado ou parcialmente saturado de 3, 4, 5 ou 6 membros, que pode ser condensado à fenila;
ou
R1 e R2 formam, juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados,
- 30 um anel de carbono saturado ou parcialmente saturado de 4, 5 ou 6 membros, em que um átomo de carbono, que não é adjacente ao átomo de carbono ao qual R1 e R2 são ligados, é substituído por -O-, -NH- ou -S-;

e/ou um sal farmaceuticamente aceitável e/ou pró-fármaco deste.

Além disso, preferência é dada aos compostos de fórmula I, em

que

X é -CR₃=CR₄- ou -S-; em que

5 R₃ e R₄

são, independentemente um do outro, hidrogênio, F, Cl, Br, I, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalcóxi tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalcóxi tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, -S-alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, OH, CN ou NO₂;

Y₁, Y₂, Y₃ e Y₄

são, independentemente um do outro, -CR₈-, em que

25 R₈ é hidrogênio, F, Cl, Br, I, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2,

- 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalcóxi tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalcóxi tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, -S-alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, OH, CN ou NO₂;
- 10 Z é um composto de fórmula -S(O)₂- ou -C(O)-.
A é cicloalquila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, heterociclila tendo 5, 6, 7 ou 8 átomos, fenila ou heteroarila tendo 5 ou 6 átomos; em que a referida fenila pode ser condensada a um radical cicloalquila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos, um radical heterociclila tendo 5, 6, 7 ou 8 átomos, 15 um radical fenila ou um radical heteroarila tendo 5 ou 6 átomos, e em que a referida cicloalquila, heterociclila, fenila ou heteroarila e o radical cicloalquila, radical heterociclila, radical fenila ou radical heteroarila opcionalmente condensado são não-substituídos ou substituídos por 1, 2, 3, 4 ou 5 radicais selecionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, OH, CN, NO₂, 20 SF₅, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalcóxi tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalcóxi tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos

dos por átomos de flúor, -S-alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;

- B é um composto de fórmula -C(R11R12)-C(R13R14)-O-,
- 5 -C(R11R12)-C(R15R16)-C(R15R16)-, -C(R13R14)-C≡C-,
 -C(R13R14)-C(R17)=C(R18)-, -C(R11R12)-C(R13R14)-NR19-,
 -C(R11R12)-C(R13R14)-S(O)_y-, -O-C(R13R14)-C(R15R16), -
 C≡C-C(R13R14)-, -C(R17)=C(R18)-C(R13R14)-,
 -C(R13R14)-O-C(R13R14)-,
- 10 -C(R11R12)-C(R15R16)-C(R13R14)-O-,
 -C(R11R12)-C(R15R16)-C(R13R14)-NR19-,
 -C(R11R12)-C(R15R16)-C(R15R16)-C(R15R16)-,
 -O-C(R13R14)-C(R13R14)-O-, -O-C(R13R14)-C(R13R14)-NR19-,
 -O-C(R13R14)-C(R15R16)-C(R15R16)-, -C(R17)=C(R18)-C(R13R14)-O-,
- 15 -C≡C-C(R13R14)-O-, -C(R11R12)-C(R13R14)-C(R17)=C(R18)-,
 -C(R11R12)-C(R13R14)-C≡C-, -O-C(R13R14)-C≡C-,
 -C(R13R14)-O-C(R13R14)-C(R15R16)-,
 -C(R11R12)-C(R13R14)-O-C(R13R14)-,
 -C(R11R12)-C(R15R16)-C(R13R14)-S(O)_y-,
- 20 -O-C(R13R14)-C(R13R14)-S(O)_y-, -O-C(R13R14)-C(R17)=C(R18)-, -
 C≡C-C(R13R14)-C(R15R16)-, -C(R17)=C(R18)-C(R13R14)-C(R15R16)-, -
 C(R13R14)-C≡C-C(R13R14)-, -C(R13R14)-C(R17)=C(R18)-C(R13R14)-,
 -C(R11R12)-C(R15R16)-C(R15R16)-C(R15R16)-C(R15R16)-,
 -C(R11R12)-C(R15R16)-C(R15R16)-C(R13R14)-O-,
- 25 -O-C(R13R14)-C(R15R16)-C(R13R14)-O-,
 -C(R11R12)-C(R15R16)-C(R13R14)-C≡C-,
 -C(R13R14)-O-C(R13R14)-C(R13R14)-O-,
 -C(R13R14)-O-C(R13R14)-C(R15R16)-C(R15R16)-,
 -C(R11R12)-C(R15R16)-C(R13R14)-C(R17)=C(R18)-,
- 30 -C(R13R14)-C(R17)=C(R18)-C(R13R14)-O-,
 -C(R13R14)-C≡C-C(R13R14)-O-,
 -C(R17)=C(R18)-C(R13R14)-C(R13R14)-O-,

-C≡C-C(R13R14)-C(R13R14)-O-, -C(R11R12)-C(R15R16)-C(R13R14)-O-C(R13R14)-, -C(R11R12)-C(R13R14)-O-C(R13R14)-C(R15R16)-, -O-C(R13R14)-C(R15R16)-C(R15R16)-C(R15R16)- ou -O-C(R13R14)-C(R13R14)-O-C(R13R14)-,

5 com a condição de que, se A for conectado ao ligante B por meio de um átomo de nitrogênio sendo parte de A, o átomo do ligante que é conectado a A seja um átomo de carbono,

R11 e R12 são, independentemente um do outro, hidrogênio, F, OH, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9,
 10 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio
 15 podem ser substituídos por átomos de flúor, ou alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalcóxi tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou cicloalquilalcóxi tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,
 20 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;

com a condição de que, se B for ligado a um átomo de nitrogênio sendo parte de A, R11 ou R12 sejam, independentemente um do outro, hidrogênio, F,
 25 alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, ou cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;
 30

R13, e R14, R17 e R18 são, independentemente um do outro, hidrogênio, F,

alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, ou cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;

R15 e R16 são, independentemente um do outro, hidrogênio, F,

OH, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, ou alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou cicloalcóxi tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalcóxi tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;

R19 é hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, C(O)R44 ou C(O)NR45R46 ou ;

R44, R45 e R46

são, independentemente um do outro, hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4

átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou cicloalquila tendo 3 ou 4 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;

- 5 y é 0, 1 ou 2;
 R1 é alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono;
 e
 R2 é alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono ou fenila;
 em que alquila é não-substituída ou substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 radicais
 10 selecionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, $-O_m-(CH_2)_n-R_{26}$;
 m é 0 ou 1;
 n é 0, 1, 2 ou 3;
 R₂₆ é hidrogênio, fenila, heteroarila tendo 5 ou 6 átomos, cicloalquila
 tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono ou heterociclila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8
 15 átomos, em que a fenila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila é não-
 substituída ou substituída por 1, 2 ou 3 radicais selecionados de F, Cl, Br ou
 I;
 ou
 R1 e R2
 20 formam, juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados, um
 anel de carbono saturado ou parcialmente saturado de 3, 4, 5 ou 6 mem-
 bros, que pode ser condensado à fenila;
 ou
 R1 e R2
 25 formam, juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados, um
 anel de carbono saturado ou parcialmente saturado de 4, 5 ou 6 membros,
 em que um átomo de carbono, que não é adjacente ao átomo de carbono ao
 qual R1 e R2 são ligados, é substituído por -O-, -NH- ou -S-;
 e/ou um sal farmaceuticamente aceitável e/ou pró-fármaco deste.
- 30 Preferência particular é dada aos compostos de fórmula I, em
 que
 X é -CR₃=CR₄-, -CR₅=N-, -N=CR₆-, -NH- ou -S-, em que

R3, R4, R5 e R6,

são independentemente um do outro, hidrogênio, F, Cl ou Br;

Y1, Y2, Y3 e Y4

são, independentemente um do outro, -CR8- ou nitrogênio, com a condição

- 5 de que pelo menos três de Y1, Y2, Y3 e Y4 sejam definidos como -CR8-, em que R8 é hidrogênio, F ou Cl;

Z é -C(O)-;

- A é cicloalquila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, heterociclila tendo 5, 6, 7 ou 8 átomos, fenila ou heteroarila tendo 5 ou 6 átomos;
- 10 em que a referida fenila pode ser condensada para formar uma naftila ou uma indanila;

- em que a referida cicloalquila, heterociclila, fenila, heteroarila ou a naftila ou indanila opcionalmente formada são não-substituída ou substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 radicais selecionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, OH, CN, NO₂, SF₅, SCF₃, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que
- 15 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;

- 20 B é -C(R11R12)-C(R13R14)-O-,
 -C(R11R12)-C(R15R16)-C(R13R14)-O-,
 -C(R11R12)-C(R15R16)-C(R13R14)-NR19-,
 -C(R11R12)-C(R15R16)-C(R15R16)-C(R15R16)-,
 -O-C(R13R14)-C(R13R14)-O-, -O-C(R13R14)-C(R13R14)-NR19-,
 25 -O-C(R13R14)-C(R15R16)-C(R15R16)-, -C(R17)=C(R18)-C(R13R14)-O-,
 -C≡C-C(R13R14)-O-, -C(R11R12)-C(R13R14)-C(R17)=C(R18)-,
 -C(R11R12)-C(R13R14)-C≡C-, -O-C(R13R14)-C≡C-,
 -C(R11R12)-C(R15R16)-C(R15R16)-C(R15R16)-C(R15R16)-,
 -C(R11R12)-C(R15R16)-C(R15R16)-C(R13R14)-O-,
 30 -O-C(R13R14)-C(R15R16)-C(R13R14)-O-,
 -C(R11R12)-C(R15R16)-C(R13R14)-C≡C- ou
 -C(R13R14)-O-C(R13R14)-C(R13R14)-O-,

com a condição de que, se A for conectado ao ligante por meio de um átomo de nitrogênio sendo parte de A, o átomo do ligante que é conectado a A seja um átomo de carbono;

5 R11 – R18 são, independentemente um do outro, hidrogênio, F ou alquila tendo 1, 2, 3, 4 átomos de carbono

R19 é H ou alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono;

R1 é alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;

e

10 R2 é alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono, fenila ou benzila;

ou

R1 e R2 formam, juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados, um anel de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, cicloexano, ciclo-

15 penteno ou indeno;

ou
R1 e R2

formam, juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados, um anel de tetraidro-tiofeno, um tetraidro-tiopirano ou um tetraidro-furano; preferi-

20 rivelmente um anel de tetraidro-tiofeno ou um tetraidro-tiopirano.

e/ou um sal farmaceuticamente aceitável e/ou pró-fármaco deste.

Também preferência particular é dada aos compostos de fórmula I, em que

X é -CR₃=CR₄- ou -S-; em que

25 R3 e R4

são, independentemente um do outro, hidrogênio, F, Cl, Br, I, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por

átomos de flúor;

Y1, Y2, Y3 e Y4

são, independentemente um do outro, -CR8-, em que

R8 é hidrogênio, F, Cl, Br, I, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos
 5 de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hi-
 drogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4,
 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos
 de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou alcóxi tendo 1,
 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12
 10 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;

Z é -C(O)-;

A é cicloalquila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, hetero-
 ciclila tendo 5, 6, 7 ou 8 átomos, fenila ou heteroarila tendo 5 ou 6 átomos;
 em que a referida fenila pode ser condensada para formar uma naftila ou
 15 uma indanila;

em que a referida cicloalquila, heterociclila, fenila, heteroarila ou a naftila ou
 indanila opcionalmente formada é não-substituída ou substituída por 1, 2, 3,
 4 ou 5 radicais selecionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, OH, CN,
 NO₂, SF₅, SCF₃, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que
 20 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser
 substituídos por átomos de flúor ou alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de
 carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogê-
 nio podem ser substituídos por átomos de flúor;

B é -C(R11R12)-C(R13R14)-O-,

25 -C(R11R12)-C(R15R16)-C(R13R14)-O-,

-C(R11R12)-C(R15R16)-C(R13R14)-NR19-,

-C(R11R12)-C(R15R16)-C(R15R16)-C(R15R16)-,

-O-C(R13R14)-C(R13R14)-O-, -O-C(R13R14)-C(R13R14)-NR19-,

-O-C(R13R14)-C(R15R16)-C(R15R16)-, -C(R17)=C(R18)-C(R13R14)-O-,

30 -C≡C-C(R13R14)-O-, -C(R11R12)-C(R13R14)-C(R17)=C(R18)-,

-C(R11R12)-C(R13R14)-C≡C-, -O-C(R13R14)-C≡C-,

-C(R11R12)-C(R15R16)-C(R15R16)-C(R15R16)-C(R15R16)-,

-C(R11R12)-C(R15R16)-C(R15R16)-C(R13R14)-O-,
 -O-C(R13R14)-C(R15R16)-C(R13R14)-O-,
 -C(R11R12)-C(R15R16)-C(R13R14)-C≡C-
 ou -C(R13R14)-O-C(R13R14)-C(R13R14)-O-,

5 com a condição de que, se A for conectado ao ligante por meio de um átomo de nitrogênio sendo parte de A, o átomo do ligante que é conectado a A seja um átomo de carbono;

R11 – R18 são, independentemente um do outro, hidrogênio, F ou alquila tendo 1, 2, 3, 4 átomos de carbono

10 R19 é H ou alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono;

R1 é alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;

e

R2 é alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono, fenila ou benzila;

15 ou

R1 e R2 formam, juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados, um anel de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, cicloexano, ciclo-penteno ou indeno;

ou

20 R1 e R2

formam, juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados, um anel de tetraidro-tiofeno, um tetraidro-tiopirano ou um tetraidro-furano; preferivelmente um anel de tetraidro-tiofeno ou um tetraidro-tiopirano.

e/ou um sal farmaceuticamente aceitável e/ou pró-fármaco deste.

25 Preferência especial é dada aos compostos de fórmula I, em que

X é -CR₃=CR₄- ou -S-; em que

R3 e R4

são, independentemente um do outro, hidrogênio, F, Cl ou Br;

Y1, Y2, Y3 e Y4

30 são, independentemente um do outro, -CR₈-, em que R8 é hidrogênio, F ou Cl;

Z é -C(O)-;

A é cicloexila, fenila, naftila, indanila ou tienila;

em que o radical fenila é não-substituído ou substituído por 1, 2 ou 3 radicais selecionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, metóxi, metila, etila, propila, iso-propila ou trifluorometila;

5 B é -C(R11R12)-C(R13R14)-O-,
 -C(R11R12)-C(R15R16)-C(R13R14)-O-, -O-C(R13R14)-C(R13R14)-O-,
 -C(R17)=C(R18)-C(R13R14)-O-, -C≡C-C(R13R14)-O-,
 -C(R11R12)-C(R13R14)-C≡C-, -O-C(R13R14)-C≡C-,
 -C(R11R12)-C(R15R16)-C(R15R16)-C(R13R14)-O-,

10 -O-C(R13R14)-C(R15R16)-C(R13R14)-O-,
 -C(R11R12)-C(R15R16)-C(R13R14)-C≡C- ou
 -C(R13R14)-O-C(R13R14)-C(R13R14)-O-,

R11- R18 são, independentemente um do outro, hidrogênio ou metila.

15 R1 é metila ou etila;

e

R2 é metila ou etila;

ou

R1 e R2 formam, juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados, um anel de ciclobutano ou ciclopentano;

20 e/ou um sal farmaceuticamente aceitável e/ou pró-fármaco deste.

Um composto particular da fórmula I da presente invenção é selecionado do grupo consistindo em:

Ácido 2-[[1-(2-Fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-2-propil-pentanóico,

25 Ácido 2-Etil-2-([1-[2-(4-fluoro-fenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino)-hexanóico,

Ácido 2-Etil-2-([1-fenetilóxi-naftaleno-2-carbonil]-amino)-hexanóico,

Ácido 1-[[1-(3-Cicloexil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-ciclobutanocarboxílico,

30 Ácido 2-Metil-2-([1-[2-(naftalen-2-ilóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino)-propiónico,

Ácido 2-([1-[2-(2,3-Dicloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino)-2-metil-

- propiônico,
- Ácido 2-({1-[2-(2-Cloro-4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiônico,
- 5 Ácido 2-Metil-2-{{1-((E)-3-fenil-alilóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-propiônico,
- Ácido 2-Metil-2-{{1-(3-fenóxi-propil)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-propiônico,
- Ácido 2-({1-[2-(4-Metóxi-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiônico,
- 10 Ácido 2-Metil-2-{{1-[2-(4-trifluorometil-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino}-propiônico
- Ácido 2-Metil-2-{{1-(2-fenóxi-etilamino)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-propiônico,
- Ácido 2-Metil-2-[1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-sulfonilamino]-propiônico,
- Ácido 2-{{1-(3-Cicloexil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-metil-propiônico,
- 15 Ácido 2-Metil-2-{{1-(3-piridin-2-il-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-propiônico,
- Ácido 1-{{1-(1-Metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-ciclohexanocarboxílico,
- 20 Ácido 3-({1-[2-(4-Fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-tetraidrotiofeno-3-carboxílico,
- Ácido 4-({1-[2-(4-Fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-tetraidrotiopiran-4-carboxílico,
- Ácido 2-({1-[2-(4-Fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-fenil-butírico,
- 25 Ácido 1-{{1-(2-Fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-ciclopent-3-enocarboxílico,
- Ácido 2,4-Dimetil-2-{{1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-pentanóico,
- 30 Ácido 2-{{4-Fluoro-1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-metil-butírico,
- Ácido 1-{{1-(2-Fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-indan-1-carboxílico,

- Ácido 1-{{1-(2-Cicloexil-etóxi)-4-fluoro-naftaleno-2-carbonil}-amino}-ciclopentanocarboxílico,
- Ácido 1-{{4-Fluoro-1-[2-(4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino}-ciclopentanocarboxílico,
- 5 Ácido 1-{{4-Fluoro-1-(3-fenóxi-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-ciclopentanocarboxílico,
- Ácido 1-{{4-Fluoro-1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-ciclopentanocarboxílico,
- Ácido 1-{{4-Fluoro-1-fenetilóxi-naftaleno-2-carbonil}-amino}-ciclopentanocarboxílico,
- 10 Ácido 1-{{4-Fluoro-1-(3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-ciclopentanocarboxílico,
- Ácido 2-{{1-[2-(4-Fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-metil-3-fenil-propiónico,
- Ácido 2-{{1-(2-Cicloexil-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-etil-hexanóico,
- 15 Ácido 2-{{1-(3-Cicloexil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-etil-hexanóico,
- Ácido 2-Etil-2-{{1-(3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-hexanóico,
- Ácido 2-{{1-[2-(4-Cloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-etil-
- 20 hexanóico,
- Ácido 2-Etil-2-{{1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-hexanóico,
- Ácido 2-Etil-2-{{1-[2-(4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino}-hexanóico,
- Ácido 1-{{4-Cloro-1-[2-(4-fluoro-fenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino}-
- 25 ciclobutanocarboxílico,
- Ácido 1-{{4-Cloro-1-(2-cicloexil-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-ciclobutanocarboxílico,
- Ácido 1-{{4-Cloro-1-fenetilóxi-naftaleno-2-carbonil}-amino}-ciclobutanocarboxílico,
- 30 Ácido 1-{{4-Cloro-1-(3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-ciclobutanocarboxílico,
- Ácido 1-{{4-Cloro-1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-ciclobutano-

- carboxílico,
- Ácido 1-({4-Cloro-1-[2-(4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-ciclobutanocarboxílico,
- Ácido 1-({1-[2-(4-Fluoro-fenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-ciclobutanocarboxílico,
- 5 Ácido 1-{{1-[2-(4-Fluoro-fenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino}-ciclobutanocarboxílico,
- Ácido 1-{{1-[2-(4-Cloro-fenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-ciclobutanocarboxílico,
- 10 Ácido 1-{{1-Fenetilóxi-naftaleno-2-carbonil}-amino}-ciclobutanocarboxílico,
- Ácido 1-{{1-(3-Fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-ciclobutanocarboxílico,
- Ácido 1-{{1-[2-(4-Cloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-ciclobutanocarboxílico,
- 15 Ácido 1-{{1-[2-(2-Fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino}-ciclobutanocarboxílico,
- Ácido 1-{{1-[2-(4-Fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-ciclobutanocarboxílico,
- Ácido 2-{{4-Fluoro-1-(2-tiofen-2-il-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-metil-propiónico,
- 20 Ácido 2-{{4-Fluoro-1-(1-metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-metil-propiónico,
- Ácido 2-{{4-Fluoro-1-[2-(4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico,
- 25 Ácido 2-{{4-Fluoro-1-(3-fenóxi-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-metil-butírico,
- Ácido 2-{{4-Fluoro-1-[2-(4-fluoro-fenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico,
- 30 Ácido 2-{{4-Fluoro-1-(3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-metil-propiónico,
- Ácido 2-{{4-Fluoro-1-(3-fenóxi-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-metil-propiónico,

- Ácido 2-[(4-Fluoro-1-fenilóxi-naftaleno-2-carbonil)-amino]-2-metil-propiónico,
- Ácido 2-[[4-Fluoro-1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-2-metil-propiónico,
- 5 Ácido 2-[[1-(2-Cicloexil-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-2-metil-propiónico,
- Ácido 2-([1-[3-(4-Cloro-fenil)-propóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino)-2-metil-propiónico,
- 10 Ácido 1-[[1-((R)-1-Metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-ciclopentanocarboxílico,
- Ácido 1-[[1-((S)-1-Metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-ciclopentanocarboxílico,
- Ácido (R)-2-Metil-2-[[1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-butírico,
- Ácido (S)-2-Metil-2-[[1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-butírico,
- 15 Ácido 2-([1-[2-(5-Cloro-piridin-3-ilóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino)-2-metil-propiónico,
- Ácido 2-([4-Cloro-1-[2-(4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino)-2-metil-butírico,
- Ácido 2-([4-Cloro-1-[2-(4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino)-2-metil-propiónico,
- 20 Ácido 2-([1-[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino)-2-metil-propiónico,
- Ácido 2-[[4-Bromo-1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-2-metil-propiónico,
- 25 Ácido 2-([1-[2-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino)-2-metil-propiónico,
- Ácido 2-([1-[2-(4-Bromo-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino)-2-metil-propiónico,
- Ácido 2-([1-[2-(4-Fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino)-2-metil-butírico,
- 30 Ácido 2-([4-Bromo-1-[2-(4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino)-2-metil-propiónico,

- Ácido 2-Metil-2-{{1-((S)-1-metil-2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-
propiônico,
- Ácido 2-Metil-2-{{1-((R)-1-metil-2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-
propiônico,
- 5 Ácido 2-({1-[2-(2-Isopropil-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-
propiônico,
- Ácido 2-Metil-2-{{1-(2-m-tolilóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-propiôni-
co,
- Ácido 2-({1-[2-(3-Metóxi-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-
10 propiônico,
- Ácido 2-({1-[2-(3,5-Dicloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-
propiônico,
- Ácido 2-({1-[2-(2,6-Dicloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-
propiônico,
- 15 Ácido 2-({1-[2-(3-Cloro-5-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-
metil-propiônico,
- Ácido 2-({1-[2-(3,4-Dicloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-
propiônico,
- Ácido 2-({1-[2-(Indan-5-ilóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-
20 propiônico,
- Ácido 2-({1-[2-(2,4-Dimetil-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-
propiônico,
- Ácido 2-({1-[2-(2,3-Dimetil-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-
propiônico,
- 25 Ácido 2-({1-[2-(3-Isopropil-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-
propiônico,
- Ácido 2-({1-[2-(2-Cloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-
propiônico,
- Ácido 2-({1-[2-(3-Cloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-
30 propiônico,
- Ácido 2-({1-[2-(2-Cloro-4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-
metil-propiônico,

- Ácido 2-({1-[2-(3,4-Difluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico,
- Ácido 2-({1-[2-(3-Fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico,
- 5 Ácido 2-({1-[2-(2-Metóxi-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico,
- Ácido 2-Metil-2-{{1-(3-fenil-prop-2-inilóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-propiónico,
- Ácido 2-({1-[3-(4-Cloro-fenil)-prop-2-inilóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico,
- 10 Ácido 2,3-Dimetil-2-{{1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-butírico,
- Ácido 1-{{1-(1-Metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-ciclopentanocarboxílico,
- Ácido 1-({1-[2-(4-Fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-ciclopentanocarboxílico,
- 15 Ácido 2,3-Dimetil-2-{{1-(1-metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-butírico,
- Ácido 2-({1-[2-(4-Cloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2,3-dimetil-butírico,
- 20 Ácido 2-({1-[2-(4-Fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2,3-dimetil-butírico,
- Ácido 2-Metil-2-{{1-(1-metil-2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-propiónico,
- Ácido 2-Metil-2-{{1-(5-fenil-pentil)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-propiónico,
- 25 Ácido 2-Metil-2-{{1-(5-fenil-pent-1-inil)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-propiónico,
- Ácido 2-Metil-2-{{1-(3-fenil-butóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-propiónico,
- Ácido 2-({1-[2-(4-Cloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-butírico,
- 30 Ácido 2-({1-[2-(4-Cloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico,
- Ácido 2-({1-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-

propiônico,

Ácido 2-Metil-2-[[1-(3-fenóxi-prop-1-inil)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiônico,

5 Ácido 2-([1-[2-(4-Cloro-fenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino)-2-metil-propiônico,

Ácido 2-Metil-2-[[1-(2-p-tolil-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiônico,

Ácido 2-[[1-(2-Benzilóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-2-metil-propiônico,

Ácido 2-Metil-2-[[1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-butírico,

10 Ácido 2-[[6-Cloro-3-(2-fenóxi-etóxi)-benzo[b]tiofeno-2-carbonil]-amino]-2-metil-butírico,

Ácido 2-[[6-Cloro-3-(2-fenóxi-etóxi)-benzo[b]tiofeno-2-carbonil]-amino]-2-metil-propiônico,

15 Ácido 2-([1-[2-(3,5-Difluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino)-2-metil-propiônico,

Ácido 2-Metil-2-[[1-((E)-4-fenil-but-1-enil)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiônico,

Ácido 2-Metil-2-[[1-(4-fenil-but-1-inil)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiônico,

20 Ácido 2-([1-[2-(4-Fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino)-2-metil-propiônico,

Ácido 2-Metil-2-[[1-(1-metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-butírico,

Ácido 2-Metil-2-[[1-(4-fenil-but-1-inil)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiônico,

25 Ácido 2-Metil-2-[[3-(2-fenóxi-etóxi)-benzo[b]tiofeno-2-carbonil]-amino]-butírico,

Ácido 2-Metil-2-[[3-(2-fenóxi-etóxi)-benzo[b]tiofeno-2-carbonil]-amino]-propiônico,

Ácido 2-[[4-Bromo-1-fenetilóxi-naftaleno-2-carbonil]-amino]-2-metil-propiônico,

30 Ácido 2-[[4-Bromo-1-(1-metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-2-metil-propiônico,

Ácido 2-Metil-2-([1-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-ami-

- no)-propiônico,
- Ácido 2-({1-[2-(4-Fluoro-fenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiônico,
- Ácido 2-({1-[2-(3-Bromo-fenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiônico,
- 5
- Ácido 2-Metil-2-{{1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-propiônico,
- Ácido 2-Metil-2-{{1-((S)-1-metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-propiônico,
- Ácido 2-Metil-2-{{1-(3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-propiônico,
- 10
- Ácido 2-Metil-2-{{1-((R)-1-metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-propiônico,
- Ácido 2-Metil-2-{{1-fenetilóxi-naftaleno-2-carbonil}-amino}-propiônico, or
- Ácido 2-Metil-2-{{1-(1-metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-propiônico,
- 15
- Ácido 2-({4-Fluoro-1-[2-(3-fluoro-fenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiônico,
- Ácido 2-{{4-Fluoro-1-(4-fenil-butóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-metil-propiônico,
- Ácido 2-({4-Fluoro-1-[2-(2-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiônico,
- 20
- Ácido 2-({1-[2-(4-Cloro-fenil)-etóxi]-4-fluoro-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiônico,
- Ácido 2-({4-Fluoro-1-[3-(2-fluoro-fenóxi)-propóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiônico,
- 25
- Ácido 2-({4-Fluoro-1-[3-(4-fluoro-fenóxi)-propóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiônico,
- Ácido 2-({4-Fluoro-1-[2-(naftalen-2-ilóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiônico,
- Ácido 2-({1-[2,2-Difluoro-2-(4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiônico,
- 30
- Ácido 3-({1-[2-(4-Fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-tetraidro-furano-3-carboxílico

e/ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou um pró-fármaco deste.

Preferência particular é dada aos seguintes compostos da fórmula I, selecionados do grupo consistindo em:

- 5 Ácido 2-({1-[2-(4-Fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino)-2-fenil-butírico,
- Ácido 1-{{1-(2-Fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino}-ciclopent-3-enocarboxílico,
- Ácido 2,4-Dimetil-2-{{1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino}-pentanóico,
- 10 Ácido 2-{{4-Fluoro-1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino}-2-metil-butírico,
- Ácido 1-{{1-(2-Fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino}-indan-1-carboxílico,
- Ácido 1-{{1-(2-Cicloexil-etóxi)-4-fluoro-naftaleno-2-carbonil]-amino}-ciclopentanocarboxílico,
- 15 Ácido 1-{{4-Fluoro-1-[2-(4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino}-ciclopentanocarboxílico,
- Ácido 1-{{4-Fluoro-1-(3-fenóxi-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino}-ciclopentanocarboxílico,
- Ácido 1-{{4-Fluoro-1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino}-ciclopentanocarboxílico,
- 20 Ácido 1-{{4-Fluoro-1-fenetilóxi-naftaleno-2-carbonil]-amino}-ciclopentanocarboxílico,
- Ácido 1-{{4-Fluoro-1-(3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino}-ciclopentanocarboxílico,
- 25 Ácido 2-({1-[2-(4-Fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino)-2-metil-3-fenil-propiónico,
- Ácido 2-{{1-(2-Cicloexil-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino}-2-etil-hexanóico,
- Ácido 2-{{1-(3-Cicloexil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino}-2-etil-hexanóico,
- 30 Ácido 2-Etil-2-{{1-(3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino}-hexanóico,
- Ácido 2-({1-[2-(4-Cloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino)-2-etil-hexanóico,

- Ácido 2-Etil-2-[[1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-hexanóico,
Ácido 2-Etil-2-({1-[2-(4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-
hexanóico,
Ácido 1-({4-Cloro-1-[2-(4-fluoro-fenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-
5 ciclobutanocarboxílico,
Ácido 1-[[4-Cloro-1-(2-cicloexil-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-ciclobuta-
nocarboxílico,
Ácido 1-[[4-Cloro-1-fenetilóxi-naftaleno-2-carbonil]-amino]-ciclobutanocar-
boxílico,
10 Ácido 1-[[4-Cloro-1-(3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-ciclobu-
tanocarboxílico,
Ácido 1-[[4-Cloro-1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-ciclobutano-
carboxílico,
Ácido 1-({4-Cloro-1-[2-(4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-
15 ciclobutanocarboxílico,
Ácido 1-({1-[2-(4-Fluoro-fenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-ciclobuta-
nocarboxílico,
Ácido 1-[[1-(2-Cicloexil-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-ciclobutanocar-
boxílico,
20 Ácido 1-({1-[2-(4-Cloro-fenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-ciclobutano-
carboxílico,
Ácido 1-[[1-Fenetilóxi-naftaleno-2-carbonil]-amino]-ciclobutanocarboxílico,
Ácido 1-[[1-(3-Fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-ciclobutanocar-
boxílico,
25 Ácido 1-({1-[2-(4-Cloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-ciclobuta-
nocarboxílico,
Ácido 1-[[1-(2-Fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-ciclobutanocar-
boxílico,
Ácido 1-({1-[2-(4-Fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-ciclobu-
30 tanocarboxílico,
Ácido 2-[[4-Fluoro-1-(2-tiofen-2-il-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-2-metil-
propiónico,

- Ácido 2-{{4-Fluoro-1-(1-metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-metil-propiónico,
- Ácido 2-{{4-Fluoro-1-[2-(4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-metil-propiónico,
- 5 Ácido 2-{{4-Fluoro-1-(3-fenóxi-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-metil-butírico,
- Ácido 2-{{4-Fluoro-1-[2-(4-fluoro-fenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-metil-propiónico,
- Ácido 2-{{4-Fluoro-1-(3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-metil-propiónico,
- 10 Ácido 2-{{4-Fluoro-1-(3-fenóxi-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-metil-propiónico,
- Ácido 2-{{4-Fluoro-1-fenetilóxi-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-metil-propiónico,
- 15 Ácido 2-{{4-Fluoro-1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-metil-propiónico,
- Ácido 2-{{1-(2-Cicloexil-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-metil-propiónico,
- Ácido 2-{{1-[3-(4-Cloro-fenil)-propóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-metil-propiónico,
- 20 Ácido 1-{{1-((R)-1-Metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-ciclopentanocarboxílico,
- Ácido 1-{{1-((S)-1-Metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-ciclopentanocarboxílico,
- 25 Ácido (R)-2-Metil-2-{{1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-butírico,
- Ácido (S)-2-Metil-2-{{1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-butírico,
- Ácido 2-{{1-[2-(5-Cloro-piridin-3-ilóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-metil-propiónico,
- Ácido 2-{{4-Cloro-1-[2-(4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-metil-butírico,
- 30 Ácido 2-{{4-Cloro-1-[2-(4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-metil-propiónico,

- Ácido 2-({1-[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico,
- Ácido 2-{{4-Bromo-1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-metil-propiónico,
- 5 Ácido 2-({1-[2-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico,
- Ácido 2-({1-[2-(4-Bromo-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico,
- Ácido 2-({1-[2-(4-Fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-
- 10 butírico,
- Ácido 2-{{4-Bromo-1-[2-(4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico,
- Ácido 2-Metil-2-{{1-((S)-1-metil-2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-propiónico,
- 15 Ácido 2-Metil-2-{{1-((R)-1-metil-2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-propiónico,
- Ácido 2-({1-[2-(2-Isopropil-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico,
- Ácido 2-Metil-2-{{1-(2-m-tolilóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-
- 20 propiónico,
- Ácido 2-({1-[2-(3-Metóxi-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico,
- Ácido 2-({1-[2-(3,5-Dicloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico,
- 25 Ácido 2-({1-[2-(2,6-Dicloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico,
- Ácido 2-({1-[2-(3-Cloro-5-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico,
- Ácido 2-({1-[2-(3,4-Dicloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-
- 30 propiónico,
- Ácido 2-({1-[2-(Indan-5-ilóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico,

- Ácido 2-({1-[2-(2,4-Dimetil-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico,
- Ácido 2-({1-[2-(2,3-Dimetil-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico,
- 5 Ácido 2-({1-[2-(3-Isopropil-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico,
- Ácido 2-({1-[2-(2-Cloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico,
- Ácido 2-({1-[2-(3-Cloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico,
- 10 Ácido 2-({1-[2-(2-Cloro-4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico,
- Ácido 2-({1-[2-(3,4-Difluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico,
- 15 Ácido 2-({1-[2-(3-Fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico,
- Ácido 2-({1-[2-(2-Metóxi-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico,
- Ácido 2-Metil-2-{{1-(3-fenil-prop-2-inilóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-propiónico,
- 20 Ácido 2-({1-[3-(4-Cloro-fenil)-prop-2-inilóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico,
- Ácido 2,3-Dimetil-2-{{1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-butírico,
- Ácido 1-{{1-(1-Metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-ciclopentanocarboxílico,
- 25 Ácido 1-{{1-[2-(4-Fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino}-ciclopentanocarboxílico,
- Ácido 2,3-Dimetil-2-{{1-(1-metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-butírico,
- 30 Ácido 2-({1-[2-(4-Cloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2,3-dimetil-butírico,
- Ácido 2-{{1-[2-(4-Fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2,3-

- dimetil-butírico,
- Ácido 2-Metil-2-[[1-(1-metil-2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-
 propiônico,
- Ácido 2-Metil-2-[[1-(5-fenil-pentil)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiônico,
- 5 Ácido 2-Metil-2-[[1-(5-fenil-pent-1-inil)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiô-
 nico,
- Ácido 2-Metil-2-[[1-(3-fenil-butóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiônico,
- Ácido 2-({1-[2-(4-Cloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-
 butírico,
- 10 Ácido 2-({1-[2-(4-Cloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-
 propiônico,
- Ácido 2-({1-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-
 propiônico,
- Ácido 2-Metil-2-[[1-(3-fenóxi-prop-1-inil)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiô-
 nico,
- 15 Ácido 2-({1-[2-(4-Cloro-fenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-
 propiônico,
- Ácido 2-Metil-2-[[1-(2-p-tolil-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiônico,
- Ácido 2-[[1-(2-Benzilóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-2-metil-propiô-
 nico,
- 20 Ácido 2-Metil-2-[[1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-butírico,
- Ácido 2-[[6-Cloro-3-(2-fenóxi-etóxi)-benzo[b]tiofeno-2-carbonil]-amino]-2-
 metil-butírico,
- Ácido 2-[[6-Cloro-3-(2-fenóxi-etóxi)-benzo[b]tiofeno-2-carbonil]-amino]-2-
 metil-propiônico,
- 25 Ácido 2-({1-[2-(3,5-Difluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-
 metil-propiônico,
- Ácido 2-Metil-2-[[1-((E)-4-fenil-but-1-enil)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-
 propiônico,
- 30 Ácido 2-Metil-2-[[1-(4-fenil-butil)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiônico,
- Ácido 2-({1-[2-(4-Fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-
 propiônico,

- Ácido 2-Metil-2-[[1-(1-metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-butírico,
- Ácido 2-Metil-2-[[1-(4-fenil-but-1-inil)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiônico,
- Ácido 2-Metil-2-[[3-(2-fenóxi-etóxi)-benzo[b]tiofeno-2-carbonil]-amino]-butírico,
- 5 Ácido 2-Metil-2-[[3-(2-fenóxi-etóxi)-benzo[b]tiofeno-2-carbonil]-amino]-propiônico,
- Ácido 2-[[4-Bromo-1-fenetilóxi-naftaleno-2-carbonil]-amino]-2-metil-propiônico,
- 10 Ácido 2-[[4-Bromo-1-(1-metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-2-metil-propiônico,
- Ácido 2-Metil-2-[[1-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiônico,
- Ácido 2-[[1-[2-(4-Fluoro-fenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino]-2-metil-propiônico,
- 15 Ácido 2-[[1-[2-(3-Bromo-fenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino]-2-metil-propiônico,
- Ácido 2-Metil-2-[[1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiônico,
- Ácido 2-Metil-2-[[1-((S)-1-metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiônico,
- 20 Ácido 2-Metil-2-[[1-(3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiônico,
- Ácido 2-Metil-2-[[1-((R)-1-metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiônico,
- Ácido 2-Metil-2-[[1-fenetilóxi-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiônico, or
- 25 Ácido 2-Metil-2-[[1-(1-metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiônico,
- Ácido 2-[[4-Fluoro-1-[2-(3-fluoro-fenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino]-2-metil-propiônico,
- Ácido 2-[[4-Fluoro-1-(4-fenil-butóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-2-metil-propiônico,
- 30 Ácido 2-[[4-Fluoro-1-[2-(2-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino]-2-metil-propiônico,

Ácido 2-({1-[2-(4-Cloro-fenil)-etóxi]-4-fluoro-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico,

Ácido 2-({4-Fluoro-1-[3-(2-fluoro-fenóxi)-propóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico,

5 Ácido 2-({4-Fluoro-1-[3-(4-fluoro-fenóxi)-propóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico,

Ácido 2-({4-Fluoro-1-[2-(naftalen-2-ilóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico,

10 Ácido 2-({1-[2,2-Difluoro-2-(4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico,

Ácido 3-({1-[2-(4-Fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-tetrahydrofuran-3-carboxílico

e/ou um sal farmacêuticamente aceitável e/ou um pró-fármaco deste.

Os compostos da fórmula I podem estar presentes na forma de seus sais. Uma avaliação de sais farmacêuticamente empregados pode ser encontrada no "Handbook of Pharmaceutical Salts", editado por P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth, Verlag Helvetica Chimica Acta, Switzerland, 2002. Sais de adição de base adequados são sais de todas as bases farmacologicamente aceitáveis, por exemplo, sais de metal de álcali, metal alcalino-terroso ou metal, preferivelmente sais de sódio, potássio, magnésio, cálcio ou zinco, ou como sais de amônio, por exemplo, como sais com amônia ou aminas orgânicas ou aminoácidos, preferivelmente como sais formados com amônia, arginina, benetamina, benzatina, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metilglucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, lisina, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, piperazina, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, trietanolamina ou trometamina; Se os compostos contiverem um grupo básico, eles serão capazes de formar sais com ácido, por exemplo, haletos, em particular cloridratos, bromidratos, lactatos, sulfatos, citratos, tartaratos, acetatos, fosfatos, metilsulfonatos, benzenossulfonatos, p-toluenossulfonatos, adipinatos, fumaratos, gluconatos, glutamatos, glicerolfosfatos, maleatos, benzoatos, oxalatos e pamoatos. Este grupo também corresponde aos ânions fisiologicamente aceitáveis; porém

também trifluoroacetatos. Eles podem também estar presentes como zwitteríons.

5 Se os compostos da presente invenção contiverem um ou mais centros de assimetria, estes poderão independentemente um do outro ter a configuração S e a R. Desse modo, os compostos podem estar na forma de isômeros óticos, de diastereômeros, de racematos ou de misturas destes em qualquer relação.

10 Os compostos da fórmula I de acordo com a invenção podem conter átomos de hidrogênio móveis, que devem estar presentes em várias formas tautoméricas. A presente invenção refere-se a todos os tautômeros dos compostos da fórmula I.

15 A presente invenção além disso abrange derivados de compostos da fórmula I, por exemplo, solvatos, tais como hidratos e aduzidos com álcoois, ésteres, pró-fármacos e outros derivados fisiologicamente tolerados de compostos da fórmula I, e também metabólitos ativos de compostos da fórmula I. Além disso os compostos de fórmula I da presente invenção podem também existir em várias formas polimorfas, por exemplo, como formas polimorfas cristalinas e amorfas. Todas as formas polimorfas pertencem a e são outro aspecto da invenção.

20 A invenção refere-se, em particular, aos pró-fármacos dos compostos da fórmula I que não são necessariamente farmacologicamente ativos *in vitro* porém que são convertidos *in vivo*, sob condições fisiológicas, em compostos ativos da fórmula I, por exemplo, por hidrólise no sangue. A pessoa versada é familiar com pró-fármacos adequados para os compostos da fórmula I, que são derivados quimicamente modificados dos compostos da fórmula I possuindo propriedades que foram melhoradas de uma maneira desejada. Outros detalhes com respeito aos pró-fármacos podem ser encontrados, por exemplo, em Fleisher e outro, *Advanced Drug Delivery Reviews* 19 (1996) 115-130; *Design of Prodrugs*, H. Bundgaard, Ed., Elsevier, 1985; 25 ou H. Bundgaard, *Drugs of the Future* 16 (1991) 443. Pró-fármacos que são especialmente adequados para os compostos da fórmula I são pró-fármacos de éster de grupos de ácido carboxílico, pró-fármacos de amida de grupos 30

de ácido carboxílico e pró-fármacos de álcool de grupos de ácido carboxílico bem como pró-fármacos de acila e pró-fármacos de carbamato de grupos contendo nitrogênio aceitáveis tais como grupos amino, grupos amidino e grupos guanidino. Nos pró-fármacos de acila ou pró-fármacos de carbamato, um átomo de hidrogênio que está localizado em um átomo de nitrogênio é substituído com um grupo acila ou grupo carbamato. Exemplos de pró-fármacos de éster e pró-fármacos de amida que podem ser preparados do grupo de ácido carboxílico em um composto de fórmula I e que podem ser mencionados são ésteres (C₁-C₄)-alquílicos tais como ésteres metílicos, ésteres etílicos, ésteres n-propílicos, ésteres isopropílicos, ésteres n-butílicos e ésteres isobutílicos, ésteres alquílicos substituídos tais como ésteres hidroxialquílicos, ésteres aciloxialquílicos, ésteres aminoalquílicos, ésteres acilaminoalquílicos e ésteres dialquilaminoalquílicos, amidas não-substituídas e N-(C₁-C₄)-alquilamidas, tais como metilamidas ou etilamidas. Por exemplo, os ésteres metílicos e etílicos dos compostos listados acima são incluídos.

Radicais alquila são lineares, isto é, uns hidrocarbonetos de cadeia linear, ou ramificados, que, onde indicado, contêm um número especificado de átomos de carbono, por exemplo, 1, 2, 3 ou 4 átomos, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos ou 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos. Isto também aplica-se se eles transportarem substituintes ou ocorrerem como substituintes de outros radicais, por exemplo, em radicais alcóxi, arilalquila, heteroarilalquila, fluoroalquila ou -S-alquila. Exemplos de radicais alquila são metila, etila, n-propila, isopropila (= 1-metiletila), n-butila, isobutila (= 2-metilpropila), sec-butila (= 1-metilpropila), terc-butila (= 1,1-dimetiletila), pentila ou hexila. Radicais alquila preferidos são metila, etila, n-propila, isopropila, terc-butila e isobutila. Onde indicado um ou mais, por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13, átomos de hidrogênio em radicais alquila podem ser substituídos por átomos de flúor para formar radicais fluoroalquila. Exemplos de tais radicais são difluorometila, trifluorometila, pentafluoroetila, 2,2,2-trifluoroetila; 3,3,3-trifluoropropila; 3,3,3-trifluorobutila ou 4,4,4-trifluorobutila.

Radicalis cicloalquila são anéis de hidrocarboneto, que, onde in-

dicado, contêm um número especificado de átomos de carbono, por exemplo, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono ou 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono. Exemplos de grupos cicloalquila são ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila ou ciclooctila. Radicais cicloalquila podem ser não-

5 substituídos ou ser substituídos uma ou mais vezes, por exemplo, uma vez, duas vezes ou três vezes, por radicais especificados idênticos ou diferentes em posições idênticas ou diferentes. Radicais cicloalquila podem ser saturados ou parcialmente insaturados (contêm ligações duplas). Por exemplo, um radical cicloalquila pode conter zero, uma ou duas ligações duplas. Isto tam-

10 bém aplica-se se eles transportarem substituintes ou ocorrerem como substituintes de outros radicais, por exemplo, no radical cicloalquilalquila. Onde indicado, um radical cicloalquila pode ser condensado ao radical cicloalquila, arila, heterociclila ou heteroarila. Onde para um radical cicloalquilalquila ou cicloalquilalcóxi o número de átomos de carbono for fornecido, esta é a so-

15 ma do número dos átomos de carbono no radical cicloalquila e no alquila ou alcóxi, respectivamente.

Radical heterociclila ou radical heterociclo são compostos de anel de hidrocarboneto, que onde indicado, contêm um número especificado de átomos de carbono, por exemplo, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos ou 5, 6, 7 ou 8

20 átomos, respectivamente, em que um ou mais átomos de anel são substituídos por átomos de oxigênio, átomos de enxofre ou átomos de nitrogênio, por exemplo, 1, 2 ou 3 átomos de nitrogênio, 1 ou 2 átomos de oxigênio, 1 ou 2 átomos de enxofre ou uma combinação de vários heteroátomos. Radicais heterociclila podem ser saturados ou parcialmente insaturados (contêm liga-

25 ções duplas). Por exemplo, um radical heterociclila pode conter zero, uma ou duas ligações duplas.

Os radicais heterociclila podem ser ligados em todas as posições, por exemplo, na posição 1, posição 2, posição 3, posição 4, posição 5, posição 6, posição 7 ou posição 8. Radicais heterociclo podem ser não-

30 substituídos ou ser substituídos uma ou mais vezes, por exemplo, uma vez, duas vezes ou três vezes, por radicais especificados idênticos ou diferentes em posições idênticas ou diferentes. Substituições podem ocorrer em áto-

mos de carbono livres ou em átomos de nitrogênio. Exemplos de heterociclos são oxirano, aziridina, tetraidrofurano, tetraidropirano, dioxolano, por exemplo, 1,3-dioxolano, dioxano, por exemplo, 1,4-dioxano, piperidina, pirrolidina, imidazolidina, triazolidina, hexaidropirimidina, piperazina, tetraidropiridina, triazinano, por exemplo, 1,3,5-triazinano, 1,2,3-triazinano ou 1,2, 4-triazinano, tetraidrotiofeno, tetraidrotiopirano, ditiolano, por exemplo, 1,3-ditiolano, ditiano, tiazolidina, oxazolidina, oxatiolano, por exemplo, 1,3-oxatiolano, morfolina ou tiomorfolina. Onde indicado, o radical heterociclila pode ser condensado à cicloalquila, heterociclila ou heteroarila.

10 O termo "arila" significa fenila, 1-naftila, 2-naftila e indenila. O radical arila pode ser não-substituído ou ser substituído uma ou mais vezes, por exemplo, uma vez, duas vezes, três ou quatro vezes, por radicais especificados idênticos ou diferentes. Se um radical arila for substituído, preferivelmente terá um, dois ou três substituintes idênticos ou diferentes. Isto igualmente aplica-se aos radicais arila substituídos em grupos tais como arilalquila. Onde indicado, radicais arila podem ser condensados a por exemplo, um radical cicloalquila ou heterociclila.

Radicais "heteroarila" são compostos de anel de carbono de 5 ou 6 membros aromáticos, em que um ou mais átomos de anel são substituídos por átomos de oxigênio, átomos de enxofre ou átomos de nitrogênio, por exemplo, 1, 2, 3 ou 4 átomos de nitrogênio, 1 ou 2 átomos de oxigênio, 1 ou 2 átomos de enxofre ou uma combinação de vários heteroátomos. Os radicais heteroarila podem ser ligados por todas as posições, por exemplo, na posição 1, posição 2, posição 3, posição 4, posição 5 ou posição 6. Heteroarilas podem ser não-substituídas ou substituídas uma ou mais vezes, por exemplo, uma vez, duas vezes, três ou quatro vezes, por radicais especificados idênticos ou diferentes. Isto aplica-se igualmente aos radicais heteroarila tais como, por exemplo, no radical heteroarilalquila. Exemplos de heteroarilas são furila, tienila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridila, triazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila ou tetrazolila, em particular piridila, tienila ou imidazolila. Piridila representa ambas 2-, 3- e 4-piridilas, tienila representa ambas 2- e

3-tienilas. Onde indicado, um radical heteroarila pode ser condensado a por exemplo, um radical cicloalquila ou heterociclila.

Quando qualquer variável (por exemplo, arila, R1) ocorrer mais do que uma vez em qualquer constituinte, sua definição em cada ocorrência
5 será independente de sua definição em cada outra ocorrência. Além disso, combinações de substituintes e/ou variáveis são permissíveis apenas se tais combinações resultarem em compostos estáveis.

Na definição de R1 e R2 existe a possibilidade de que

R1 e R2

10 formem, juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados, um anel de carbono de 3, 4, 5 ou 6 membros, em que um átomo de carbono, que não é adjacente ao átomo de carbono, ao qual R1 e R2 são ligados, pode ser substituído por -O- , -NR₅₇-- ou -S(O)_w- , e em que o anel formado
15 pode ser saturado ou parcialmente insaturado, e em que o anel formado pode opcionalmente ser condensado à fenila, heteroarila tendo 5 ou 6 átomos, cicloalquila tendo 3, 4, 5, 6 ,7 ou 8 átomos de carbono ou heterociclila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos,

em que o anel formado e o radical fenila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila condensado podem ser não-substituídos ou substituídos por 1, 2, 3, 4
20 ou 5 radicais selecionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SCF₃, SF₅ ou alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;

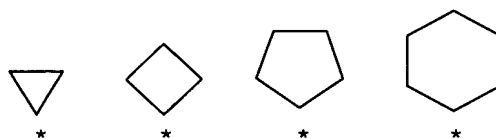
R₅₇ é hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou C(O)R₅₈;

R₅₈ é hidrogênio, alquila com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou fenila,

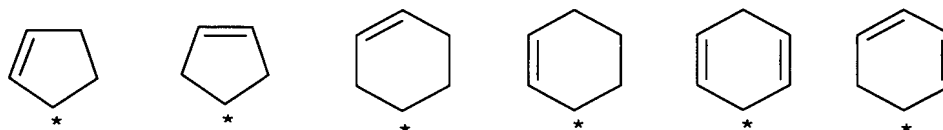
25 w é 0, 1 ou 2.

Exemplos dos referidos anéis formados por R1 e R1 e o átomo de carbono, ao qual eles são ligados, são descritos no seguinte texto e estruturas. O átomo de carbono, ao qual R1 e R2 são ligados, é indicado por um asterisco (*) nas estruturas.

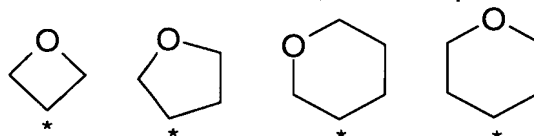
30 Exemplos de anéis de carbono saturados são ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano ou ciclohexano:



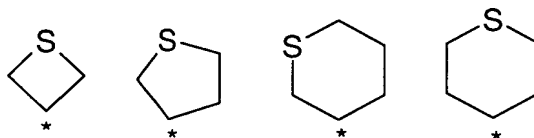
Exemplos de anéis de carbonos formados por R1 e R2 e o átomo de carbono, ao qual eles são ligados, que são parcialmente insaturados, são ciclopenteno, cicloexeno ou cicloexadieno:



Exemplos de anéis saturados formados por R1 e R2 e o átomo de carbono, ao qual eles são ligados, em que um átomo de carbono, que não é adjacente ao átomo de carbono ao qual R1 e R2 são ligados, é substituído por -O- são oxetano, tetraidrofurano, tetraidropirano:



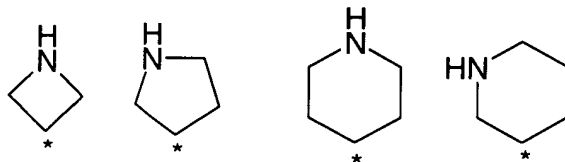
Exemplos de anéis saturados formados por R1 e R2 e o átomo de carbono, ao qual eles são ligados, em que um átomo de carbono, que não é adjacente ao átomo de carbono ao qual R1 e R2 são ligados, é substituído por $-S(O)_w-$, são, para o caso, em que w é 0, tietano, tetraidro-tiofeno ou tetraidro-tiopirano:



Os mono- ou dióxidos correspondentes destes são também exemplos de anéis saturados formados por R1 e R2 e o átomo de carbono, ao qual eles são ligados, em que um átomo de carbono, que não é adjacente ao átomo de carbono ao qual R1 e R2 são ligados, é substituído por $-S(O)_w-$ (em casos onde w é 1 ou 2).

Exemplos de anéis saturados formados por R1 e R2 e o átomo de carbono, ao qual eles são ligados, em que um átomo de carbono, que não é adjacente ao átomo de carbono ao qual R1 e R2 são ligados, é substituído por $-S(O)_w-$

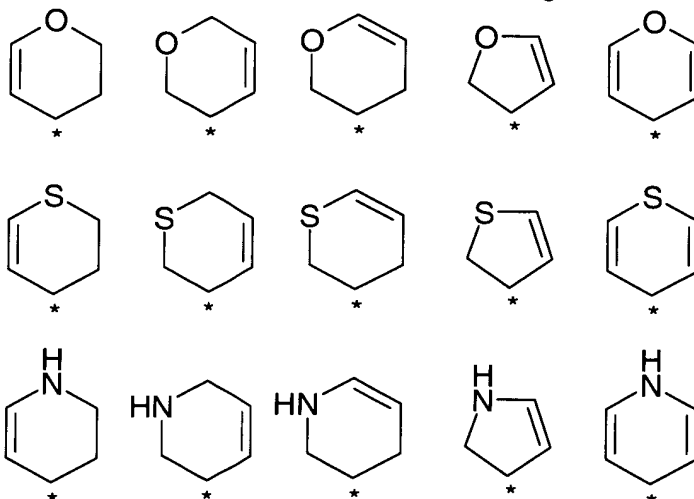
tuído por -NR57- são, para o caso, em que R57 é hidrogênio, azetidina, pirrolidina ou piperidina:



anéis de carbono de 5 ou 6 membros, que são formados por R1 e R2 e o átomo de carbono, ao qual eles são ligados, e em que um átomo de carbono,

- 5 no, que não é adjacente ao átomo de carbono ao qual R1 e R2 são ligados, é substituído por -O-, -NR57- ou -S(O)_w- pode ser parcialmente insaturado e pode conter por exemplo, uma ligação dupla em anéis de cinco membros ou uma ou duas ligações duplas em anéis de seis membros como exemplificado nas seguintes estruturas para o casos, onde para anéis contendo -S(O)_w-

- 10 w for 0 e para anéis contendo NR57 e R57 for hidrogênio:



Os anéis formados por R1 e R2 e o átomo de carbono, ao qual eles são ligados, podem ser opcionalmente condensados à fenila, heteroarila tendo 5 ou 6 átomos, cicloalquila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono ou heterociclila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos.

- 15 Os anéis formados por R1 e R2 e o átomo de carbono, ao qual eles são ligados, e a fenila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila opcionalmente condensada podem ser também substituídos como descrito.

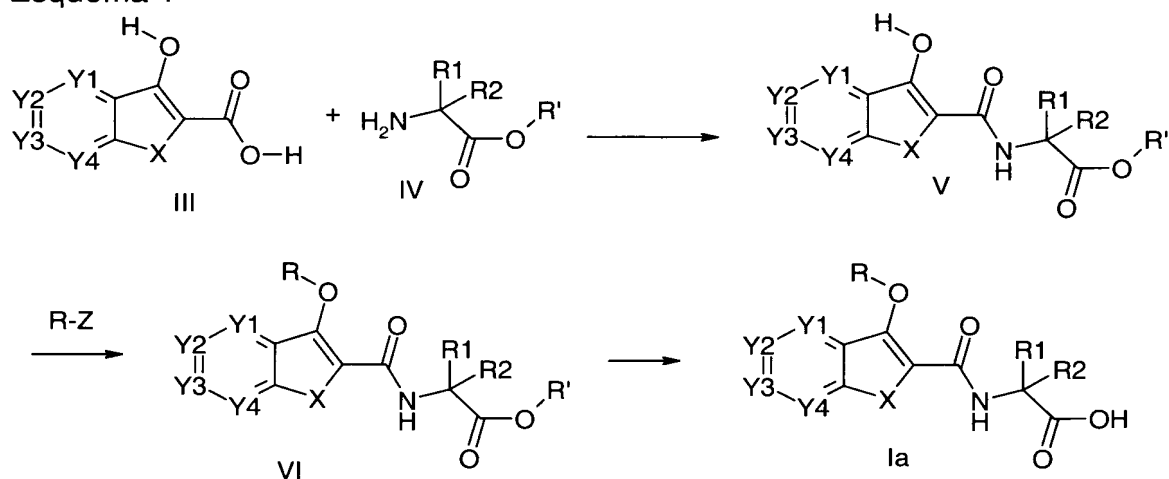
Os heteroátomos podem estar em diferentes posições no anel como mostrado por exemplo, em algumas das estruturas acima. Não existe

nenhuma ligação dupla no anel formado por R1 e R2 no átomo de carbono ao qual R1 e R2 são ligados em um composto de fórmula I.

A invenção também refere-se aos seguintes processos para preparação dos compostos da fórmula I.

- 5 Compostos de fórmula I em que Z é -C(O)- e o átomo em B ligado ao sistema de anel é oxigênio podem ser preparados como descrito no

Esquema 1



Esquema 1

que compreende

- 10 a) acoplamento de um ácido de fórmula III com um composto amina de fórmula IV a uma amida de fórmula V,
 b) reação de um composto de fórmula V com um reagente R-U a um composto de fórmula VI,
 c) conversão de um éster de fórmula VI em um ácido de fórmula Ia
- 15 em que nos compostos das fórmulas Ia, III, IV, V e VI
 X, Y1 a Y4, R1 e R2 são definidos como na fórmula I,
 R' é alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono,
 R-U é A-B1-L ou A-B1-OH e R- é A-B1-,
 em que A é definido como na fórmula I e -B1- é definido de uma maneira de
 20 modo que -B1-O- esteja contido na definição de B como fornecido na fórmula I;
 U é OH ou L, em que L é grupo de saída de A, que pode passar por substitu-

ição nucleofílica com uma amina.

O procedimento para preparação dos compostos da fórmula I é inicialmente um acoplamento de um composto amino de fórmula IV com um ácido de fórmula III para preparação do composto de fórmula V geralmente na presença de um agente de acoplamento, por exemplo, EDC, DIC ou HATU e opcionalmente uma base adicional, por exemplo, trietilamina ou base de Hunig, em um solvente apropriado, em particular em um solvente polar aprótico tal como, por exemplo, DMF. A temperatura de reação neste caso is geralmente from -30°C a 200°C , preferivelmente de -20°C a 80° , mais preferivelmente de 0°C a 20°C . O tempo de reação é geralmente de 15 min a 6 dias, preferivelmente de 15 min a 16 h dependendo da composição da mistura e da faixa de temperatura escolhida.

Subsequentemente, a transformação do composto de fórmula V no composto de fórmula VI pode ser obtida por adição do reagente R-L (U=L) na presença de uma base adequada, por exemplo, carbonato de potássio ou césio. L é grupo de saída de A que pode passar por substituição nucleofílica, por exemplo, Cl, Br, I ou OTos. A temperatura de reação neste caso é geralmente de -30°C a 200°C , preferivelmente de 20°C a 150° . O tempo de reação é geralmente de 2 min a 6 dias, preferivelmente de 15 min a 16 h, dependendo da composição da mistura e da faixa de temperatura escolhida. Alternativamente, a reação do composto de fórmula V com R-OH (U=OH) pode ser realizada sob condições Mitsunobu, na presença de, por exemplo, trifenilfosfina e dietilazodicarboxilato (DEAD) ou difenil-2-piridilfosfina e diisopropilazodicarboxilato (DIAD). A temperatura de reação neste caso é geralmente de -30°C a 200°C , preferivelmente de 0°C a 80° , mais preferivelmente de 0°C a 25°C . O tempo de reação é geralmente de 15 min a 6 dias, preferivelmente de 15 min a 16 h, dependendo da composição da mistura e da faixa de temperatura escolhida.

A clivagem do éster de fórmula VI no ácido de fórmula Ia pode ser obtida de uma maneira conhecida pela pessoa versada na técnica, por exemplo, pelo uso de uma base, como hidróxido de sódio aquoso ou hidróxido de lítio no caso de ésteres alquílicos primários ou secundários, ou por

exemplo, pelo uso de um ácido, como ácido trifluoroacético no caso de ésteres alquílicos terciários. A temperatura de reação neste caso é geralmente de -30°C a 200°C , preferivelmente de 0°C a 160°C . O tempo de reação é geralmente de 2 min a 6 dias, preferivelmente de 2 min a 16 h, dependendo

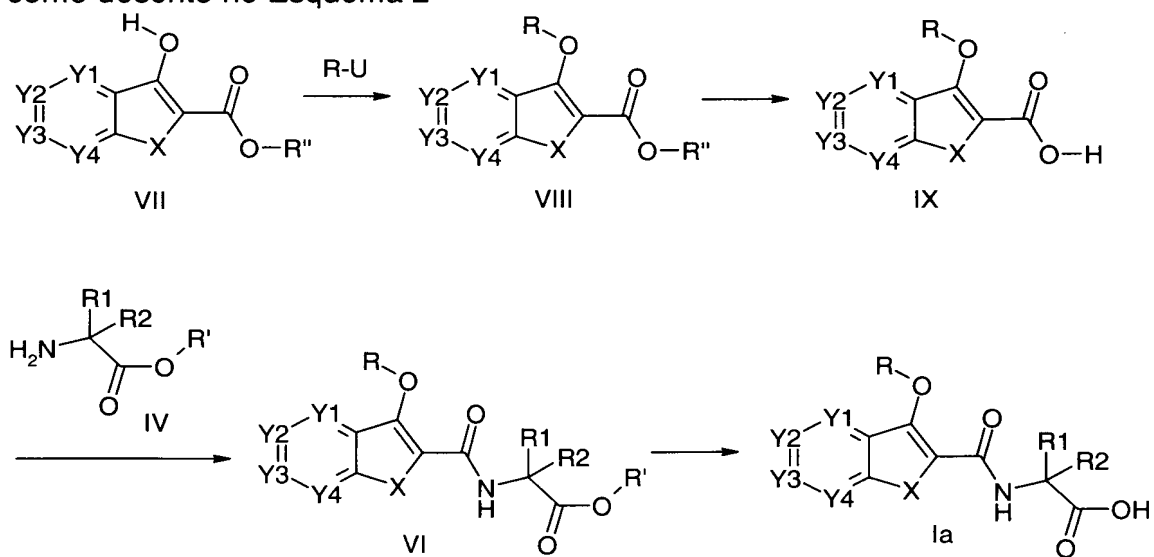
5

da composição da mistura e da faixa de temperatura escolhida. Opcionalmente, compostos VI ou Ia no Esquema 1, que contêm dentro de R ligações triplas ou ligações duplas não aromáticas, podem ser (parcialmente) reduzidos, de modo que ligações triplas sejam convertidas em ligações duplas, ou de modo que ligações triplas sejam convertidas em ligações simples, ou de modo que ligações duplas não aromáticas sejam convertidas em ligações simples, ou de modo que ligações triplas e ligações duplas não aromáticas sejam convertidas em ligações simples. Estas transformações podem ser realizadas em analogia aos processos que são descritos na literatura e são conhecidos por aqueles versados na técnica, por exemplo, por hidrogenação (parcial) dos referidos compostos na presença de catalisadores homogêneos ou heterogêneos.

10

15

Alternativamente compostos de fórmula I em que U é $-\text{C}(\text{O})-$ e o átomo em B ligado ao sistema de anel é oxigênio podem ser preparados como descrito no Esquema 2



20

Esquema 2

que compreende

- a) reação de um composto de fórmula VII com um reagente R-U em um composto de fórmula VIII
- b) conversão de um éster de fórmula VIII em um ácido de fórmula IX
- c) acoplamento de um ácido de fórmula IX com um composto amino de fórmula IV a uma amida de fórmula VI
- 5 d) conversão de um éster de fórmula VI em um ácido de fórmula Ia em que nos compostos das fórmulas Ia, IV, VI, VII, VIII e IX X, Y1 a Y4, R1 e R2 são definidos como na fórmula I, R' é alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, R'' é alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono ou arila,
- 10 R-Z é A-B1-L ou A-B1-OH e R- é A-B1-, em que A é definido como na fórmula I e -B1- é definido de uma maneira de modo que -B1-O- esteja contido na definição de B como fornecido na fórmula I;
- 15 U é OH ou L, em que L é grupo de saída de A, que pode passar por substituição nucleofílica com uma amina.

O procedimento para preparação dos compostos da fórmula I é inicialmente uma transformação do composto de fórmula VII no composto de fórmula VIII que pode ser obtida por adição do reagente R-L (U=L) na presença de uma base adequada, por exemplo, carbonato de potássio ou césio.

20 L é grupo de saída de A que pode passar por substituição nucleofílica, por exemplo, Cl, Br, I ou OTos. A temperatura de reação neste caso é geralmente de -30°C a 200°C, preferivelmente de 20°C a 150°. O tempo de reação é geralmente de 2 min a 6 dias, preferivelmente de 15 min a 16 h dependendo

25 da composição da mistura e da faixa de temperatura escolhida

Alternativamente, a reação do composto de fórmula VII com R-OH (U=OH) pode ser realizada sob condições Mitsunobu, na presença de, por exemplo, trifenilfosfina e dietilazodicarboxilato (DEAD) ou difenil-2-piridilfosfina e diisopropilazodicarboxilato (DIAD). A temperatura de reação

30 neste caso é geralmente de -30°C a 200°C, preferivelmente de 0°C a 80°, mais preferivelmente de 0°C a 25 °C. O tempo de reação é geralmente de 15 min a 6 dias, preferivelmente de 15 min a 16 h, dependendo da composi-

ção da mistura e da faixa de temperatura escolhida.

A clivagem subsequente do éster de fórmula VIII no ácido de fórmula IX pode ser obtida de uma maneira conhecida pela pessoa versada na técnica, por exemplo, pelo uso de uma base, como hidróxido de sódio aquoso ou hidróxido de lítio, por exemplo, no caso de ésteres alquílicos primários ou secundários, ou pelo uso de um ácido, como ácido trifluoroacético, por exemplo, no caso de ésteres alquílicos terciários. A temperatura de reação neste caso é geralmente de -30°C a 200°C, preferivelmente de 0°C a 160°C. O tempo de reação é geralmente de 2 min a 6 dias, preferivelmente de 2 min a 16 h.

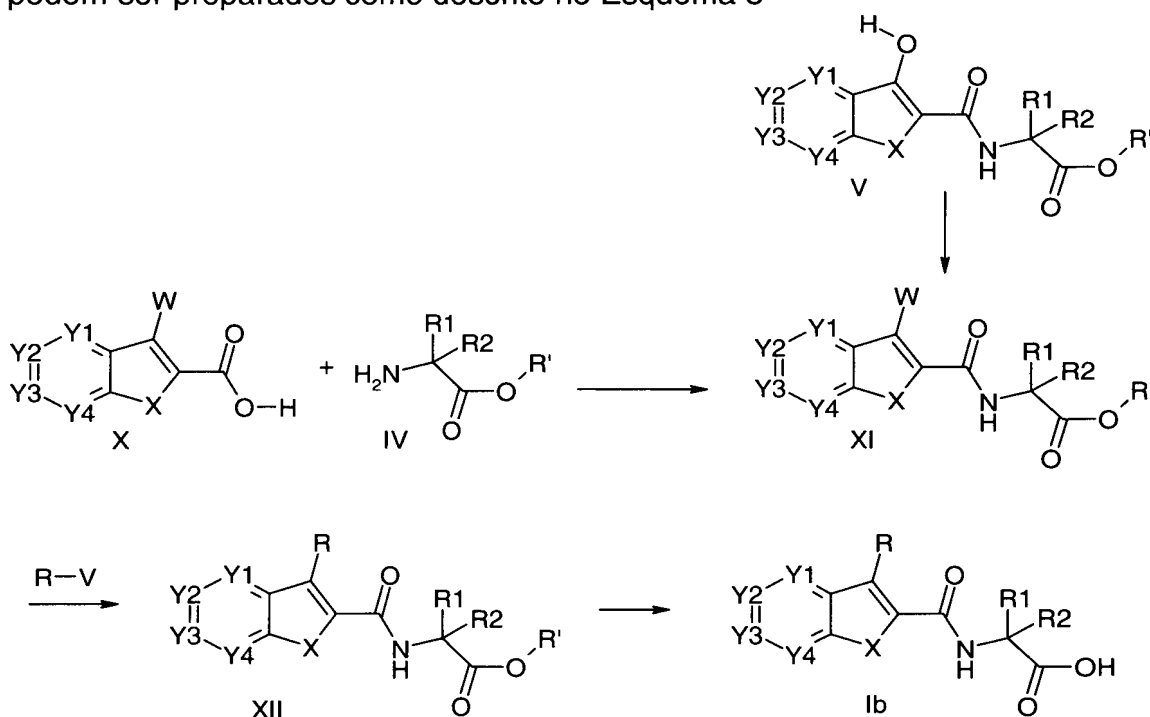
O composto resultante de fórmula IX podem ser acoplado com o composto amino de fórmula IV para formar o composto de fórmula VI geralmente na presença de um agente de acoplamento, por exemplo, EDC, DIC ou HATU e opcionalmente uma base adicional, por exemplo, trietilamina ou base de Hunig, em um solvente apropriado, em particular em uns solventes polares apróticos tais como, por exemplo, DMF. A temperatura de reação neste caso é geralmente de -30°C a 200°C, preferivelmente de -20°C a 80°, mais preferivelmente de 0°C a 20 °C. O tempo de reação é geralmente de 15 min a 6 dias, preferivelmente de 15 min a 16 h, dependendo da composição da mistura e da faixa de temperatura escolhida.

A clivagem do éster de fórmula VI no ácido de fórmula Ia pode ser obtida como mencionado acima, por exemplo, pelo uso de uma base, como hidróxido de sódio aquoso ou hidróxido de lítio, por exemplo, no caso de ésteres alquílicos primários ou secundários, ou pelo uso de um ácido, como ácido trifluoroacético, por exemplo, no caso de ésteres alquílicos terciários. A temperatura de reação neste caso é geralmente de -30°C a 200°C, preferivelmente de 0°C a 160. O tempo de reação é geralmente de 2 min a 6 dias, preferivelmente de 2 min a 16 h, dependendo da composição da mistura e da faixa de temperatura escolhida.

Opcionalmente, compostos Ia, VI, VIII ou IX no Esquema 2, que contêm dentro de R ligações triplas ou ligações duplas não aromáticas, podem ser (parcialmente) reduzidos, de modo que ligações triplas sejam con-

vertidas em ligações duplas, ou de modo que ligações triplas sejam convertidas em ligações simples, ou de modo que ligações duplas não aromáticas sejam convertidas em ligações simples, ou de modo que ligações triplas e ligações duplas não aromáticas sejam convertidas em ligações simples. Estas transformações podem ser realizadas em analogia aos processos que são descritos na literatura e são conhecidos por aqueles versados na técnica, por exemplo, por hidrogenação (parcial) dos referidos compostos na presença de catalisadores homogêneos ou heterogêneos.

Alternativamente, compostos de fórmula I em que Z é -C(O)- e o átomo em B ligado ao sistema de anel é -N(R₁₉)- ou um átomo de carbono podem ser preparados como descrito no Esquema 3



Esquema 3

que compreende

- a) acoplamento de um ácido de fórmula X com um composto amina de fórmula IV a uma amida de fórmula XI,
- ou, alternativamente, a conversão de um composto de fórmula V em um composto de fórmula XI (se W for triflato, mesilato ou tosilato),
- b) reação de um composto de fórmula XI com um reagente R-V a um com-

posto de fórmula XII,

c) conversão de um éster de fórmula XII em um ácido de fórmula Ib em que nos compostos das fórmulas Ib, IV, V, X, XI e XII X, Y1 a Y4, R1 e R2 são definidos como na fórmula I,

- 5 W é halogênio, por exemplo, I, Br ou Cl, ou triflato, mesilato ou tosilato, R' é alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, R-V é A-B2-NR19-H e R- é A-B2-NR19- ou R-V é A-B3-CR17=CR18-H e R- é A-B3-CR17=CR18- ou R-V é A-B3-CR17=CR18-B(OR''')₂ e R- é A-B3-CR17=CR18- 10 ou R-V é A-B3-CR17=CR18-Sn(R''')₃ e R é A-B3-CR17=CR18- ou R-V é A-B3-CR17=CR18-ZnHal e R- é A-B3-CR17=CR18- ou R-V é A-B4-C≡C-H e R- é A-B4-C≡C-,

em que

A é definido como na fórmula I,

- 15 -B2- é definido de uma maneira de modo que -B2-NR19- esteja contido na definição de B como fornecido na fórmula I, -B3- é definido de uma maneira, de modo que -B3-CR17=CR18- esteja contido na definição de B como fornecido na fórmula I, -B4- é definido de uma maneira, de modo que -B4-C≡C- esteja contido na 20 definição de B como fornecido na fórmula I, R17 e R18 são substituintes em um átomo de carbono sendo parte de uma ligação dupla como definido para B na fórmula I e R19 é definido como na fórmula I, R''' é H ou alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, ou alternativa- 25 mente ambos R''' formam, juntamente com os átomos de oxigênio ao qual eles são ligados e com o átomo de boro ao qual os átomos de oxigênio são ligados, um anel de cinco, seis ou sete membros, que pode ser não-substituído ou substituído por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 grupos alquila, R'''' é alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, 30 Hal é halogênio, por exemplo, I, Br ou Cl.

O procedimento para preparação dos compostos da fórmula I é inicialmente um acoplamento de um composto amino de fórmula IV com um

ácido de fórmula X para preparação do composto de fórmula XI geralmente na presença de um agente de acoplamento, por exemplo, EDC, DIC ou HATU e opcionalmente uma base adicional, por exemplo, trietilamina ou base de Hunig, em um solvente apropriado, em particular em um solvente polar aprótico tal como, por exemplo, DMF. A temperatura de reação neste caso é

5 geralmente de -30°C a 200°C , preferivelmente de -20°C a 80° , mais preferivelmente de 0°C a 20°C . O tempo de reação é geralmente de 15 min a 6 dias, preferivelmente de 15 min a 16 h dependendo da composição da mistura e da faixa de temperatura escolhida.

10 Alternativamente, um composto de fórmula V pode ser convertido em um composto de fórmula XI, em que W é definido como triflato, tosilato ou mesilato, reagindo-o com um anidrido ou cloreto de ácido sulfônico de trifluorometano, ácido para-tolueno sulfônico ou ácido metil sulfônico na presença de uma base adequada, por exemplo, trietilamina em um solvente

15 apropriado, por exemplo, diclorometano. A temperatura de reação neste caso é geralmente de -80°C a 200°C , preferivelmente de -20°C a 80° , mais preferivelmente de 0°C a 20°C . O tempo de reação é geralmente de 15 min a 6 dias, preferivelmente de 15 min a 16 h dependendo da composição da mistura e da faixa de temperatura escolhida.

20 Subsequentemente, a transformação do composto de fórmula XI no composto de fórmula XII pode ser obtida por reação com um reagente R-V, frequentemente sob condições inertes e em um solvente apropriado, na presença de um sistema catalítico adequado, que pode conter um complexo de paládio e/ou cobre e/ou sal, por exemplo, Pd_2dba_3 , $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$

25 ou CuI , opcionalmente ligandos adicionais como, por exemplo, ligandos de fosfina, amina ou carbeno, e opcionalmente auxiliares como aminas, piridina, sais de amônio quaternário, CsF , Ag_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaOtBu , KOtBu , NaOAc , KOAc , K_3PO_4 , LiHMDS , NaHMDS ou KHMDS . A temperatura de reação neste caso é geralmente de -30°C a 250°C , preferivelmente de 0°C a 250° , mais preferivelmente de 20°C a 200°C . O tempo

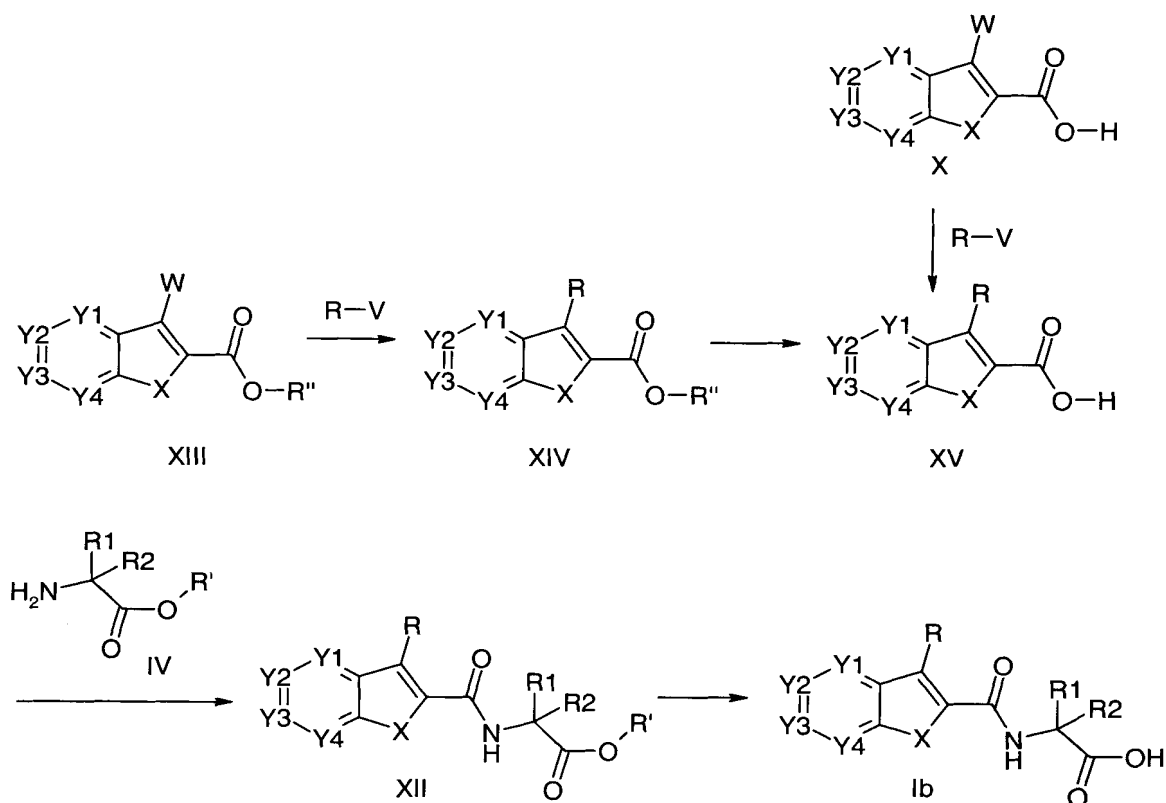
30 de reação é geralmente de 15 min a 6 dias, preferivelmente de 15 min a 16 h, dependendo da composição da mistura e da faixa de temperatura es-

colhida.

A clivagem do éster de fórmula XII no ácido de fórmula Ib pode ser obtida de uma maneira conhecida pela pessoa versada na técnica, por exemplo, pelo uso de uma base, como hidróxido de sódio aquoso ou hidróxido de lítio no caso de ésteres alquílicos primários ou secundários, ou por exemplo, pelo uso de um ácido, como ácido trifluoroacético no caso de ésteres alquílicos terciários. A temperatura de reação neste caso é geralmente de -30°C a 200°C , preferivelmente de 0°C a 160°C . O tempo de reação é geralmente de 2 min a 6 dias, preferivelmente de 2 min a 16 h, dependendo da composição da mistura e da faixa de temperatura escolhida.

Opcionalmente, compostos Ib ou XII no Esquema 3, que contêm dentro de R ligações triplas ou ligações duplas não aromáticas, podem ser (parcialmente) reduzidos, de modo que ligações triplas sejam convertidas em ligações duplas, ou de modo que ligações triplas sejam convertidas em ligações simples, ou de modo que ligações duplas não aromáticas sejam convertidas em ligações simples, ou de modo que ligações triplas e ligações duplas não aromáticas sejam convertidas em ligações simples. Estas transformações podem ser realizadas em analogia aos processos que são descritos na literatura e são conhecidos por aqueles versados na técnica, por exemplo, por hidrogenação (parcial) dos referidos compostos na presença de catalisadores homogêneos ou heterogêneos.

Alternativamente compostos de fórmula I em que Z é $-\text{C}(\text{O})-$ e o átomo em B ligado ao sistema de anel é $-\text{N}(\text{R}_{19})-$ ou um átomo de carbono podem ser preparados como descrito no Esquema 4



Esquema 4

que compreende

- a) reação de um composto de fórmula XIII com um reagente R-V em um composto de fórmula XIV
- 5 b) conversão de um éster de fórmula XIV em um ácido de fórmula XV ou, alternativamente, reação de um composto de fórmula X com um reagente R-V em um composto de fórmula XV
- c) acoplamento de um ácido de fórmula XV com um composto amino de fórmula IV a uma amida de fórmula XII
- 10 d) conversão de um éster de fórmula XII em um ácido de fórmula Ib em que nos compostos das fórmulas Ib, IV, X, XII, XIII, XIV e XV X, Y1 a Y4, R1 e R2 são definidos como na fórmula I, W é halogênio, por exemplo, I, Br ou Cl, ou triflato, mesilato ou tosilato, R' é alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono,
- 15 R'' é alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono ou arila, R-V é A-B2-NR19-H e R- é A-B2-NR19-

- ou R-V é A-B3-CR17=CR18-H e R- é A-B3-CR17=CR18-
 ou R-V é A-B3-CR17=CR18-B(OR''')₂ e R- é A-B3-CR17=CR18-
 ou R-V é A-B3-CR17=CR18-Sn(R''')₃ e R é A-B3-CR17=CR18-
 ou R-V é A-B3-CR17=CR18-ZnHal e R- é A-B3-CR17=CR18-
 5 ou R-V é A-B4-C≡C-H e R- é A-B4-C≡C-,
 em que

A é definido como na fórmula I,

-B2- é definido de uma maneira de modo que -B2-NR19- esteja contido na definição de B como fornecido na fórmula I,

- 10 -B3- é definido de uma maneira, de modo que -B3-CR17=CR18- esteja contido na definição de B como fornecido na fórmula I,

-B4 é definido de uma maneira, de modo que -B4-C≡C- esteja contido na definição de B como fornecido na fórmula I,

- R17, R18 são substituintes em um átomo de carbono sendo parte de uma
 15 ligação dupla como definido para B na fórmula I e R19 é definido como na fórmula I,

R''' é H ou alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, ou alternativa-
 mente ambos R''' formam, juntamente com os átomos de oxigênio ao qual
 eles são ligados e com o átomo de boro ao qual os átomos de oxigênio são
 20 ligados, um anel de cinco, seis ou sete membros, que pode ser não-
 substituído ou substituído por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 grupos alquila,

R'''' é alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono,

Hal é halogênio, por exemplo, I, Br ou Cl.

- O procedimento para preparação dos compostos da fórmula I é
 25 inicialmente uma transformação do composto de fórmula XIII no composto
 de fórmula XIV que podem ser obtida por reação com um reagente R-V, fre-
 quentemente sob condições inertes e em um solvente apropriado, na pre-
 sença de um sistema catalítico adequado, que pode conter um complexo de
 paládio e/ou cobre e/ou sal, por exemplo, Pd₂dba₃, Pd(Ph₃)₄, Pd(OAc)₂ ou
 30 CuI, opcionalmente ligandos adicionais como, por exemplo, ligandos de fos-
 fina, amina ou carbeno, e opcionalmente auxiliares como aminas, piridina,
 sais de amônio quaternário, CsF, Ag₂CO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, Na-

OtBu, KOtBu, NaOAc, KOAc, K_3PO_4 , LiHMDS, NaHMDS ou KHMDS. A temperatura de reação neste caso é geralmente de $-30^\circ C$ a $250^\circ C$, preferivelmente de $0^\circ C$ a 250° , mais preferivelmente de $20^\circ C$ a $200^\circ C$. O tempo de reação é geralmente de 15 min a 6 dias, preferivelmente de 15 min a 16 h, dependendo da composição da mistura e da faixa de temperatura escolhida.

A clivagem subsequente do éster de fórmula XIV no ácido de fórmula XV pode ser obtida de uma maneira conhecida pela pessoa versada na técnica, por exemplo, pelo uso de uma base, como hidróxido de sódio aquoso ou hidróxido de lítio, por exemplo, no caso de ésteres alquílicos primários ou secundários, ou pelo uso de um ácido, como ácido trifluoroacético, por exemplo, no caso de ésteres alquílicos terciários. A temperatura de reação neste caso é geralmente de $-30^\circ C$ a $200^\circ C$, preferivelmente de $0^\circ C$ a $160^\circ C$. O tempo de reação é geralmente de 2 min a 6 dias, preferivelmente de 2 min a 16 h.

Alternativamente, uma transformação de um composto de fórmula X no composto de fórmula XV pode ser obtida por reação com um reagente R-V, frequentemente sob condições inertes e em um solvente apropriado, na presença de um sistema catalítico adequado, que pode conter um complexo de paládio e/ou cobre e/ou sal, por exemplo, Pd_2dba_3 , $Pd(Ph_3)_4$, $Pd(OAc)_2$ ou CuI , opcionalmente ligandos adicionais como, por exemplo, ligandos de fosfina, amina ou carbeno, e opcionalmente auxiliares como aminas, piridina, sais de amônio quaternário, CsF , Ag_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaOtBu, KOtBu, NaOAc, KOAc, K_3PO_4 , LiHMDS, NaHMDS ou KHMDS. A temperatura de reação neste caso é geralmente de $-30^\circ C$ a $250^\circ C$, preferivelmente de $0^\circ C$ a 250° , mais preferivelmente de $20^\circ C$ a $200^\circ C$. O tempo de reação é geralmente de 15 min a 6 dias, preferivelmente de 15 min a 16 h, dependendo da composição da mistura e da faixa de temperatura escolhida.

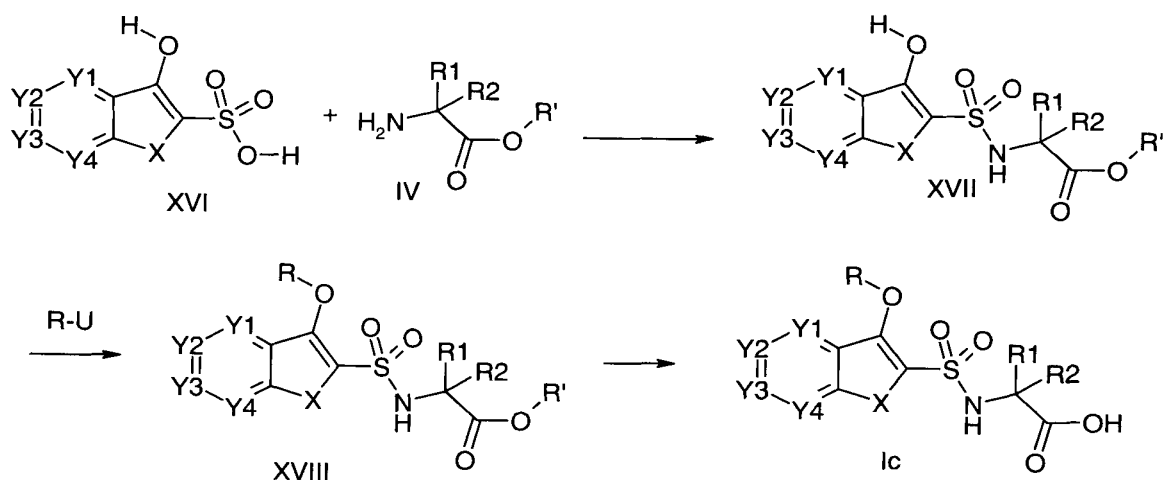
O composto resultante de fórmula XV pode ser acoplado com o composto amino de fórmula IV para formar o composto de fórmula XI-I geralmente na presença de um agente de acoplamento, por exemplo, EDC,

DIC ou HATU e opcionalmente uma base adicional, por exemplo, trietilamina ou base de Hunig, em um solvente apropriado, em particular em solventes polares apróticos tal como, por exemplo, DMF. A temperatura de reação neste caso é geralmente de -30°C a 200°C , preferivelmente de -20°C a 80° ,
5 mais preferivelmente de 0°C a 20°C . O tempo de reação é geralmente de 15 min a 6 dias, preferivelmente de 15 min a 16 h, dependendo da composição da mistura e da faixa de temperatura escolhida.

A clivagem do éster de fórmula XII no ácido de fórmula Ib pode ser obtida como mencionado acima, por exemplo, pelo uso de uma base,
10 como hidróxido de sódio aquoso ou hidróxido de lítio, por exemplo, no caso de ésteres alquílicos primários ou secundários, ou pelo uso de um ácido, como ácido trifluoroacético, por exemplo, no caso de ésteres alquílicos terciários. A temperatura de reação neste caso é geralmente de -30°C a 200°C , preferivelmente de 0°C a 160 . O tempo de reação é geralmente de 2 min a 6
15 dias, preferivelmente de 2 min a 16 h, dependendo da composição da mistura e da faixa de temperatura escolhida.

Opcionalmente, compostos Ib, XII, XIV ou XV no Esquema 4, que contêm dentro de R ligações triplas ou ligações duplas não aromáticas, podem ser (parcialmente) reduzidos, de modo que ligações triplas sejam
20 convertidas em ligações duplas, ou de modo que ligações triplas sejam convertidas em ligações simples, ou de modo que ligações duplas não aromáticas sejam convertidas em ligações simples, ou de modo que ligações triplas e ligações duplas não aromáticas sejam convertidas em ligações simples. Estas transformações podem ser realizadas em analogia aos processos que
25 são descritos na literatura e são conhecidos por aqueles versados na técnica, por exemplo, por hidrogenação (parcial) dos referidos compostos na presença de catalisadores homogêneos ou heterogêneos.

Alternativamente, compostos de fórmula I em que Z é $-\text{S}(\text{O})_2-$ e o átomo em B ligado ao sistema de anel é oxigênio podem ser preparados
30 como descrito no Esquema 5



Esquema 5

que compreende

- a) acoplamento de um ácido sulfônico de fórmula XVI com um composto a-amino de fórmula IV a uma sulfonamida de fórmula XVII,
- 5 b) reação de um composto de fórmula XVII com um reagente R-U a um composto de fórmula XVIII,
- c) conversão de um éster de fórmula XVIII em um ácido de fórmula Ic, em que nos compostos das fórmulas Ic, IV, XVI, XVII e XVIII X, Y1 a Y4, R1 e R2 são definidos como na fórmula I,
- 10 R' é alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, R-U é A-B1-L e R- é A-B1-, em que A é definido como na fórmula I e -B1- é definido de uma maneira de modo que -B1-O- esteja contido na definição de B como fornecido for fórmula I;
- 15 U é L, em que L é grupo de saída de A, que pode passar por substituição nucleofílica com uma amina.

O procedimento para preparação dos compostos da fórmula Ic é inicialmente um acoplamento de um composto amino de fórmula IV com um ácido sulfônico de fórmula XVI para preparação do composto de fórmula XVII geralmente por transformação do ácido sulfônico XVI ou um sal de álcali do ácido sulfônico XVI em um cloreto de ácido sulfônico, por exemplo, por ação de pentacloreto fosforoso, opcionalmente em um solvente adequado tal

como, por exemplo, clorofórmio, e opcionalmente na presença de uma base, e em seguida por reação do cloreto de sulfonila com um aminoácido de fórmula IV em um solvente adequado, por exemplo, dioxano ou THF, e opcionalmente na presença de uma base adequada, por exemplo, N,N-diisopropil-
5 etil amina ou N,N-diisopropilamina. A temperatura de reação neste caso na primeira etapa é geralmente de 0°C a 200°C, preferivelmente de 0°C a 100°, mais preferivelmente de 20°C a 80 °C, e o tempo de reação é geralmente de 15 min a 16 h, preferivelmente de 15 min a 6 h dependendo da composição da mistura e da faixa de temperatura escolhida; a temperatura de reação na
10 segunda etapa é geralmente de -30°C a 200°C, preferivelmente de -20°C a 80°, mais preferivelmente de 0°C a 20 °C, e o tempo de reação é geralmente de 15 min a 6 dias, preferivelmente de 15 min a 16 h, dependendo da composição da mistura e da faixa de temperatura escolhida.

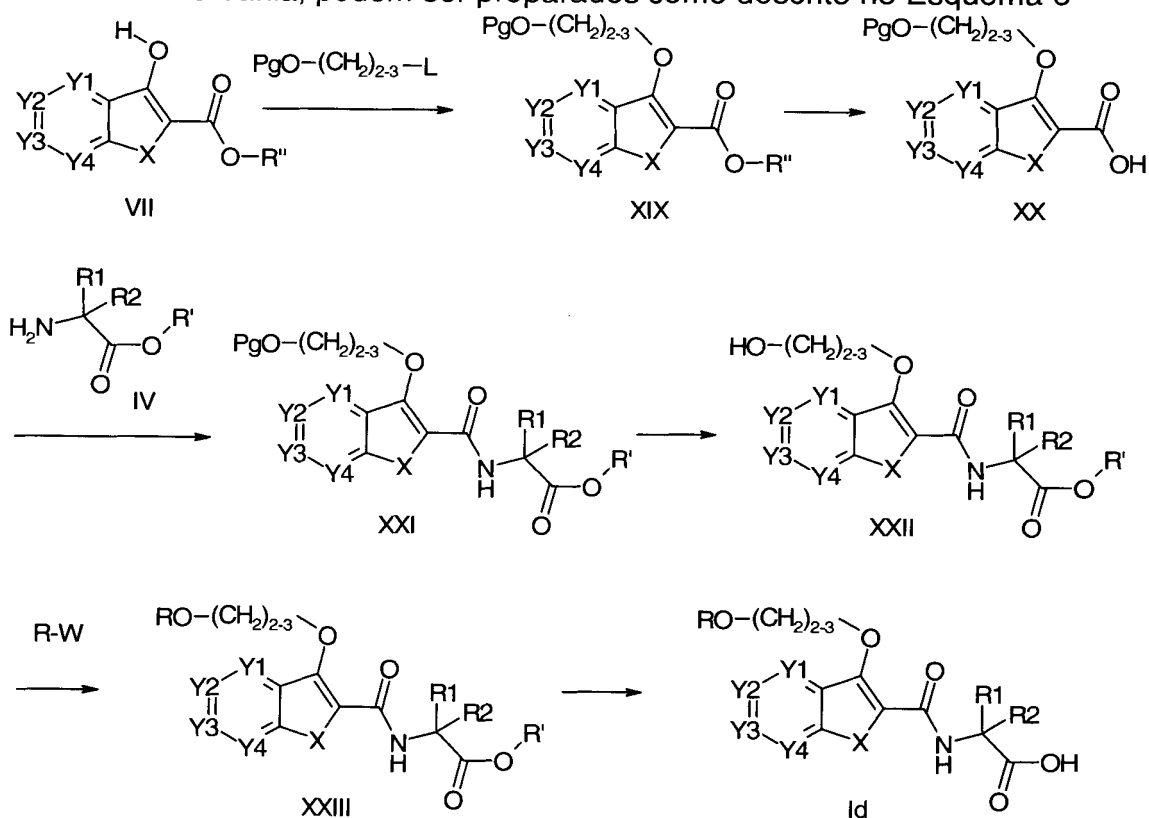
Subsequentemente, a transformação do composto de fórmula
15 XVII no composto de fórmula XVIII pode ser obtida por adição do reagente R-L (U=L) na presença de uma base adequada, por exemplo, carbonato de potássio ou césio em um solvente adequado, tal como, por exemplo, THF ou DMF. L é grupo de saída de A que pode passar por substituição nucleofílica, por exemplo, Cl, Br, I ou OTos. A temperatura de reação neste caso é ge-
20 ralmente de -30°C a 200°C, preferivelmente de 20°C a 150°. O tempo de reação é geralmente de 2 min a 6 dias, preferivelmente de 15 min a 16 h, dependendo da composição da mistura e da faixa de temperatura escolhida.

A clivagem do éster de fórmula XVIII no ácido de fórmula Ic pode ser obtida de uma maneira conhecida pela pessoa versada na técnica, por
25 exemplo, pelo uso de uma base, como hidróxido de sódio aquoso ou hidróxido de lítio no caso de ésteres alquílicos primários ou secundários, ou por exemplo, pelo uso de um ácido, como ácido trifluoroacético no caso de ésteres alquílicos terciários. A temperatura de reação neste caso é geralmente de -30°C a 200°C, preferivelmente de 0°C a 160°C. O tempo de reação é
30 geralmente de 2 min a 6 dias, preferivelmente de 2 min a 16 h, dependendo da composição da mistura e da faixa de temperatura escolhida.

Opcionalmente, compostos Ic ou XVIII no Esquema 5, que con-

- têm dentro de R ligações triplas ou ligações duplas não aromáticas, podem ser (parcialmente) reduzidos, de modo que ligações triplas sejam convertidas em ligações duplas, ou de modo que ligações triplas sejam convertidas em ligações simples, ou de modo que ligações duplas não aromáticas sejam convertidas em ligações simples, ou de modo que ligações duplas não aromáticas sejam convertidas em ligações simples. Estas transformações podem ser realizadas em analogia aos processos que são descritos na literatura e são conhecidos por aqueles versados na técnica, por exemplo, por hidrogenação (parcial) dos referidos compostos na presença de catalisadores homogêneos ou heterogêneos.

Alternativamente compostos de fórmula I, em que Z é -C(O)- e A-B- podem ser descritos como RO(CH₂)₂₋₃O-, onde R é A, em que A é fenila ou heteroarila, podem ser preparados como descrito no Esquema 6



Esquema 6

15 que compreende

a) reação de um composto de fórmula VII com um reagente $\text{PgO}-(\text{CH}_2)_{2-3}-\text{L}$

para o composto de fórmula XIX

b) conversão de um éster de fórmula XIX em um ácido de fórmula XX

c) acoplamento de um ácido de fórmula XX com um composto amino de fórmula IV a uma amida de fórmula XXI

5 d) clivagem do grupo de proteção de hidroxila de um composto de fórmula XXI em um álcool de fórmula XXII

e) reação de um álcool de fórmula XXII com um reagente R-W em um composto de fórmula XXIII

f) conversão de um éster de fórmula XXIII em um ácido de fórmula Id;

10 em que nos compostos das fórmulas Id, IV, VII, XIX, XX, XXI, XXII e XXIII

X, Y1 a Y4, R1 e R2 são definidos como na fórmula I,

R' é alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono,

R'' é alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono ou arila,

R-W é R-OH e R é A, para os casos, onde A é fenila ou heteroarila, que ambas podem ser condensadas ou substituídas como descrito na fórmula I;

15 L é grupo de saída de A, que pode passar por substituição nucleofílica com uma amina.

Pg é um grupo de proteção de hidroxila, que pode ser clivado na presença de ésteres e amidas, e em cuja presença um éster pode ser clivado, por exemplo, um grupo de proteção de silila, como terc-butil-dimetilsilila ou triisopropilsilila.

O procedimento para preparação dos compostos da fórmula I é inicialmente a reação de um composto de fórmula VII com um reagente $RO(CH_2)_{2-3}L$, em que Pg é um grupo de proteção de hidroxila, que pode ser clivado na presença de ésteres e amidas, e em cuja presença um éster pode ser clivado, por exemplo, um grupo de proteção de silila, como terc-butil-dimetilsilila ou triisopropilsilila, e L é grupo de saída de A, que pode passar por substituição nucleofílica com uma amina, por exemplo, L pode ser Cl, Br, I ou OTos. A reação pode ser realizada na presença de uma base adequada, por exemplo, carbonato de potássio ou cézio em um solvente adequado, tal como, por exemplo, THF ou DMF. A temperatura de reação neste caso é geralmente de 0°C a 250°C, preferivelmente de 20°C a 150°. O tempo de

reação é geralmente de 2 min a 6 dias, preferivelmente de 15 min a 16 h, dependendo da composição da mistura e da faixa de temperatura escolhida. A clivagem subsequente do éster de fórmula XIX no ácido de fórmula XX pode ser obtida de uma maneira conhecida pela pessoa versada na técnica, por exemplo, pelo uso de uma base, como trimetilsilanoato de potássio, por exemplo, no caso de ésteres alquílicos primários ou secundários, em um solvente adequado, por exemplo, DMF. A temperatura de reação neste caso é geralmente de -30°C a 150°C, preferivelmente de 0°C a 100°C. O tempo de reação é geralmente de 2 min a 6 dias, preferivelmente de 2 min a 16 h.

5

10 O composto resultante de fórmula XX pode ser acoplado com o composto amino de fórmula IV para formar o composto de fórmula XXI geralmente na presença de um agente de acoplamento, por exemplo, EDC, DIC ou HATU e opcionalmente uma base adicional, por exemplo, trietilamina ou base de Hunig, em um solvente apropriado, em particular em um solvente polar aprótico tal como, por exemplo, DMF. A temperatura de reação neste caso é geralmente de -30°C a 200°C, preferivelmente de -20°C a 80°, mais preferivelmente de 0°C a 20 °C. O tempo de reação é geralmente de 15 min a 6 dias, preferivelmente de 15 min a 16 h, dependendo da composição da mistura e da faixa de temperatura escolhida. A clivagem subsequente do grupo de proteção de hidroxila de um composto de fórmula XXI em um álcool de fórmula XXII pode ser obtida de uma maneira conhecida pela pessoa versada na técnica, por exemplo, no caso de grupos de proteção de silila como terc-butildimetilsilila ou triisopropilsilila pelo uso de uma fonte de fluoreto, por exemplo, por tratamento com fluoreto de tetrabutylamônio, em um solvente adequado, por exemplo, THF. A temperatura de reação neste caso é geralmente de -80°C a 150°C, preferivelmente de -10°C a 50°C. O tempo de reação é geralmente de 2 min a 6 dias, preferivelmente de 2 min a 16 h, dependendo da composição da mistura e da faixa de temperatura escolhida. A reação do composto de fórmula XXIII com R-OH (W=OH) em um composto de

15

20

25

30

fórmula XXIII pode ser realizada sob condições Mitsunobu, na presença de, por exemplo, trifenilfosfina e dietilazodicarboxilato (DEAD) ou difenil-2-piridilfosfina e diisopropilazodicarboxilato (DIAD). A temperatura de reação

neste caso é geralmente de -30°C a 200°C , preferivelmente de 0°C a 80° , mais preferivelmente de 0°C a 25°C . O tempo de reação é geralmente de 15 min a 6 dias, preferivelmente de 15 min a 16 h, dependendo da composição da mistura e da faixa de temperatura escolhida. A clivagem do éster de fórmula XXIII no ácido de fórmula Id pode ser obtida como mencionado acima, por exemplo, pelo uso de uma base, como hidróxido de sódio aquoso ou hidróxido de lítio, por exemplo, no caso de ésteres alquílicos primários ou secundários, ou pelo uso de um ácido, como ácido trifluoroacético, por exemplo, no caso de ésteres alquílicos terciários. A temperatura de reação neste caso é geralmente de -30°C a 200°C , preferivelmente de 0°C a 160°C . O tempo de reação é geralmente de 2 min a 6 dias, preferivelmente de 2 min a 16 h, dependendo da composição da mistura e da faixa de temperatura escolhida.

Os compostos das fórmulas Ia, Ib, Ic e Id estão contidos no composto de fórmula I.

Os compostos de partida das fórmulas III, IV, V, VII, X, XIII e XVI são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados por um técnico versado de acordo com procedimentos descritos na literatura.

A preparação e opcionalmente a purificação dos produtos e/ou intermediários são realizadas por métodos costumeiros tais como extração, cromatografia ou cristalização e secagens usuais.

Processos alternativos para preparação dos compostos são descritos nos exemplos e são também parte da invenção.

Grupos funcionais nos compostos de partida podem estar presentes em forma protegida ou na forma de precursores, e em seguida ser convertidos nos grupos desejados nos compostos da fórmula I preparados pelo processo descrito acima. Técnicas de grupo protetor correspondentes são conhecidas pelo técnico versado.

É igualmente possível para grupos funcionais apropriados serem derivatizados por métodos conhecidos pelo técnico versado.

Lista de abreviações:

Hexafluorofosfato de O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,

	N',N'-tetrametilurônio	HATU
	[2-(1H)-benzotriazol-1il]-1,1,3,3-tetrametilurônio	
	tetra-fluoroborato	TBTU
	(dibenziliden)acetona	dba
5	4-Dimetilaminopiridina	DMAP
	Dietilazodicarboxilato	DEAD
	Diisopropilazodicarboxilato	DIAD
	N,N'-Diisopropilcarbodiimida	DIC
	Cloridrato de 1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida	EDC
10	N,N-Dimetilformamida	DMF
	Modo positivo de ionização por vaporização de elétron	ESI+ ou ESI
	Modo negativo de ionização por vaporização de elétron	ESI-
	excesso enantiomérico em por cento	%ee
	Hexametildisilazida	HMDS
15	cromatografia líquida de desempenho/pressão elevados	HPLC
	espectroscopia de massa de cromatografia líquida	LCMS
	ressonância magnética nuclear	RMN
	ácido meta-cloro perbenzóico	MCPBA
	Tetraidrofurano	THF
20	N,N,N',N'-Tetrametiletilendiamina	TMEDA
	Tempo de retenção	Rt
	Fase reversa	RP

Outro aspecto da invenção é o uso de um composto da fórmula I e/ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou um pró-fármaco deste sozinho ou em combinação com outros medicamentos ou ingredientes ativos como para produção de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de doenças mediadas por quimiocina.

A invenção também refere-se ao uso de um composto da fórmula I e/ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou um pró-fármaco deste sozinho ou em combinação com outros medicamentos ou ingredientes ativos para produção de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de uma doença mediada por quimiocina, em que a quimiocina liga-se a um receptor

de CXC.

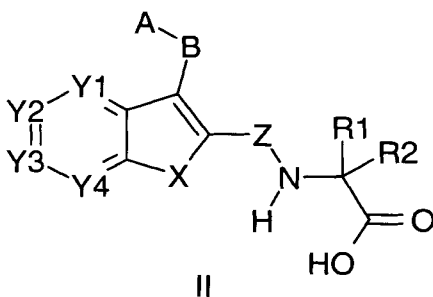
Outro aspecto da invenção é o uso de um composto da fórmula I e/ou o sal farmacologicamente aceitável e/ou um pró-fármaco deste sozinho ou em combinação com outros medicamentos ou ingredientes ativos para
5 produção de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de uma doença mediada por quimiocina, em que a quimiocina liga-se a um receptor CXCR2 e/ou CXCR1, em particular a um receptor CXCR2.

A invenção também refere-se ao uso de um composto da fórmula I e/ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou um pró-fármaco deste sozinho ou em combinação com outros medicamentos ou ingredientes ativos
10 para produção de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de artrite reumatóide, doença pulmonar obstrutiva crônica, síndrome da insuficiência respiratória aguda ou do adulto, asma, aterosclerose, dano por isquemia/reperfusão renal e miocárdica, dano por isquemia/reperfusão de membro
15 periférico, doença do intestino inflamatória, colite ulcerativa, doença de Crohn, síndrome de aspiração de mecônio, dermatite atópica, fibrose cística, psoríase, artrite psoriática, esclerose múltipla, angiogênese, restenose, osteoartrite, osteoporose, choque séptico, choque endotóxico, sepse gram-negativa, síndrome de choque tóxico, acidente vascular cerebral, glomerulonefrite, trombose, reação de enxerto vs. hospedeiro, rejeições de aloenxerto,
20 dano de reperfusão de transplante, rejeição de transplante precoce, inflamação aguda, doença de alzheimer, malária, vírus respiratórios, herpes vírus, vírus de hepatite, HIV, vírus associados a sarcoma de Kaposi, meningite, gengivite, encefalite por herpes, vasculite do CNS, dano cerebral traumático,
25 dano por isquemia/reperfusão cerebral, hemicrânia, tumores do CNS, hemorragia subaracnóide, trauma pós-cirúrgico, pneumonite intersticial, hipersensibilidade, artrite induzida por cristal, pancreatite aguda e crônica, dano por isquemia/reperfusão hepática, hepatite alcoólica aguda, enterocolite necrosante, sinusite crônica, uveíte, polimiosite, vasculite, acne, úlceras gástricas e duodenais,
30 dano por isquemia/reperfusão intestinal, doença celíaca, esofagite, glossite, rinite, obstrução de corrente de ar, hipersensibilidade das vias aéreas, bronquiolite, bronquiolite obliterante, pneumonia de organização

de bronquiolite obliterante, bronquiectasia, bronquite crônica, coração pulmonar, dispnéia, enfisema, hipercapnéia, hiperinflação, inflamações induzidas por hiperóxia, hipoxemia, hipóxia, dano por isquemia/reperfusão pulmonar, redução de volume pulmonar cirúrgica, fibrose pulmonar, hipertensão pulmonar, hipertrofia ventricular direita, peritonite associada com diálise peritoneal ambulatorial contínua, erliquiose granulocítica, sarcoidose, doença da via aérea pequena, desequilíbrio de ventilação/perfusão, sibilo, resfriados, gota, doença hepática alcóolica, lúpus, terapia de queimadura, periodontite, parto pré-termo, tosse, prurido, disfunção de múltiplos órgãos, trauma, entorses, contusões, liberação de célula-tronco hematopoiética indesejada, doença ocular angiogênica, inflamação ocular, retinopatia ou prematuridade, retinopatia diabética, degeneração macular com o tipo úmida preferido e neovascularização da córnea, angiogênese de tumor, câncer e metástase.

Em particular, a invenção também refere-se ao uso de um composto da fórmula I e/ou um sal farmaceuticamente aceitável e/ou um pró-fármaco deste sozinhos ou em combinação com outros medicamentos ou ingredientes ativos para produção de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de doenças inflamatórias agudas e crônicas tais como aterosclerose, danos por isquemia/reperfusão, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, e artrite reumatóide, doenças mediadas por quimiocina (tais como, porém não limitadas a IL-8, GRO- α , GRO- β , GRO- γ , NAP-2, ENA-78 ou GCP-2) que incluem síndrome da insuficiência respiratória do adulto, doença do intestino inflamatória, colite ulcerativa, doença de Crohn, dermatite atópica, fibrose cística, psoríase, dermatite, esclerose múltipla, angiogênese, restenose, osteoartrite, choque séptico, choque endotóxico, sepse gram-negativa, síndrome de choque tóxico, acidente vascular cerebral, glomerulonefrite, trombose, reação de enxerto vs. hospedeiro, rejeições de aloenxerto, doença de alzheimer, malária, infecções virais, dano cerebral traumático, fibrose pulmonar, e câncer.

Um outro aspecto da presente invenção é o uso de um composto da fórmula II



em que

X é -CR₃=CR₄-, -CR₅=N-, -N=CR₆-, -NR₇- ou -S-;

R₃, R₄, R₅ e R₆

são, independentemente um do outro, hidrogênio, F, Cl, Br, I, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalcóxi tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalcóxi tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, -S-alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, OH, CN, NO₂, NR₂₇R₂₈, C(O)R₂₉, C(O)NR₃₀R₃₁, S(O)_oR₃₂, S(O)_pNR₃₃R₃₄, arila, heteroarila, arilalquila com alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou heteroarilalquila com alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;

R₂₇ é hidrogênio ou alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;

R₂₈ é hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono, arila, C(O)H, C(O)alquila com alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou C(O)arila;

R29 é hidrogênio, OH, alquila com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono, alcóxi com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou arila;

R30, R31, R33 e R34

são, independentemente um do outro, hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou arila;

R32 é OH, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono, alcóxi com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou arila;

o e p

são, independentemente um do outro, 1 ou 2;

10 R7 é hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou C(O)R35;

R35 é hidrogênio, alquila com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou arila;

Y1, Y2, Y3 e Y4

15 são, independentemente um do outro, -CR8- ou nitrogênio, com a condição de que pelo menos dois de Y1, Y2, Y3 e Y4 sejam definidos como -CR8-;

R8 é hidrogênio, F, Cl, Br, I, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalcóxi tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalcóxi tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, -S-alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos

de flúor, OH, CN, NO₂, NR₃₆R₃₇, C(O)R₃₈, C(O)NR₃₉R₄₀, S(O)_qR₄₁, S(O)_rNR₄₂R₄₃, arila, heteroarila, arilalquila com alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou heteroarilalquila com alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;

5 R36 é hidrogênio ou alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;

R37 é hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono, arila, C(O)H, C(O)alquila com alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou C(O)arila;

R38 é hidrogênio, OH, alquila com 1,2,3 ou 4 átomos de carbono,
10 alcóxi com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou arila;

R39, R40, R42 e R43

são, independentemente um do outro, hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou arila;

R41 é OH, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono, alcóxi com
15 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou arila;

q e r

são, independentemente um do outro, 1 ou 2;

Z é -C(O)-, S(O)- ou -S(O)₂-;

A é cicloalquila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, hetero-
20 ciclila tendo 5, 6, 7 ou 8 átomos, fenila ou heteroarila tendo 5 ou 6 átomos;

em que a referida cicloalquila, heterociclila, fenila ou heteroarila pode ser condensada à um radical cicloalquila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos, um radical heterociclila tendo 5, 6, 7 ou 8 átomos, um radical fenila ou um radical heteroarila tendo 5 ou 6 átomos,

25 e em que a referida cicloalquila, heterociclila, fenila ou heteroarila e o radical cicloalquila, radical heterociclila, radical fenila ou radical heteroarila opcionalmente condensado são não-substituídos ou substituídos por 1, 2, 3, 4 ou 5 radicais selecionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, OH, CN, NO₂, SF₅, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5,
30 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos

por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalcóxi tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalcóxi tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou -S-alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;

B é um ligante linear consistindo em 3, 4 ou 5 átomos de carbono, em que 1 ou 2 átomos de carbono podem ser substituídos por um membro de um heteroátomo contendo grupo consistindo em O, NR₁₉ ou S(O)_y e cujo ligante pode conter 0, 1 ou 2 ligações duplas ou triplas entre átomos de carbono dentro do ligante, com a condição de que 2 dos referidos heteroátomos contendo grupos sejam separados por pelo menos 2 átomos de carbono, de que o heteroátomo contendo grupos não seja adjacente a uma ligação dupla ou tripla dentro do ligante ou a uma ligação dupla não aromática, que pode ser parte de A, de que ligações duplas ou triplas não sejam acumuladas, e de que, se A for conectado ao ligante por meio de um átomo de nitrogênio sendo parte de A, o átomo do ligante que é conectado a A seja um átomo de carbono;

e em que átomos de carbono saturados do ligante, que não são adjacentes aos grupos contendo heteroátomo, que não são adjacentes às ligações duplas ou triplas dentro do ligante ou que não são adjacentes a um heteroátomo, que pode ser parte de A, podem, independentemente um do outro, ser substituídos por hidrogênio, F, OH, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de

hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor; cicloalcóxi tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou cicloalquilalcóxi tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;

e em que átomos de carbono saturados do ligante, que são adjacentes aos grupos contendo heteroátomo, que são adjacentes às ligações duplas ou triplas no ligante, ou que são adjacentes a um heteroátomo, que pode ser parte de A, ou átomos de carbono sendo parte de uma ligação dupla, podem, independentemente um do outro, ser substituídos por hidrogênio, F, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;

R19 é hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, C(O)R44 ou C(O)NR45R46 ou ;

R44, R45 e R46

são, independentemente um do outro, hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4

átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou cicloalquila tendo 3 ou 4 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;

5 y é 0, 1 ou 2;

R1 é hidrogênio;

e

R2 é alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, fenila, heteroarila tendo 5 ou 6 átomos, cicloalquila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono ou heterociclila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos;

10 em que alquila é não-substituída ou substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 radicais selecionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, $-O_m-(CH_2)_n-R_{26}$;

m é 0 ou 1;

n é 0, 1, 2 ou 3;

15 R26 é hidrogênio, fenila, heteroarila tendo 5 ou 6 átomos, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono ou heterociclila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos, em que a fenila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila é não-substituída ou substituída por 1, 2 ou 3 radicais selecionados de F, Cl, Br ou I;

20 e em que fenila, heteroarila tendo 5 ou 6 átomos, cicloalquila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono ou heterociclila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos são não-substituídos ou substituídos por 1, 2, 3, 4 ou 5 radicais selecionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, OH, CN, NO₂, SCF₃, SF₅, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou

25 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, ou alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio

30 podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalcóxi tendo 3, 4, 5 ou 6

átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou cicloalquilalcóxi tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;

5 e/ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou um pró-fármaco deste sozinho ou em combinação com outros medicamentos ou ingredientes ativos para produção de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de doenças mediadas por quimiocina.

10 Outras modalidades de X, Y1, Y2, Y3, Y4, A, B, Z e R2 em um composto de fórmula II são aquelas como definido nas várias modalidades para X, Y1, Y2, Y3, Y4, A, B, Z e R2 de um composto de fórmula I, em que R1 e R2 não formam um anel na fórmula I.

A invenção também refere-se ao uso de um composto da fórmula II e/ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou um pró-fármaco deste sozinho ou em combinação com outros medicamentos ou ingredientes ativos para produção de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de uma doença mediada por quimiocina, em que a quimiocina liga-se a um receptor de CXC, por exemplo, em que a quimiocina liga-se a um receptor CXCR2 e/ou CXCR1, em particular a um receptor CXCR2.

Outro aspecto da invenção é o uso de um composto da fórmula II e/ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou um pró-fármaco deste sozinho ou em combinação com outros medicamentos ou ingredientes ativos para produção de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de artrite, doença pulmonar obstrutiva crônica, síndrome da insuficiência respiratória aguda ou do adulto, asma, aterosclerose, dano por isquemia/reperfusão renal e miocárdica, dano por isquemia/reperfusão de membro periférico, doença do intestino inflamatória, colite ulcerativa, doença de Crohn, síndrome de aspiração de mecônio, dermatite atópica, fibrose cística, psoríase, artrite psoriática, esclerose múltipla, angiogênese, restenose, osteoartrite, osteoporose, choque séptico, choque endotóxico, sepse gram-negativa, síndrome de choque tóxico, acidente vascular cerebral, glomerulonefrite, trombose, rea-

ção de enxerto vs. hospedeiro, rejeições de aloenxerto, dano de reperfusão de transplante, rejeição de transplante precoce, inflamação aguda, doença de alzheimer, malária, vírus respiratórios, herpes vírus , vírus de hepatite, HIV, vírus associados a sarcoma de Kaposi, meningite, gengivite, encefalite

5 por herpes, vasculite do CNS, dano cerebral traumático, dano por isquemia/reperfusão cerebral, hemicrânia, tumores do CNS, hemorragia subaracnóide, trauma pós-cirúrgico, pneumonite intersticial, hipersensibilidade, artrite induzida por cristal, pancreatite aguda e crônica, dano por isquemia/reperfusão hepática, hepatite alcóolica aguda, enterocolite necrosante,

10 sinusite crônica, uveíte, polimiosite, vasculite, acne, úlceras gástricas e duodenais, dano por isquemia/reperfusão intestinal, doença celíaca, esofagite, glossite, rinite, obstrução de corrente de ar, hipersensibilidade das vias aéreas, bronquiolite, bronquiolite obliterante, pneumonia de organização de bronquiolite obliterante, bronquiectasia, bronquite crônica, coração pulmonar,

15 dispnéia, enfisema, hipercapnéia, hiperinflação, inflamações induzidas por hiperóxia, hipoxemia, hipóxia, dano por isquemia/reperfusão pulmonar, redução de volume pulmonar cirúrgica, fibrose pulmonar, hipertensão pulmonar, hipertrofia ventricular direita, peritonite associada com diálise peritoneal ambulatorial contínua, erliquiose granulocítica, sarcoidose, doença da via aérea

20 pequena, desequilíbrio de ventilação/perfusão, sibilo, resfriados, gota, doença hepática alcóolica, lúpus, terapia de queimadura, periodontite, parto pré-termo, tosse, prurido, disfunção de múltiplos órgãos, trauma, entorses, contusões, liberação de célula-tronco hematopoiética indesejada, doença ocular angiogênica, inflamação ocular, retinopatia ou prematuridade, retinopatia

25 diabética, degeneração macular com o tipo úmida preferido e neovascularização da córnea, angiogênese de tumor, câncer e metástase.

Em particular, a invenção também refere-se ao uso de um composto da fórmula II e/ou um sal farmaceuticamente aceitável e/ou um pró-fármaco deste sozinhos ou em combinação com outros medicamentos ou

30 ingredientes ativos para produção de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de doenças inflamatórias agudas e crônicas tais como aterosclerose, danos por isquemia/reperfusão, doença pulmonar obstrutiva crônica, as-

ma, e artrite reumatóide, doenças mediadas por quimiocina (tais como, porém não limitadas a IL-8, GRO- α , GRO- β , GRO- γ , NAP-2, ENA-78 ou GCP-2) que incluem síndrome da insuficiência respiratória do adulto, doença do intestino inflamatória, colite ulcerativa, doença de Crohn, dermatite atópica, fibrose cística, psoríase, dermatite, esclerose múltipla, angiogênese, restenose, osteoartrite, choque séptico, choque endotóxico, sepse gram-negativa, síndrome de choque tóxico, acidente vascular cerebral, glomerulonefrite, trombose, reação de enxerto vs. hospedeiro, rejeições de aloenxerto, doença de alzheimer, malária, infecções virais, dano cerebral traumático, fibrose pulmonar, e câncer. Em particular, um composto de fórmula I é utilizado sozinho.

Exemplos Nos. 21, 32, 41, 42, 125, 127, 130, 132, 133, 139, 142, 143, 144, 145, 147, 149, 150, 151, 152, 154, 155, 156, 160 e 164 *vide infra* representam compostos da fórmula II no contexto dos usos descritos acima. Todos os outros compostos exemplifica compostos da fórmula I.

Como um outro aspecto da presente invenção, certos compostos de fórmula I ou fórmula II podem ter utilidade como antagonistas do receptor CX3CR1. Tais compostos são esperados ser particularmente úteis no tratamento de distúrbios dentro do sistema nervoso central e periférico e outras condições caracterizadas por uma ativação de micróglia e/ou infiltração de leucócitos (por exemplo, acidente vascular cerebral/isquemia e trauma de cabeça).

Também reivindicado é um medicamento ou composição farmacêutica para uso humano ou veterinário, compreendendo uma quantidade eficaz de um composto da fórmula I e/ou um sal farmacêuticamente aceitável e/ou um pró-fármaco deste, juntamente com aditivos e veículos farmacêuticamente aceitáveis, sozinhos ou em combinação com outros medicamentos ou ingredientes farmacêuticos ativos.

Medicamentos que compreendem um composto da fórmula I e/ou um sal farmacêuticamente aceitável e/ou um pró-fármaco deste podem com relação a isto ser administrados, por exemplo, oralmente, parenteral-

mente, intravenosamente, retalmente, transdermicamente ou por inalação, a administração preferida sendo dependente das características particulares do distúrbio. Os compostos da fórmula I podem além disso ser utilizados sozinhos ou juntamente com excipientes farmacêuticos, tanto em medicina veterinária quanto em medicina humana. Os medicamentos geralmente compreendem ingredientes ativos da fórmula I e/ou um sal farmacêuticamente aceitável e/ou um pró-fármaco deste em uma quantidade de 0,01 mg a 1 g por unidade de dose.

Os excipientes adequados para a formulação farmacêutica desejada são familiares ao trabalho versado com base em seu conhecimento especialista. Além de solventes, formadores de gel, bases de supositório, excipientes de comprimido, e outros veículos de ingredientes ativos, é possível utilizar, por exemplo, antioxidantes, dispersantes, emulsificantes, antiespumantes, aromatizantes, conservantes, solubilizantes ou colorantes.

Para uma forma para administração oral, os compostos ativos são misturados com aditivos adequados para este propósito, tais como veículos, estabilizantes ou diluentes inertes, e convertidos por métodos convencionais em formas de dosagem adequadas tais como comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas de gelatina duras, soluções aquosas, alcóolicas ou oleosas. Exemplos de veículos inertes que podem ser utilizados são goma arábica, magnésia, carbonato de magnésio, fosfato de potássio, lactose, glicose ou amido, especialmente amido de milho. É além disso possível para a preparação ocorrer tanto como grânulos secos quanto como grânulos úmidos. Exemplos de veículos oleosos adequados ou solventes são óleos vegetais ou animais tais como óleo de girassol ou óleo de fígado de peixe.

Para administração subcutânea, intramuscular ou intravenosa, os compostos ativos utilizados são convertidos, se desejado com as substâncias usuais para este propósito, tais como solubilizantes, emulsificantes ou outros excipientes, em uma solução, suspensão ou emulsão. Exemplos de solventes adequados são: água, salina fisiológica ou álcoois, por exemplo, etanol, propanol, glicerol, bem como soluções de açúcar tais como glicose ou soluções de manitol, ou então uma mistura dos vários solventes

mencionados.

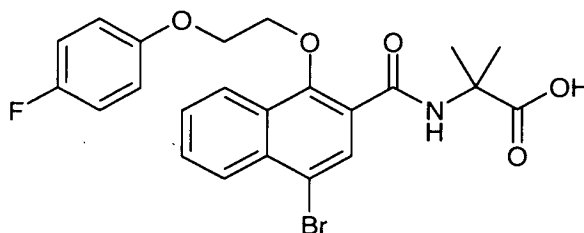
Adequadas como formulação farmacêutica para administração na forma de aerossóis ou *sprays* são, por exemplo, soluções, suspensões ou emulsões do ingrediente ativo da fórmula I e/ou um sal farmaceuticamente aceitável e/ou um pró-fármaco deste em um solvente farmaceuticamente aceitável tal como, em particular, etanol ou água, ou uma mistura de tais solventes. A formulação pode, se requerido, também conter outros excipientes farmacêuticos tais como tensoativos, emulsificantes e estabilizantes, e um gás propulsor. Uma tal preparação normalmente contém o ingrediente ativo em uma concentração de cerca de 0,1 a 10, em particular de cerca de 0,3 a 3% por peso.

A dosagem do ingrediente ativo da fórmula I a ser administrado, e a frequência de administração, depende da potência e duração de ação dos compostos utilizados; adicionalmente também da natureza e severidade do distúrbio a ser tratado e do sexo, idade, peso e sensibilidade individual do mamífero a ser tratado.

Em média, a dose diária de um composto da fórmula I e/ou sal farmaceuticamente aceitável e/ou um pró-fármaco desta para um pacientes pesando cerca de 75 kg é de pelo menos 0,001 mg/kg, preferivelmente 0,01 mg/kg, até um máximo de 50 mg/kg, preferivelmente 1 mg/kg, de peso corporal. Para episódios do distúrbio, por exemplo, imediatamente após sofrer um infarto do miocárdio, maior, e em particular, dosagens mais frequentes podem também ser necessárias, por exemplo, até 4 doses únicas ao dia. Até 700 mg ao dia podem ser necessárias, em particular em administração i.v., por exemplo, para um pacientes com infarto na unidade de cuidados intensivos, e os compostos da invenção podem ser administrdos por infusão.

Descrição dos experimentos e exemplos:

Exemplo 1: Ácido 2-({4-Bromo-1-[2-(4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico



a) Éster metílico de ácido 2-[(4-Bromo-1-hidróxi-naftaleno-2-carbonil)-amino]-2-metil-propiónico

A uma solução de 1,5 g de ácido 4-bromo-1-hidróxi-2-naftóico em 20 ml de DMF abs. sob atmosfera inerte 0,84 g de 1-hidroxibenzotriazol, 1,18 g de cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida e 1,1 ml de N,N-diisopropiletilamina foram adicionados. Após 15 minutos 0,86 g de cloridrato de éster metílico de ácido 2-amino-2-metil-propiónico, seguido por 1,1 ml de N,N-diisopropiletilamina foram adicionados. Após 24 h em temperatura ambiente e 2 h a 50°C a mistura reacional foi concentrada, o resíduo foi apreendido em acetato de etila e lavado com 2 M de HCl, solução de carbonato de sódio aquosa (10%) e salmoura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio, e concentrada para produzir 1,44 g de éster metílico de ácido 2-[(4-Bromo-1-hidróxi-naftaleno-2-carbonil)-amino]-2-metil-propiónico.

15 $C_{16}H_{16}BrNO_4$ (366,21), LCMS (ESI): 366,00, 368,00 (MH^+ , Br-padrão).

b) Éster metílico de ácido 2-[(4-Bromo-1-[2-(4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil)-amino]-2-metil-propiónico

A 90 mg de carbonato de cézio e 92 mg de éster metílico de ácido 2-[(4-Bromo-1-hidróxi-naftaleno-2-carbonil)-amino]-2-metil-propiónico em 1 ml de DMF abs. 60 mg de 4-fluorofenoxietilbrometo foram adicionados. Após 16 h em temperatura ambiente a reação foi vertida em água gelada e extraída com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de magnésio e concentradas em vácuo. Após purificação pou RP-HPLC 61 mg de éster metílico de ácido 2-[(4-Bromo-1-[2-(4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil)-amino]-2-metil-propiónico foram obtidos.

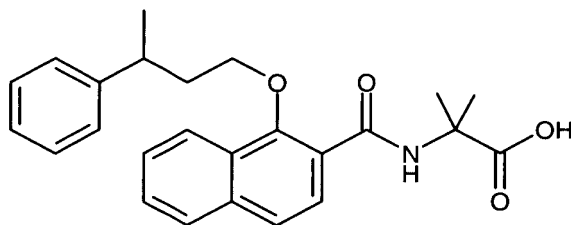
25 $C_{24}H_{23}BrFNO_5$ (504,36), LCMS (ESI): 504,05, 506,05 (MH^+ , bromo-padrão).

c) Ácido 2-({4-Bromo-1-[2-(4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico

61 mg de éster metílico de ácido 2-({4-Bromo-1-[2-(4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico em 0,5 ml de THF, 0,36 ml de hidróxido de sódio a 2 M e 1,7 ml de metanol foram reagidos em um microondas a 120°C durante 6 min. A reação foi em seguida acidificada com 2 M de ácido clorídrico e extraída com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de magnésio, e concentradas. Após purificação do resíduo por RP-HPLC, 27 mg de ácido 2-({4-Bromo-1-[2-(4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico foram obtidos.

$C_{23}H_{21}BrFNO_5$ (490,33), LCMS (ESI): 490,05, 492,05 (MH^+ , bromo-padrão).

Exemplo 2: Ácido 2-Metil-2-[[1-(3-fenil-butóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiónico



a) Éster metílico de ácido 2-[(1-Hidróxi-naftaleno-2-carbonil)-amino]-2-metil-propiónico

A uma solução de 4,70 g de ácido 1-hidróxi-2-naftaleno carboxílico em 40 ml de DMF abs. sob atmosfera inerte 3,72 g de 1-hidroxibenzotriazol, 8,89 g de carbodiimida de N,N'-diisopropila e 7 ml de N,N-diisopropiletilamina foram adicionados a 0°C. Após 30 minutos a 0°C 4,22 g de cloridrato de 2-aminoisobutirato de metila, seguido por 5 ml de N,N-diisopropiletilamina foram adicionados. Após 16 h em temperatura ambiente a mistura reacional foi concentrada, o resíduo foi apreendido em acetato de etila e lavado com 2 M de HCl e salmoura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio, concentrada e o resíduo resultante foi cristalizado de tolueno para produzir 4,18 g de éster metílico de ácido 2-[(1-Hidróxi-naftaleno-2-carbonil)-amino]-2-metil-propiónico. $C_{16}H_{17}NO_4$

(287,12), LCMS (ESI): 287,97 (MH⁺).

b) Éster metílico de ácido 2-Metil-2-[[1-(3-fenil-butóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiónico

A 0°C a uma solução de 80 mg de éster metílico de ácido 2-[[1-(3-fenil-butóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-2-metil-propiónico, 42 mg de 3-fenil-1-butanol e 73 mg de trifenil fosfina em 3 ml de THF seco 56 mg de diisopropilazodicarboxilato foram adicionados. Após 2 h e novamente após 4h em temperatura ambiente 36 mg de trifenilfosfina e 25 mg de diisopropilazodicarboxilato foram adicionados. Após mais 12 h a reação foi concentrada em vácuo e após cromatografia sobre sílica (acetato de etila/heptano) 110 mg de éster metílico de ácido 2-Metil-2-[[1-(3-fenil-butóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiónico foram obtidos.

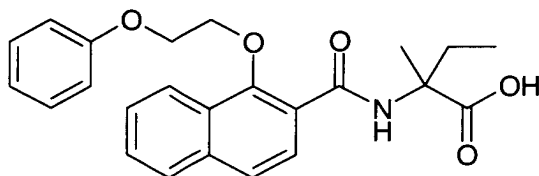
C₂₆H₂₉NO₄ (419,53), LCMS (ESI): 420,25 (MH⁺).

c) Ácido 2-Metil-2-[[1-(3-fenil-butóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiónico

Uma solução de 105 mg de éster metílico de ácido 2-Metil-2-[[1-(3-fenil-butóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiónico em 2,5 ml de THF foi tratada com 0,2 ml de hidróxido de sódio aquoso a 2 M. Após 3 h a 60°C mais 0,1 ml de NaOH a 2 M foi adicionado, e após 6 h a 65 °C a reação foi concentrada, o resíduo foi apreendido em 3 ml de água, tratado com 2 M de ácido clorídrico e extraído com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de magnésio e evaporadas. Após purificação por RP-HPLC 15 mg de ácido 2-Metil-2-[[1-(3-fenil-butóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiónico foram obtidos.

C₂₅H₂₇NO₄ (405,50), LCMS (ESI): 406,19 (M-H⁺).

25 Exemplo 3: Ácido 2-Metil-2-[[1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-butírico



a) Éster metílico de ácido 1-(2-Fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carboxílico

A 22,81 g de carbonato de céσιο e 7,08 g de 1-hidróxi-2-naftoato de metila em 70 ml de DMF abs. foram adicionados 7,39 g de (2-bromo-

etóxi)-benzeno e a mistura foi reagida durante 16 h a 80 °C. A reação foi vertida em gelo, neutralizada com 2 M de ácido clorídrico, e extraída com acetato de etila duas vezes. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de magnésio e concentradas em vácuo. O
5 resíduo resultante foi purificado por cristalização de pentano para produzir 9,60 g de éster metílico de ácido 1-(2-Fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carboxílico. $C_{20}H_{18}O_4$ (322,36), LCMS (ESI): 323,10 (MH⁺).

b) Ácido 1-(2-Fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carboxílico

A 9,60 g de éster metílico de ácido 1-(2-Fenóxi-etóxi)-naftaleno-
10 2-carboxílico em 105 ml de THF foram adicionados 30 ml de hidróxido de sódio aquoso a 2 M e 40 ml de metanol. Após 3 h ao refluxo os solventes orgânicos foram removidos em vácuo. O resíduo foi tratado com 2 M de ácido clorídrico, e três vezes extraído com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de magnésio, e concentradas
15 e secadas em vácuo para produzir 7,62 g de ácido 1-(2-Fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carboxílico. $C_{19}H_{16}O_4$ (308,34), LCMS (ESI): 309,10 (MH⁺-H₂O).

c) Éster metílico de ácido 2-Metil-2-[[1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-butírico

A uma solução de 487 mg ácido 1-(2-Fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-
20 carboxílico em 6 ml de DMF abs. sob atmosfera inerte 216 mg de 1-hidroxi-benzotriazol, 306 mg de cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida e 293 µl de N,N-diisopropiletilamina foram adicionados a 0°C. Após 30 minutos a 0°C 252 mg de cloridrato de éster me-
25 tílico de ácido 2-amino-2-metil-butírico, seguido por 293 µl de N,N-diisopropiletilamina foram adicionados. Após 16 h em temperatura ambiente a mistura reacional foi concentrada, o resíduo foi apreendido em acetato de etila e lavado com 2 M de HCl, solução de carbonato de sódio aquosa (10%) e salmoura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio e con-
30 centrada. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia sobre sílica (acetato de etila/heptano) para produzir 419 mg de éster metílico de ácido 2-Metil-2-[[1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-butírico.

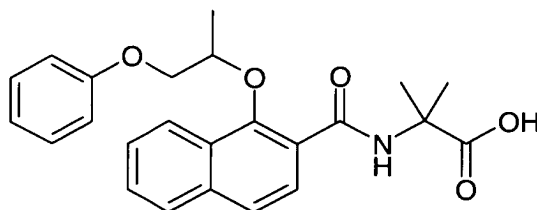
$C_{25}H_{27}NO_5$ (421,50), LCMS (ESI): 422,10 (MH⁺).

d) Ácido 2-Metil-2-[[1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-butírico

419 mg de éster metílico de ácido 2-Metil-2-[[1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-butírico em 25 ml de THF, 1,5 ml de hidróxido de sódio a 2 M e 8 ml de metanol foram aquecidos sob refluxo durante 3 h. Os solventes orgânicos foram em seguida removidos em vácuo, e o resíduo foi acidificado com 2 M de ácido clorídrico e extraído com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de magnésio, e concentradas. Após recristalização de tolueno 240 mg de ácido 2-Metil-2-[[1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-butírico foram obtidos.

$C_{24}H_{25}NO_5$ (407,47), LCMS (ESI): 408,10 (MH⁺).

Exemplo 4: Ácido 2-Metil-2-[[1-(1-metil-2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiónico



15 a) Éster metílico de ácido 1-(1-Metil-2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carboxílico

A uma solução de 1,00 g de éster metílico de ácido 1-hidróxi-naftaleno-2-carboxílico, 0,75 g de 1-fenóxi-propan-2-ol e 3,89 g de trifetilfosfina em 60 ml de THF seco a 0°C 3,00 g de diisopropilazodicarboxilato foram adicionados. Após 48 h em temperatura ambiente a reação foi concentrada em vácuo, o resíduo foi apreendido em acetato de etila, lavado com solução de carbonato de hidrogênio de sódio saturada e secado sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido em vácuo e após cromatografia sobre sílica (acetato de etila/heptano) 0,47 g de éster metílico de ácido 1-(1-Metil-2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carboxílico foi obtido.

25 $C_{21}H_{20}O_4$ (336,39), LCMS (ESI): 337,10 (MH⁺).

b) Ácido 1-(1-Metil-2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carboxílico

A 0,47 g de éster metílico de ácido 1-(1-Metil-2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carboxílico em 5 ml de THF e 2 ml de metanol foram adicionados

10 ml de hidróxido de sódio aquoso a 2 M. Após 16 h em temperatura ambiente e 2 h ao refluxo os solventes orgânicos foram removidos em vácuo. O resíduo foi tratado com 2 M de ácido clorídrico, e três vezes extraído com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de magnésio, concentradas e secadas em vácuo para produzir 0,36 g de ácido 1-(1-metil-2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carboxílico.

$C_{20}H_{18}O_4$ (322,36), LCMS (ESI⁻): 321,10 (M-H⁺).

5 c) Éster metílico de ácido 2-Metil-2-[[1-(1-metil-2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiónico
10

A uma solução de 100 mg de ácido -(1-metil-2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carboxílico em 1,5 ml de DMF abs. sob atmosfera inerte 45 mg de 1-hidroxibenzotriazol, 83 mg de cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida e 70 µl de N,N-diisopropiletilamina foram adicionados a 0°C. Após 30 minutos a 0°C 36 mg de cloridrato de éster metílico de ácido 2-aminoisobutírico, seguido por 70 µl de N,N-diisopropiletilamina foram adicionados. Após 16 h em temperatura ambiente a mistura reacional foi concentrada, o resíduo foi apreendido em acetato de etila e lavado com 2 M de HCl, solução de carbonato de sódio aquosa (10%) e salmoura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio, e concentrada para produzir 114 mg de éster metílico de ácido 2-Metil-2-[[1-(1-metil-2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiónico.

15 $C_{25}H_{27}NO_5$ (421,50), LCMS (ESI): 422,05 (MH⁺).

20 d) Ácido 2-Metil-2-[[1-(1-metil-2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiónico
25

110 mg de éster metílico de ácido 2-Metil-2-[[1-(1-metil-2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiónico em 1 ml de THF, 0,3 ml de hidróxido de sódio a 2 M e 0,3 ml de metanol foram aquecidos sob refluxo durante 2 h. Os solventes orgânicos foram em seguida removidos em vácuo, e o resíduo foi acidificado com 2 M de ácido clorídrico e extraído com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de magnésio e concentradas. Após purificação pou RP-HPLC

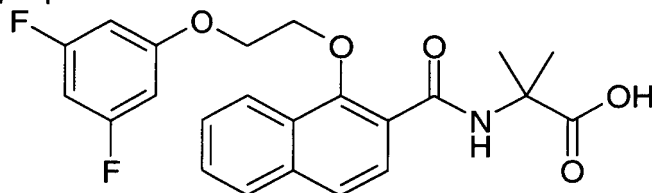
30

10 mg de ácido 2-Metil-2-[[1-(1-metil-2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiónico foram obtidos.

$C_{24}H_{25}NO_5$ (407,47), LCMS (ESI): 408,15 (MH^+).

Exemplo 5: Ácido 2-([1-[2-(3,5-Difluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino)-2-metil-propiónico

5



a) Éster metílico de ácido 1-[2-(terc-Butil-dimetil-silanilóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carboxílico

A 5,2 g de carbonato de céσιο e 1,6 g de 1-hidróxi-2-naftoato de metila em 10 ml de DMF abs. foi adicionado 1,9 g de (2-brometóxi)-terc.butildimetilsilano e a mistura foi reagida durante 4 h a 60-80 °C. A reação foi vertida em gelo e extraída com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de carbonato de hidrogênio de sódio saturada aquosa e salmoura, secadas sobre sulfato de magnésio e concentradas em vácuo para produzir 2,7 g de éster metílico de ácido 1-[2-(terc-Butil-dimetil-silanilóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carboxílico.

$C_{20}H_{28}O_4Si$ (360,53), RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,4 (d, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,5 - 7,3 (m, 3H), 4,1 (m, 2H), 3,9 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 0,8 (s, 9H), 0,0 (s, 6H).

15

b) Ácido 1-[2-(terc-Butil-dimetil-silanilóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carboxílico

20

2,53 g de éster metílico de ácido 1-[2-(terc-Butil-dimetil-silanilóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carboxílico foram dissolvidos em 25 ml de DMF abs. e após adição de 1,35 g de trimetilsilanoato de potássio a reação foi agitada durante 16 h em temperatura ambiente. O sal de potássio precipitado do produto foi isolado por filtração, lavado com éter dietílico, dissolvido em água, acidificado com 2 M de ácido clorídrico, extraído com acetato de etila, secado sobre sulfato de sódio e concentrado em vácuo para produzir 2,00 g de ácido 1-[2-(terc-Butil-dimetil-silanilóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carboxílico.

25

$C_{19}H_{26}O_4Si$ (346,50), RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 13,0 (s, 1H), 8,4 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,55 (t, 1H), 7,45 (t, 1H), 4,1 (m, 2H), 3,9 (m, 2H), 0,8 (s, 9H), 0,0 (s, 6H).

5 c) Éster metílico de ácido 2-({1-[2-(terc-Butil-dimetil-silanilóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico

A uma solução de 1,49 g de ácido 1-[2-(terc-Butil-dimetil-silanilóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carboxílico em 15 ml de DMF abs. sob atmosfera inerte 0,64 g de 1-hidroxibenzotriazol e 0,91 g de cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida foram adicionados. Após adição de 0,73 g de cloridrato de éster metílico de ácido amino-iosbutírico e 1,9 ml de N,N-diisopropiletilamina a reação foi agitada durante 16 h em temperatura ambiente. Em seguida, a mistura reacional foi concentrada, o resíduo foi apreendido em acetato de etila e lavado com 2 M de HCl e solução de carbonato de hidrogênio de sódio saturada aquosa. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, concentrada e recristalizada de n-heptano para produzir 0,90 g de éster metílico de ácido 2-({1-[2-(terc-Butil-dimetil-silanilóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico.

15 $C_{24}H_{35}NO_5Si$ (445,64), RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,3 (m, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,6 (s, 3H), 1,6 (s, 6H), 0,85 (s, 9H), 0,0 (s, 6H).

20 d) Éster metílico de ácido 2-{{1-(2-Hidróxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-metil-propiónico

A 112 mg de éster metílico de ácido 2-({1-[2-(terc-Butil-dimetil-silanilóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico em 1 ml de THF abs. a $-10^\circ C$ 0,25 ml de fluoreto de tetrabutílamônio (1 M em THF) foi adicionado, e a reação foi agitada a $0^\circ C$ durante 3 h. Foi em seguida vertida em água gelada e extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram em seguida lavadas com água, secadas sobre sulfato de sódio, concentradas em vácuo e cristalizadas de n-pentano para produzir 67 mg de éster metílico de ácido 2-{{1-(2-Hidróxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-metil-propiónico.

30 $C_{18}H_{21}NO_5$ (331,37), LCMS (ESI): 332,13 (MH⁺).

e) Éster metílico de ácido 2-({1-[2-(3,5-Difluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico

A uma solução de 67 mg de éster metílico de ácido 2-{{1-(2-Hidróxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-metil-propiónico e 29 mg de
 5 3,5-difluorofenol em 1 ml de THF a 0°C 58 mg de trifenil fosfina e 46 µl de diisopropilazodicarboxilato foram adicionados. Após 16 h em temperatura ambiente a reação foi concentrada em vácuo e após cromatografia sobre sílica (acetato de etila/heptano) 80 mg de éster metílico de ácido 2-{{1-[2-(3,5-Difluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico
 10 foram obtidos.

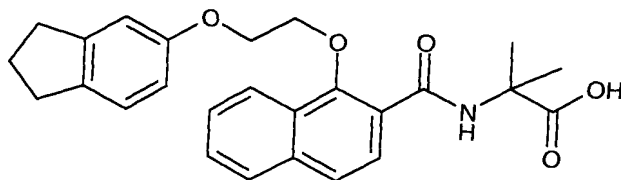
$C_{24}H_{23}F_2NO_5$ (443,45), LCMS (ESI): 444,16 (MH⁺).

f) Ácido 2-({1-[2-(3,5-Difluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico

22 mg de éster metílico de ácido 2-{{1-[2-(3,5-Difluoro-fenóxi)-
 15 etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico foram reagidos com 0,2 ml de hidróxido de sódio a 2 M em 1 ml de metanol a 65 °C durante 1 h. Os solventes orgânicos foram em seguida removidos em vácuo, e o resíduo foi acidificado com 2 M de ácido clorídrico e extraído com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato
 20 de sódio, e concentradas. Após recristalização de n-heptano 3 mg de ácido 2-{{1-[2-(3,5-Difluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico foram obtidos.

$C_{23}H_{21}F_2NO_5$ (429,42), LCMS (ESI): 430,11 (MH⁺).

Exemplo 6: Ácido 2-({1-[2-(Indan-5-ilóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-
 25 2-metil-propiónico

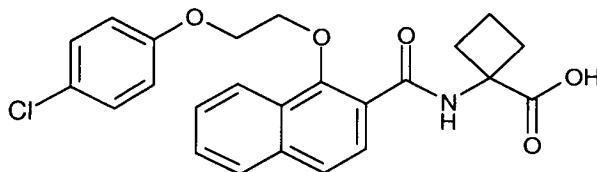


Sob atmosfera inerte a 166 mg de éster metílico de ácido 2-{{1-(2-Hidróxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-metil-propiónico, 74 mg de indan-5-ol e 208 mg de trifenil fosfina ligada a poliestireno (3 mmols/g) em 5 ml de THF a 0°C 98 µl de dietilazodicarboxilato foram adicionados. Após

16 h em temperatura ambiente a reação foi filtrada, o filtrado concentrado em vácuo e após RP-HPLC o éster metílico de ácido 2-({1-[2-(Indan-5-ilóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico obtido foi dissolvido em 3 ml de dioxano e reagido com 3 ml de NaOH a 1N durante 5 h a 50°C. A reação foi em seguida diluída com acetato de etila e tratada com ácido cítrico (5%). A camada orgânica foi separada, secada e concentrada em vácuo. Após purificação pou RP-HPLC 22 mg de ácido 2-{{1-(2-hidróxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-metil-propiónico foram obtidos.

$C_{26}H_{27}NO_5$ (433,51), LCMS (ESI): 434,09 (MH⁺).

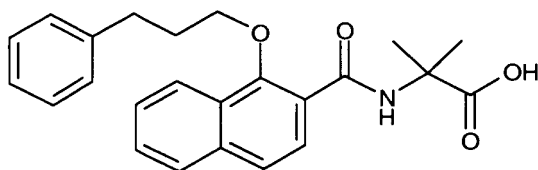
- 10 Exemplo 7: Ácido 1-({1-[2-(4-Cloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-ciclobutanocarboxílico



- A 94 mg de éster etílico de ácido 1-[(1-hidróxi-naftaleno-2-carbonil)-amino]-ciclobutanocarboxílico, 195 mg de carbonato de césio e 5 mg de iodeto de sódio em 3 ml de DMF abs. 78 mg de éter 4-Clorfenil 2-bromoetilico foram adicionados. A mistura reacional foi agitada durante 2 h em temperatura ambiente, em seguida durante 5 h a 80°C. A mistura reacional resfriada foi filtrada, e o filtrado foi diluído com 20 ml de acetato de etila e lavado duas vezes com salmoura. A fase orgânica foi concentrada em vácuo, e o resíduo resultante foi dissolvido em 2 ml de metanol e 1 ml de THF.
- 15 Após adição de 0,75 ml de NaOH (aq) a 2M, a mistura foi agitada durante 1 h a 45 °C e em seguida durante a noite em temperatura ambiente. A solução foi neutralizada com 0,75 ml de ácido clorídrico a 2 M, evaporada, e o resíduo resultante foi purificado pou RP-HPLC para produzir 42 mg de Ácido 1-({1-[2-(4-Cloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-ciclobutanocarboxílico.

$C_{24}H_{22}ClNO_5$ (439,90), LCMS (ESI): 440,14 (MH⁺).

Exemplo 8: Ácido 2-Metil-2-{{1-(3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-propiónico

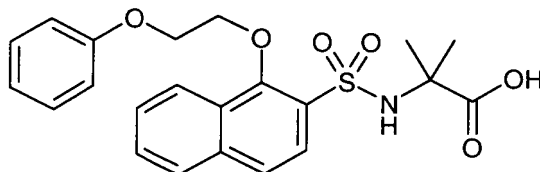


A 1 g de resina de poliestireno Wang (1,7 mmol/g) dilatada em diclorometano uma solução de 1,38 g de ácido 2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-2-metil-propiãoico, 0,65 g de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol e 0,54 g de N,N'-diisopropilcarbodiimida em 6 ml de DMF foram adicionados. Após adição de 20 mg de 4-dimetilaminopiridina a mistura reacional foi agitada durante 4 h em temperatura ambiente. Em seguida a resina foi lavada com diclorometano cinco vezes. Para cobrir grupos hidroxila não reagidos sobre a resina Wang, uma solução de 350 mg de anidrido acético e 270 mg de piridina em 6 ml de DMF foi adicionada e a mistura reacional foi agitada durante 30 min em temperatura ambiente antes da resina ser lavada com DMF seis vezes. A resina foi em seguida suspensa em 5 ml de DMF e 5 ml de piperidina e reagida durante 30 min em temperatura ambiente para remover o grupo de proteção de 9-fluorenilmetoxicarbonila. Em seguida uma solução de 0,96 g de ácido 1-hidróxi-naftaleno-2-carboxílico, 0,78 g de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol, 0,64 g de N,N'-diisopropilcarbodiimida em 6 ml de DMF e 3 ml de diclorometano foi adicionada à resina, e a reação foi agitada durante 5 h em temperatura ambiente. Em seguida a resina foi lavada cinco vezes cada com DMF, diclorometano e THF. Uma solução de 2,31 g de 3-fenil-propan-1-ol e 4,46 g de fosfina de trifenila em 34 ml de THF seco foi adicionada à resina. A suspensão foi resfriada para 4°C. Uma solução de 2,15 g de diisopropilazodicarboxilato em 2 ml de THF seco foi em seguida adicionada e a mistura reacional resfriada para -20 °C durante 15 min. Após agitação da mistura 5 h em temperatura ambiente, a resina foi lavada cinco vezes cada com THF e diclorometano. A resina suspensa em diclorometano foi em seguida sonicada, lavada três vezes cada com DMF e diclorometano e secada. Foi em seguida suspensa em 3 ml de ácido trifluoroacético e 3 ml de diclorometano e agitada durante 2 h em temperatura ambiente. A resina foi em seguida filtrada, o filtrado foi concentrado em vácuo e purificado por RP-HPLC para obter 30 mg de ácido 2-

Metil-2-[[1-(3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiónico.

$C_{24}H_{25}NO_4$ (391,47), LCMS (ESI): 392,14 (MH^+).

Exemplo 9: Ácido 2-Metil-2-[1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-sulfonilamino]-propiónico



5 a) Éster metílico de ácido 2-(1-Hidróxi-naftaleno-2-sulfonilamino)-2-metil-propiónico

A uma suspensão de 2,62 g de 1-naftol-2-sulfonato de potássio em 10 ml de clorofórmio seco foram adicionados 2,60 g de pentacloreto fosforoso em diversas porções. Com exclusão de umidade a reação foi refluxada durante 1,5 h. Em seguida a mistura foi filtrada, o filtrado foi concentrado e o resíduo cristalizado de benzeno para obter 0,48 g de cloreto de 1-Hidróxi-naftaleno-2-sulfonila, que foi utilizado sem outra purificação. Uma suspensão de 77 mg de cloridrato de éster metílico de ácido 2-amino-2-metil-propiónico em 3 ml de THF seco foi tratada com 90 μ l de N,N-diisopropilamina. Após 5 min uma solução de 120 mg de cloreto de 1-Hidróxi-naftaleno-2-sulfonila em 0,5 ml de benzeno e 0,5 ml de THF seco foi adicionada e a reação foi agitada sob atmosfera inerte durante a noite. Em seguida o solventes foram removidos em vácuo e o resíduo foi tratado com água e acetato de etila. A fase orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio e concentrada. Após cromatografia sobre sílica (diclorometano/metanol) 44 mg de éster metílico de ácido 2-(1-Hidróxi-naftaleno-2-sulfonilamino)-2-metil-propiónico foram obtidos.

15 20 $C_{15}H_{17}NO_5S$ (323,37), LCMS (ESI): 324,25 (MH^+).

b) Ácido 2-Metil-2-[1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-sulfonilamino]-propiónico

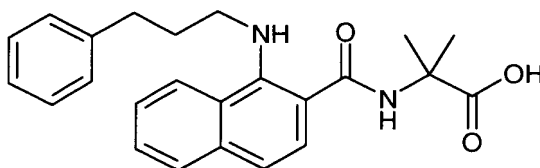
25 A uma suspensão de 44 mg de éster metílico de ácido 2-(1-Hidróxi-naftaleno-2-sulfonilamino)-2-metil-propiónico e 40 mg de carbonato de céσιο em 1 ml de DMF, 25 mg de (2-bromo-etóxi)-benzeno foram adicionados. Após 3 h a 80°C o solvente foi removido, e o resíduo foi apreendido em acetato de etila e água e o pH da fase aquosa foi ajustado para 7. A fase

orgânica foi separada e concentrada para produzir 25 mg de uma mistura de um produto mono- e dialquilado. Esta foi dissolvida em 1 ml de metanol, e 0,2 ml de NaOH a 2 M e 0,2 ml de THF foram adicionados. Após 16 h em temperatura ambiente os solventes orgânicos foram removidos em vácuo, o

5 resíduo foi acidificado com 2 M de HCl e extraído com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram concentradas, e o produto cru foi purificado pou RP-HPLC para produzir 11 mg de ácido 2-Metil-2-[1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-sulfonilamino]-propiónico.

$C_{22}H_{23}NO_6S$ (429,50), LCMS (ESI): 430,08 (MH⁺).

- 10 Exemplo 10: Ácido 2-Metil-2-[[1-(3-fenil-propilamino)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiónico



- a) Éster metílico de ácido 1-Bromo-naftaleno-2-carboxílico

A 2,00 g de ácido 1-bromo-naftaleno-2-carboxílico em 20 ml de metanol seco, 5 ml de ácido sulfúrico foram adicionados. Após 5 h em refluxo, a reação foi vertida em água gelada, e o produto precipitado foi coletado

15 por filtração e lavado até ficar neutro. Após recristalização de heptano, 1,90 g de éster metílico de ácido 1-Bromo-naftaleno-2-carboxílico foi obtido. $C_{12}H_9BrO_2$ (265,11), RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,45 (d, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,7 - 7,55 (m, 3H), 4,0 (s, 3H).

- 20 b) éster metílico de ácido 1-(3-Fenil-propilamino)-naftaleno-2-carboxílico

3 mg de iodeto de cobre(I), 127 mg de fosfato de potássio e 80 mg de éster metílico de ácido 1-Bromo-naftaleno-2-carboxílico foram colocados em um frascote de reação, que foi evaporado e outra vez carregado com argônio três vezes. Uma solução de 61 mg de 3-fenilpropilamina e

25 12 mg de N,N-dietilsalicilamida em 0,5 ml de DMF seco foi em seguida adicionada por meio de septo. Sob condições inertes, a mistura reacional foi aquecida a 100°C durante 20 h. Foi em seguida diluída com acetato de etila e água, o pH foi ajustado para neutro, as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila duas vezes. As camadas or-

gânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de magnésio e evaporadas. Após purificação por cromatografia sobre sílica (acetato de etila/heptano) 48 mg de éster metílico de ácido 1-(3-Fenil-propilamino)-naftaleno-2-carboxílico foram obtidos.

5 $C_{21}H_{21}NO_2$ (319,41), LCMS (ESI): 320,23 (MH⁺).

c) Ácido 1-(3-Fenil-propilamino)-naftaleno-2-carboxílico

48 mg de éster metílico de ácido 1-(3-Fenil-propilamino)-naftaleno-2-carboxílico foram reagidos com 0,14 ml de hidróxido de sódio a 2 M em 1 ml de metanol e 1 ml de THF a 65 °C durante 2 h. Os solventes orgânicos foram em seguida removidos em vácuo, e o resíduo foi apreendido em água e acetato de etila. O pH foi trazido para 3-4 com 2 M de ácido clorídrico. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, e concentradas. Após purificação por cromatografia sobre sílica (acetato de etila/heptano) 18 mg de ácido 1-(3-Fenil-propilamino)-naftaleno-2-carboxílico foram obtidos.

15 $C_{20}H_{19}NO_2$ (305,38), LCMS (ESI): 306,25 (MH⁺).

d) Éster metílico de ácido 2-Metil-2-[[1-(3-fenil-propilamino)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiônico

20 Sob atmosfera de argônio, 16 mg de ácido 1-(3-Fenil-propilamino)-naftaleno-2-carboxílico, 10 mg de 1-hidroxibenzotriazol, 12 mg de cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida e 18 µl de N,N-diisopropiletilamina em 1 ml de DMF seco foram agitados a 0°C. Após 30 minutos a 0°C 8 mg de cloridrato de éster metílico de ácido 2-aminoisobutírico, seguidos por 18 µl de N,N-diisopropiletilamina foram adicionados. Após 16 h em temperatura ambiente a mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi purificado por RP-HPLC para produzir 7 mg de éster metílico de ácido 2-Metil-2-[[1-(3-fenil-propilamino)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiônico.

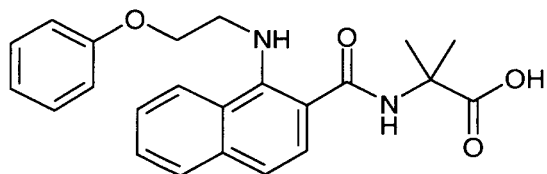
30 $C_{25}H_{28}N_2O_3$ (404,51), LCMS (ESI): 405,20 (MH⁺).

e) Ácido 2-Metil-2-[[1-(3-fenil-propilamino)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiônico

6 mg de éster metílico de ácido 2-Metil-2-[[1-(3-fenil-propilamino)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiónico em 0,2 ml de THF, 40 µl de hidróxido de sódio a 2 M e 0,2 ml de metanol foram reagidos em temperatura ambiente durante 3 h. À mistura 0,5 ml de água foram adicionados e o pH foi ajustado para 3-4 com ácido clorídrico a 2 M. Os voláteis foram em seguida removidos por secagem por congelamento, o resíduo resultante foi suspenso em metanol e filtrado. Concentração do filtrado produziu 3 mg de ácido 2-Metil-2-[[1-(3-fenil-propilamino)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiónico.

10 $C_{24}H_{26}N_2O_3$ (390,49), LCMS (ESI): 391,20 (MH⁺).

Exemplo 11: Ácido 2-Metil-2-[[1-(2-fenóxi-etilamino)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiónico



a) Éster metílico de ácido 2-[[1-(1-Bromo-naftaleno-2-carbonil)-amino]-2-metil-propiónico

15 1,0 g de ácido 1-bromo-naftaleno-2-carboxílico e 0,61 g de cloridrato de éster metílico de 2,2-dimetilglicina foram suspensos em 30 ml de diclorometano e 10 ml de DMF. 1,31 ml de N-metilmorfolina, 0,70 g de 1-hidroxibenzotriazol e, finalmente, 0,99 g de cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida foram adicionados e a reação agitada em temperatura ambiente durante 14 h. A mistura reacional foi cromatografada sobre sílica (acetato de etila/heptano) sem preparação aquosa para fornecer 1,3 g de éster metílico de ácido 2-[[1-(1-Bromo-naftaleno-2-carbonil)-amino]-2-metil-propiónico.

$C_{16}H_{16}BrNO_3$ (350,21), LCMS (ESI): 350,07, 352,07 (MH⁺, bromo-padrão).

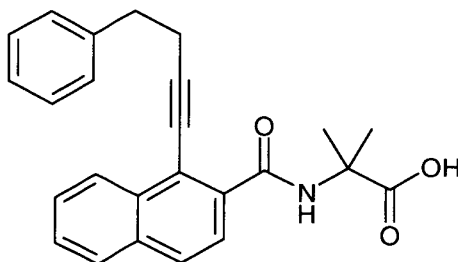
25 b) Ácido 2-Metil-2-[[1-(2-fenóxi-etilamino)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiónico

3 mg de iodeto de cobre(I), 127 mg de fosfato de potássio e 105 mg de éster metílico de ácido 2-[[1-(1-Bromo-naftaleno-2-carbonil)-amino]-2-metil-propiónico foram colocados em um frascote de reação, que foi eva-

porado e outra vez carregado com argônio três vezes. Uma solução de 62 mg de 2-fenoxietilamina e 12 mg de N,N-dietilsalicilamida em 0,5 ml de DMF seco foi em seguida adicionada por meio de septo. Sob condições inertes, a mistura reacional foi aquecida a 100°C durante 20 h. Foi em seguida diluída com acetato de etila e água, o pH foi ajustado para neutro, as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de magnésio e evaporadas. Após purificação por RP-HPLC, 12 mg de ácido 2-Metil-2-[[1-(2-fenóxi-etilamino)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiónico foram obtidos.

$C_{23}H_{24}N_2O_4$ (392,46), LCMS (ESI): 393,16 (MH⁺).

Exemplo 12: Ácido 2-Metil-2-[[1-(4-fenil-but-1-inil)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiónico



a) Éster metílico de ácido 2-Metil-2-[[1-(4-fenil-but-1-inil)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiónico

40 mg de éster metílico de ácido 2-[[1-(1-Bromo-naftaleno-2-carbonil)-amino]-2-metil-propiónico e 0,8 mg de cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) foram colocados em um frascote de reação, que foi evaporado e outra vez carregado com argônio três vezes. Por meio de septo 18 mg de 4-fenil-1-butina, 180 µl de dietilamina e 0,2 ml de DMF abs. foram adicionados. Em um reator de microondas, a reação foi aquecida a 130 °C durante 5 min. Em seguida, água e acetato de etila foram adicionados, as camadas foram separadas, e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de magnésio e concentradas. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia sobre sílica (acetato de etila/heptano) para produzir 25 mg de éster metílico de ácido 2-Metil-2-[[1-(4-fenil-but-1-inil)-naftaleno-2-

carbonil]-amino}-propiónico.

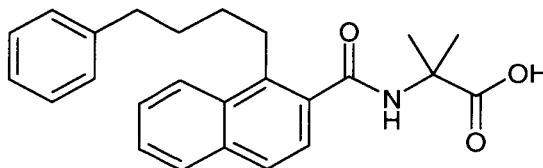
$C_{26}H_{25}NO_3$ (399,49), LCMS (ESI): 400,19 (MH^+).

b) Ácido 2-Metil-2-[[1-(4-fenil-but-1-inil)-naftaleno-2-carbonil]-amino}-propiónico

5 20 mg de éster metílico de ácido 2-Metil-2-[[1-(4-fenil-but-1-inil)-naftaleno-2-carbonil]-amino}-propiónico foram reagidos com 60 μ l de hidróxi-do de sódio a 2 M em 0,5 ml de metanol e 0,5 ml de THF durante 48 h em temperatura ambiente e durante 4 h a 60 °C. Os solventes orgânicos foram em seguida removidos em vácuo, e o resíduo foi tratado com água, acidifi-
10 cado com 2 M de ácido clorídrico e extraído com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, e concentradas. Após cromatografia sobre sílica (acetato de etila/heptano) 11 mg de ácido 2-Metil-2-[[1-(4-fenil-but-1-inil)-naftaleno-2-carbonil]-amino}-propiónico foram obtidos.

15 $C_{25}H_{23}NO_3$ (385,47), LCMS (ESI): 386,16 (MH^+).

Exemplo 13: Ácido 2-Metil-2-[[1-(4-fenil-butil)-naftaleno-2-carbonil]-amino}-propiónico



a) Éster metílico de ácido 2-Metil-2-[[1-(4-fenil-butil)-naftaleno-2-carbonil]-amino}-propiónico

20 50 mg de éster metílico de ácido 2-Metil-2-[[1-(4-fenil-but-1-inil)-naftaleno-2-carbonil]-amino}-propiónico foram dissolvidos em 5 ml de meta-nol, e após adição de 10 mg de Pd/C (10%) hidrogenado durante 6 h. A rea-ção foi em seguida filtrada e o filtrado foi concentrado para produzir 48 mg
25 de éster metílico de ácido 2-Metil-2-[[1-(4-fenil-butil)-naftaleno-2-carbonil]-amino}-propiónico.

$C_{26}H_{29}NO_3$ (403,53), LCMS (ESI): 404,18 (MH^+).

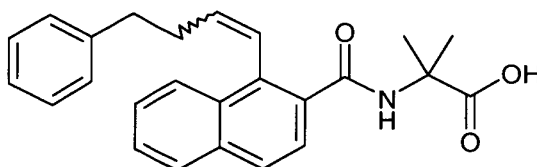
b) Ácido 2-Metil-2-[[1-(4-fenil-butil)-naftaleno-2-carbonil]-amino}-propiónico

40 mg de éster metílico de ácido 2-Metil-2-[[1-(4-fenil-butil)-naftaleno-2-carbonil]-amino}-propiónico foram reagidos com 150 μ l de hidró-

xido de sódio a 2 M em 1 ml de metanol e 1 ml de THF durante 1 h a 60 °C. A mistura reacional foi em seguida acidificada com 2 M de ácido clorídrico e o produto precipitado foi coletado por filtração e secado em vácuo para produzir 26 mg de ácido 2-Metil-2-[[1-(4-fenil-butil)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiónico.

$C_{25}H_{27}NO_3$ (389,50), LCMS (ESI): 390,18 (MH⁺).

Exemplo 14: Ácido 2-Metil-2-[[1-(4-fenil-but-1-enil)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiónico



a) Éster metílico de ácido 1-(4-Fenil-but-1-enil)-naftaleno-2-carboxílico

530 mg de éster metílico de ácido 1-Bromo-naftaleno-2-carboxílico e 9 mg de tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) foram colocados em um frasconete de reação, que foi evacuado e outra vez carregado com argônio três vezes. Por meio de septo 125 µl de tri-terc.butilfosfina (10% em hexano), 291 mg de 4-fenil-1-buteno, 470 µl de N,N-dicicloexilmetilamina e 1,8 ml de dioxano foram adicionados. Após 2 h a 80°C, a mistura reacional foi resfriada e filtrada sobre sílica com éter dietílico. Após concentração da fase orgânica, o resíduo resultante foi purificado por cromatografia sobre sílica (acetato de etila/heptano) para produzir 175 mg de uma mistura dos isômeros (E) e (Z) de éster metílico de ácido 1-(4-Fenil-but-1-enil)-naftaleno-2-carboxílico.

$C_{22}H_{20}O_2$ (316,40), LCMS (ESI): 317,23 (MH⁺).

b) Ácido 1-(4-Fenil-but-1-enil)-naftaleno-2-carboxílico

175 mg de éster metílico de ácido 1-(4-Fenil-but-1-enil)-naftaleno-2-carboxílico foram reagidos com 1 ml de hidróxido de sódio aquoso a 2 M em 1,5 ml de metanol e 4 ml de THF durante 1 h a 60 °C. Os solventes orgânicos foram removidos em vácuo, a mistura foi acidificada com 2 M de ácido clorídrico e extraída com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de magnésio e concentradas para produzir 165 mg de uma mistura dos

isômeros (E) e (Z) de ácido 1-(4-Fenil-but-1-enil)-naftaleno-2-carboxílico.
 $C_{21}H_{18}O_2$ (302,38), LCMS (ESI): 303,15 (MH⁺).

c) Éster metílico de ácido 2-Metil-2-[[1-(4-fenil-but-1-enil)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiônico

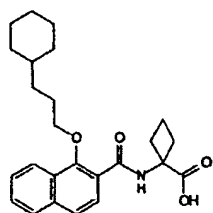
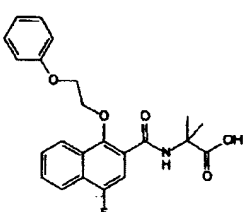
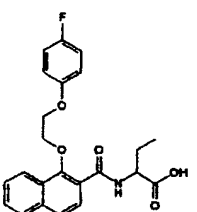
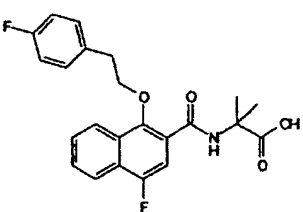
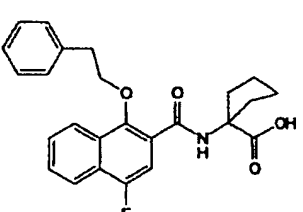
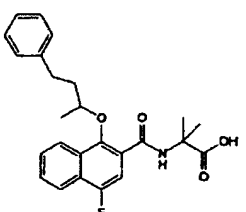
5 A 0°C a uma solução de 165 mg de uma mistura dos isômeros (E) e (Z) de ácido 1-(4-Fenil-but-1-enil)-naftaleno-2-carboxílico em 2 ml de DMF abs. sob atmosfera inerte 95 mg de 1-hidroxibenzotriazol, 110 µl de N,N'-diisopropilcarbodiimida e 98 µl de N,N-diisopropiletilamina foram adicionados. Após 15 min a 0°C 86 mg de cloridrato de éster metílico de ácido a-
10 mino-isobutírico e 98 µl de N,N-diisopropiletilamina foram adicionados e a reação foi agitada durante 0,5 h a 0°C e durante 4 h em temperatura ambiente. Em seguida, a mistura reacional foi concentrada, o resíduo foi apreendido em acetato de etila e lavado com 2 M de HCl, solução de carbonato de hidrogênio de sódio saturada aquosa e salmoura. A camada orgânica foi se-
15 cada sobre sulfato de sódio, concentrada e purificada por cromatografia sobre sílica (acetato de etila/heptano) para produzir 85 mg de uma mistura dos isômeros (E) e (Z) de éster metílico de ácido 2-Metil-2-[[1-(4-fenil-but-1-enil)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiônico.
 $C_{26}H_{27}NO_3$ (401,51), LCMS (ESI): 402,23 (MH⁺).

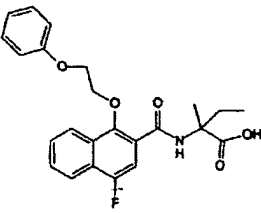
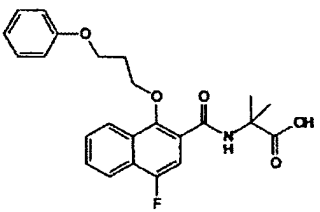
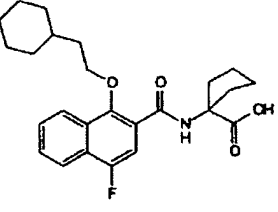
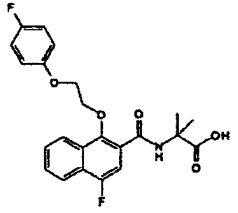
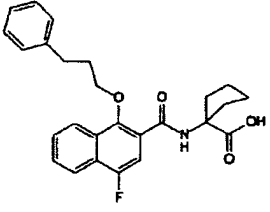
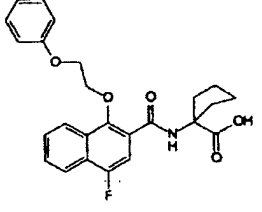
20 d) Ácido 2-Metil-2-[[1-(4-fenil-but-1-enil)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiônico

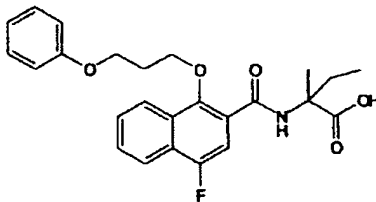
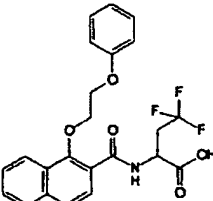
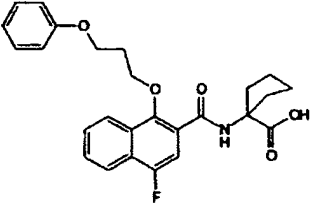
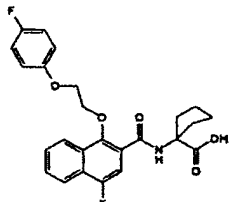
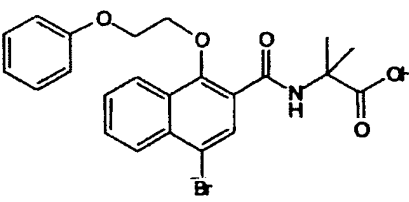
 80 mg de uma mistura dos isômeros (E) e (Z) de éster metílico de ácido 2-Metil-2-[[1-(4-fenil-but-1-enil)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiônico foram reagidos com 0,5 ml de hidróxido de sódio a 2 M em 1 ml
25 de metanol e 2 ml de THF durante 15 min a 60 °C. Os solventes orgânicos foram removidos em vácuo, a mistura foi acidificada com 2 M de ácido clorídrico e extraída com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de magnésio e concentradas para produzir 75 mg de uma mistura dos isômeros (E) e
30 (Z) de ácido 2-Metil-2-[[1-(4-fenil-but-1-enil)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiônico.
 $C_{25}H_{25}NO_3$ (387,48), LCMS (ESI): 388,19 (MH⁺).

Os seguintes exemplos foram preparados em analogia ao exemplo 1 por meio de uma sequência de um acoplamento de um ácido (orto-)hidróxi-areno-carboxílico adequado com um éster de aminoácido correspondente utilizando reagentes de acoplamento como por exemplo, 5 EDC/HOBT, DIC/HOBT, HATU, TBTU/DMAP, seguidos por uma reação de alquilação para ligar um agente de alquilação adequadamente substituído ao grupo hidróxi aromático e finalmente uma hidrólise básica do éster de aminoácido para o aminoácido livre:

No.	Estrutura	Nome	ESI+ ou ESI-
15		Ácido 2-[[1-(2-cicloexil-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-2-metil-propiónico	384,25
16		Ácido 2-Metil-2-[[1-((E)-3-fenil-alilóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiónico	390,16
17		Ácido 2-[(4-fluoro-1-fenilóxi-naftaleno-2-carbonil)-amino]-2-metil-propiónico	396,16
18		Ácido 2-[[4-fluoro-1-(3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-2-metil-propiónico	410,13

19		Ácido 1-[[1-(3-cicloexil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-ciclobutanocarboxílico	410,32
20		Ácido 2-[[4-fluoro-1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-2-metil-propiónico	412,12
21		Ácido 2-([1-[2-(4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino)-butírico	412,16
22		Ácido 2-([4-fluoro-1-[2-(4-fluoro-fenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino)-2-metil-propiónico	414,1
23		Ácido 1-[(4-fluoro-1-fenilóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-ciclopentanocarboxílico	422,18
24		Ácido 2-[[4-fluoro-1-(1-metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-2-metil-propiónico	424,2

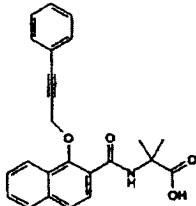
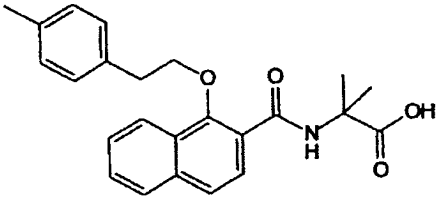
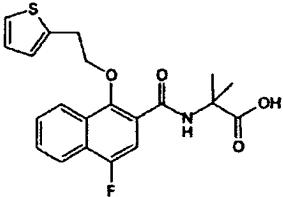
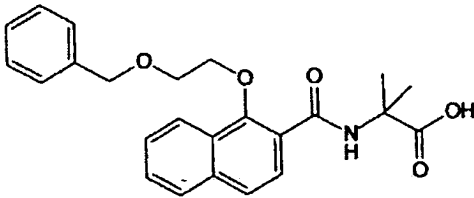
25		Ácido 2-[[4-fluoro-1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-2-metil-butírico	426,18
26		Ácido 2-[[4-fluoro-1-(3-fenóxi-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-2-metil-propiónico	426,18
27		Ácido 1-[[1-(2-cicloexil-etóxi)-4-fluoro-naftaleno-2-carbonil]-amino]-ciclopentanocarboxílico	428,25
28		Ácido 2-[[4-fluoro-1-[2-(4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino]-2-metil-propiónico	430,1
29		Ácido 1-[[4-fluoro-1-(3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-ciclopentanocarboxílico	436,14
30		Ácido 1-[[4-fluoro-1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-ciclopentanocarboxílico	438,2

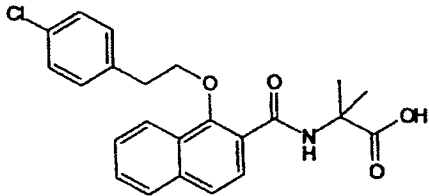
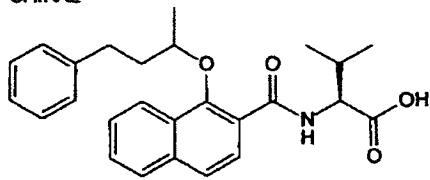
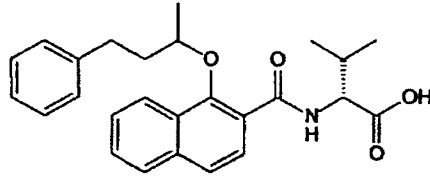
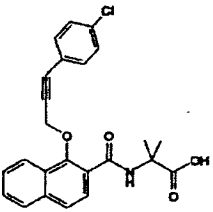
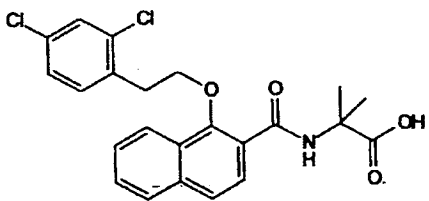
31		Ácido 2-[[4-fluoro-1-(3-fenóxi-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-2-metil-butírico	440,1
32		Ácido 4,4,4-trifluoro-2-[[1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-butírico	448,13
33		Ácido 1-[[4-fluoro-1-(3-fenóxi-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-ciclopentanocarboxílico	450,19
34		Ácido 1-((4-fluoro-1-[2-(4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil)-amino)-ciclopentanocarboxílico	454,19
35		Ácido 2-[[4-bromo-1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-2-metil-propiónico	472,10 474,05 (br-padrão)

Os seguintes exemplos foram preparados em analogia ao exemplo 2 por meio de uma sequência de um acoplamento de um ácido (orto)hidróxi-areno-carboxílico adequado com um éster de aminoácido correspondente utilizando reagentes de acoplamento como por exemplo,

EDC/HOBT, DIC/HOBT, HATU, TBTU/DMAP, seguidos por uma reação Mitsunobu de um álcool adequadamente substituído com o grupo hidróxi aromático e finalmente uma hidrólise básica do éster de aminoácido para o aminoácido livre:

5

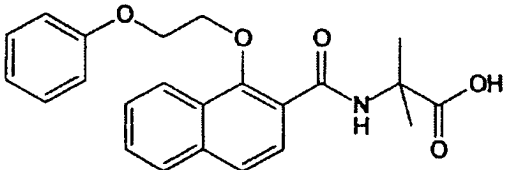
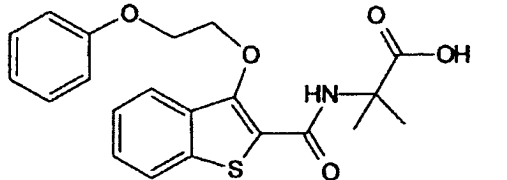
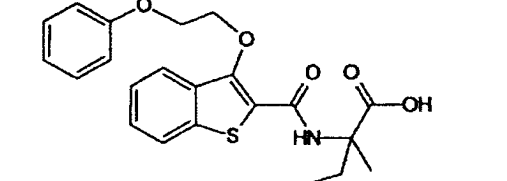
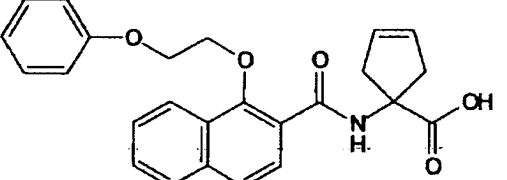
No.	Estrutura	Nome	ESI+ ou ESI-
36		Ácido 2-metil-2-[[1-(3-fenilprop-2-inilóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiónico	388,05
37		Ácido 2-metil-2-[[1-(2-p-tolil-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiónico	392,13
38		Ácido 2-[[4-fluoro-1-(2-tiofen-2-il-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino}-2-metil-propiónico	402,23
39		Ácido 2-[[1-(2-Benzilóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino}-2-metil-propiónico	408,12

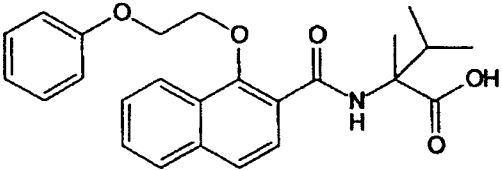
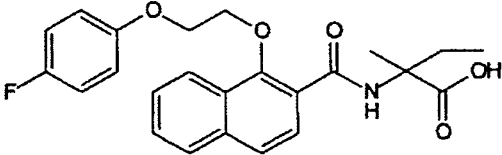
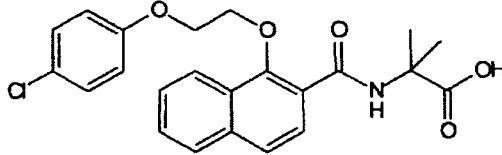
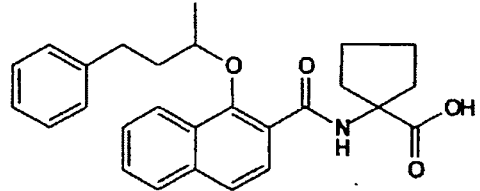
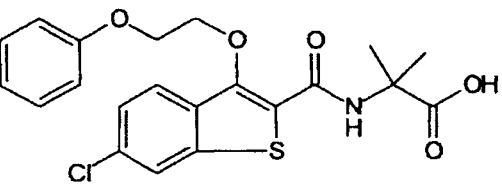
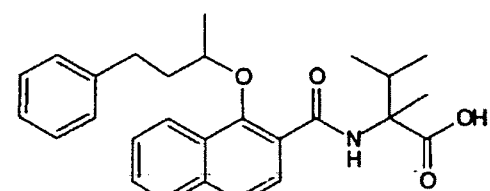
40		Ácido 2-((1-[2-(4-cloro-fenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico	412,07
41	<p>CHIRAL</p> 	Ácido (S)-3-metil-2-{{1-(1-metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-butírico	420,29
42	<p>CHIRAL</p> 	Ácido (R)-3-metil-2-{{1-(1-metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-butírico	420,30
43		Ácido 2-((1-[3-(4-cloro-fenil)-prop-2-inilóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico	422,02
44		Ácido 2-((1-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico	445,98 447,99 (di-Cl-padrão)

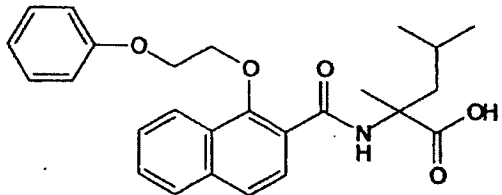
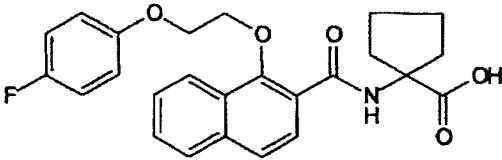
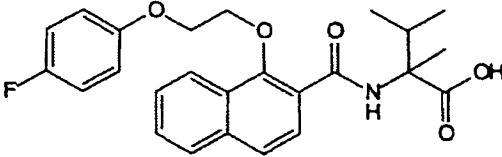
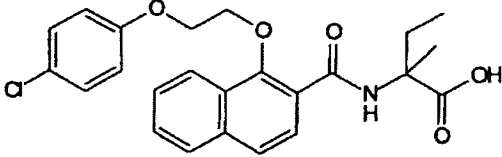
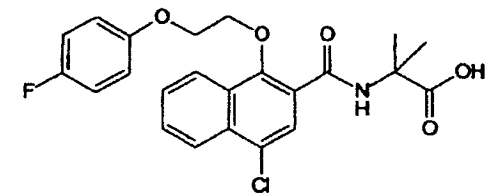
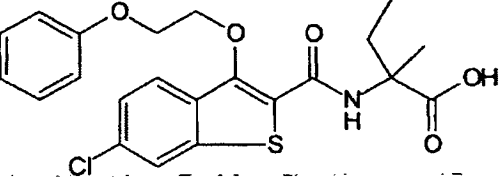
Os seguintes exemplos foram preparados em analogia ao exemplo 3 por meio de uma sequência de uma alquilação de um éster (orto)hidróxi-areno-carboxílico adequado com um agente de alquilação correspondente, seguida por uma hidrólise básica deste éster, e um acoplamento

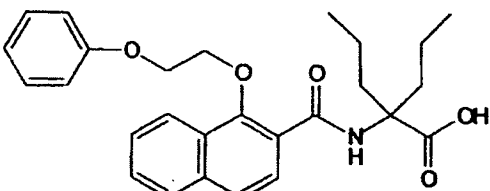
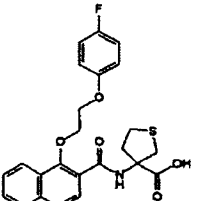
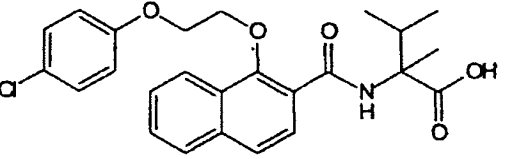
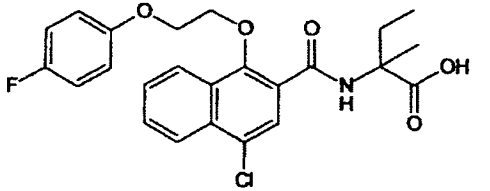
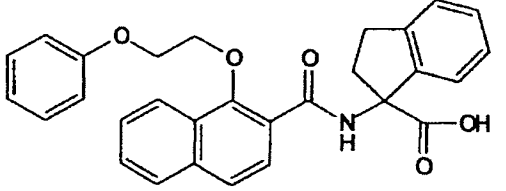
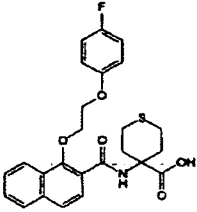
do ácido resultante com um éster de aminoácido correspondente utilizando reagentes de acoplamento como por exemplo, EDC/HOBT, DIC/HOBT, HATU, TBTU/DMAP, e finalmente uma hidrólise básica do éster de aminoácido para o aminoácido livre:

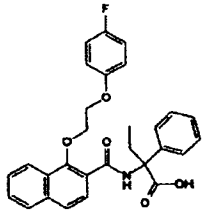
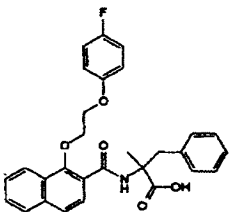
5

No.	Estrutura	Nome	ESI+ ou ESI-
45		Ácido 2-metil-2-[[1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiónico	394,21
46		Ácido 2-metil-2-[[3-(2-fenóxi-etóxi)-benzo[b]tiofeno-2-carbonil]-amino]-propiónico	400,26
47		Ácido 2-metil-2-[[3-(2-fenóxi-etóxi)-benzo[b]tiofeno-2-carbonil]-amino]-butírico	414,2
48		Ácido 1-[[1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-ciclopent-3-enocarboxílico	418,15

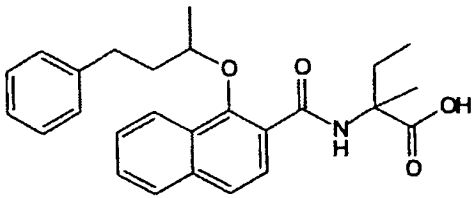
49		<p>Ácido 2,3-dimetil-2- {[1-(2-fenóxi-etóxi)- naftaleno-2- carbonil]-amino}- butírico</p>	422,1
50		<p>Ácido 2-({1-[2-(4- fluoro-fenóxi)-etóxi]- naftaleno-2- carbonil}-amino)-2- metil-butírico</p>	426,45
51		<p>Ácido 2-({1-[2-(4- cloro-fenóxi)-etóxi]- naftaleno-2- carbonil}-amino)-2- metil-propiónico</p>	428,09
52		<p>Ácido 1-{{1-(1-metil- 3-fenil-propóxi)- naftaleno-2- carbonil}-amino}- ciclopentanocarboxí- lico</p>	432,2
53		<p>Ácido 2-{{6-cloro-3- (2-fenóxi-etóxi)- benzo[b]tiofeno-2- carbonil}-amino}-2- metil-propiónico</p>	434,03
54		<p>Ácido 2,3-dimetil-2- {[1-(1-metil-3-fenil- propóxi)-naftaleno-2- carbonil]-amino}- butírico</p>	434,21

55		<p>Ácido 2,4-dimetil-2- {[1-(2-fenóxi-etóxi)- naftaleno-2- carbonil]-amino}- pentanóico</p>	436,5
56		<p>Ácido 1-({1-[2-(4- fluoro-fenóxi)-etóxi]- naftaleno-2- carbonil}-amino)- ciclopentanocarboxí- lico</p>	438,11
57		<p>Ácido 2-({1-[2-(4- fluoro-fenóxi)-etóxi]- naftaleno-2- carbonil}-amino)-2,3- dimetil-butírico</p>	440,17
58		<p>Ácido 2-({1-[2-(4- cloro-fenóxi)-etóxi]- naftaleno-2- carbonil}-amino)-2- metil-butírico</p>	442,14
59		<p>Ácido 2-({4-cloro-1- [2-(4-fluoro-fenóxi)- etóxi]-naftaleno-2- carbonil}-amino)-2- metil-propiónico</p>	446,18
60		<p>Ácido 2-{{6-cloro-3- (2-fenóxi-etóxi)- benzo[b]tiofeno-2- carbonil}-amino}-2- metil-butírico</p>	448,03

61		<p>Ácido 2-([1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino)-2-propil-pentanóico</p>	450,24
62		<p>Ácido 3-([1-[2-(4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino)-tetraidro-tiofeno-3-carboxílico</p>	456,08
63		<p>Ácido 2-([1-[2-(4-cloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino)-2,3-dimetil-butírico</p>	456,13
64		<p>Ácido 2-([4-cloro-1-[2-(4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino)-2-metil-butírico</p>	460,26
65		<p>Ácido 1-([1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino)-indan-1-carboxílico</p>	468,18
66		<p>Ácido 4-([1-[2-(4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino)-tetraidro-tiopiran-4-carboxílico</p>	470,14

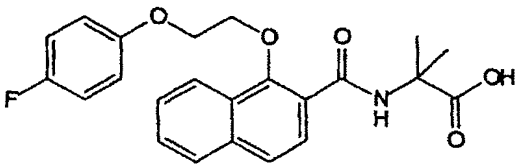
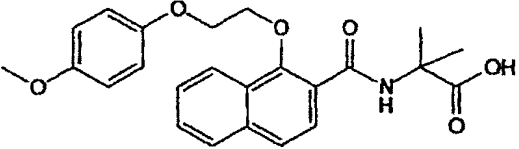
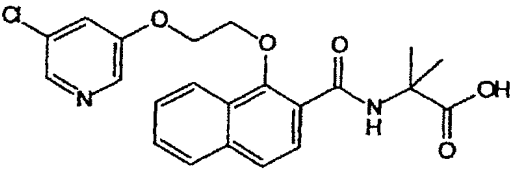
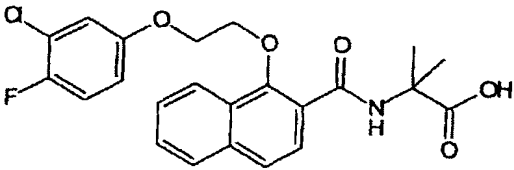
67		Ácido 2-((1-[2-(4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil)-amino)-2-fenil-butírico	488,24
68		Ácido 2-((1-[2-(4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil)-amino)-2-metil-3-fenil-propiónico	488,44

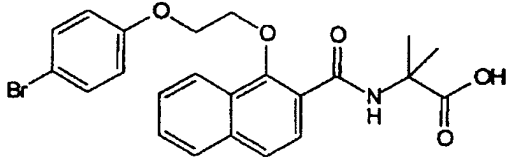
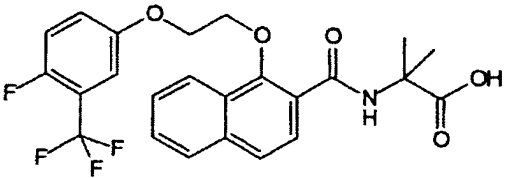
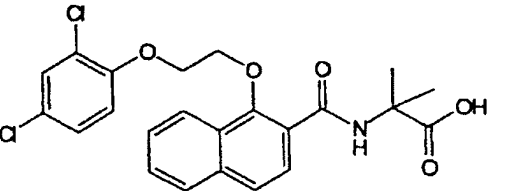
O seguinte exemplo foi preparado em analogia ao exemplo 4 por meio de uma sequência de uma Mitsunobu de um éster (orto-)hidróxi-areno-carboxílico adequado com um álcool correspondente, seguida por uma hidrólise básica deste éster, e um acoplamento do ácido resultante com um éster de aminoácido correspondente utilizando reagentes de acoplamento como por exemplo, EDC/HOBT, DIC/HOBT, HATU, TBTU/DMAP, e finalmente uma hidrólise básica do éster de aminoácido para o aminoácido livre:

No.	Estrutura	Nome	ESI+ ou ESI-
69		Ácido 2-metil-2-[[1-(1-metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-butírico	420,22

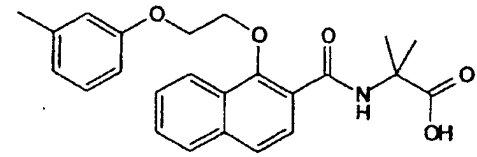
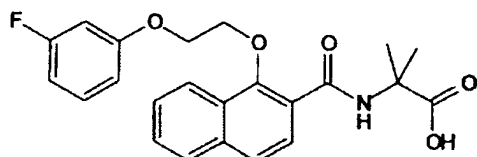
O seguinte exemplo foi preparado em analogia ao exemplo 5 por meio de uma sequência de uma alquilação de um éster (orto-)hidróxi-areno-carboxílico adequado com um (2-bromoetóxi)-ter.butildimetilsilano, seguida por uma hidrólise básica deste éster, preferivelmente com trimetilsilanoato

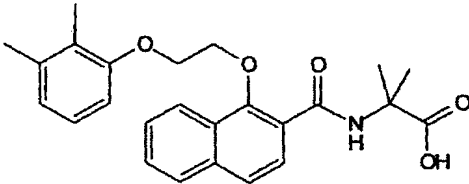
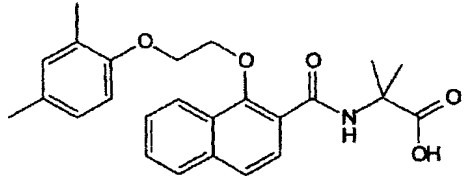
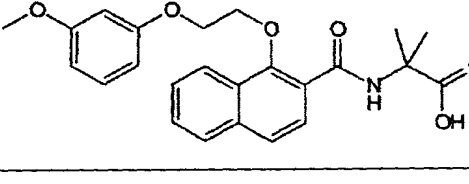
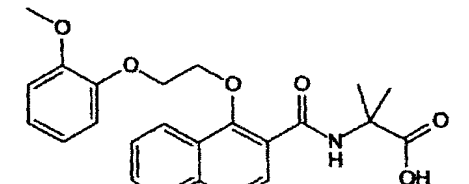
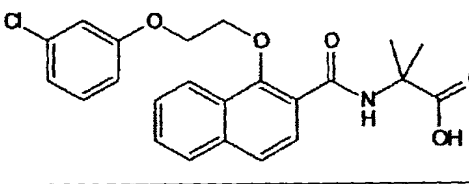
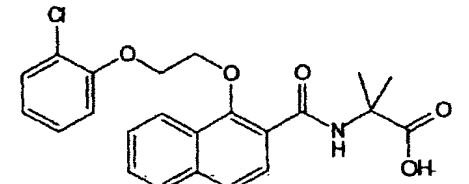
de potássio, um acoplamento do ácido resultante com um éster de aminoácido correspondente utilizando reagentes de acoplamento como por exemplo, EDC/HOBT, DIC/HOBT, HATU, TBTU/DMAP, uma remoção do grupo de proteção de terc.butildimetilsilila por tratamento com fluoreto, por exemplo, com solução de tetrabutilamôniofluoreto em THF, uma reação Mitsunobu do grupo hidróxi desprotegido e um grupo hidróxi (hetero)aromático adequadamente substituído, e finalmente uma hidrólise básica do éster de aminoácido para o aminoácido livre:

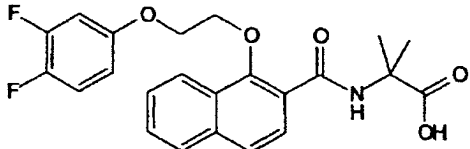
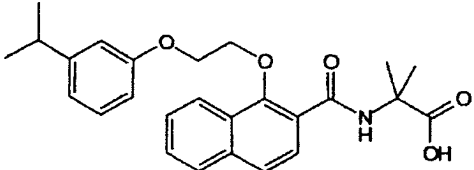
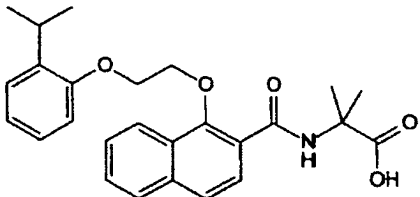
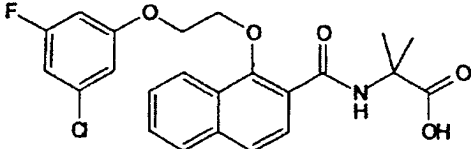
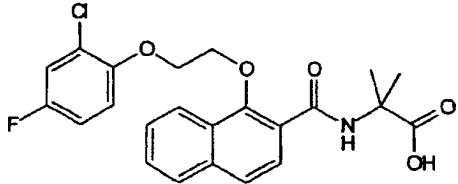
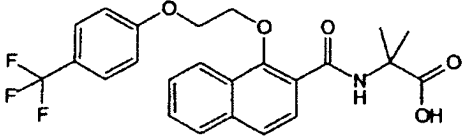
No.	Estrutura	Nome	ESI+ ou ESI-
70		Ácido 2-((1-[2-(4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil)-amino)-2-metil-propiónico	412,14
71		Ácido 2-((1-[2-(4-metóxi-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil)-amino)-2-metil-propiónico	424,14
72		Ácido 2-((1-[2-(5-cloro-piridin-3-ilóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil)-amino)-2-metil-propiónico	429,16
73		Ácido 2-((1-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil)-amino)-2-metil-propiónico	446,21

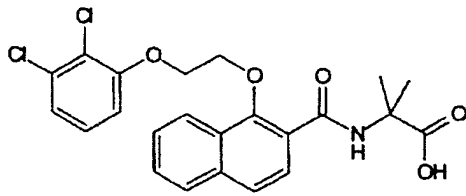
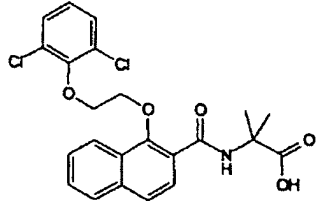
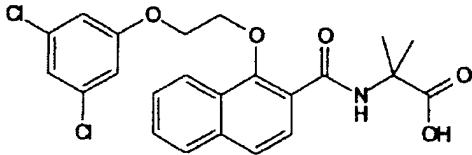
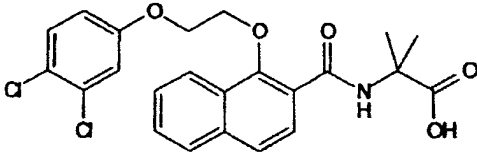
74		Ácido 2-((1-[2-(4-bromo-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil)-amino)-2-metil-propiónico	472,31
75		Ácido 2-((1-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil)-amino)-2-metil-propiónico	480,17
76		Ácido 2-((1-[2-(2,4-dicloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil)-amino)-2-metil-propiónico	359,02 361,03 (di-Cl-padrão)

Os seguintes exemplos foram preparados em analogia ao exemplo 6:

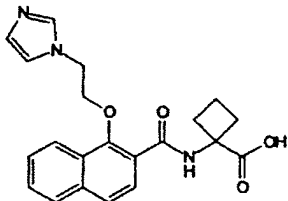
No.	Estrutura	Nome	ESI+ ou ESI-
77		Ácido 2-metil-2-((1-(2-(3-m-tolilóxi)-etóxi)-naftaleno-2-carbonil)-amino)-propiónico	408,07
78		Ácido 2-((1-[2-(3-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil)-amino)-2-metil-propiónico	412,04

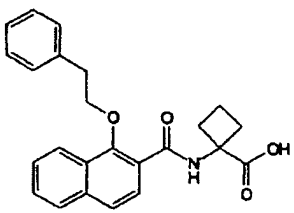
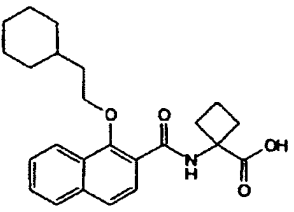
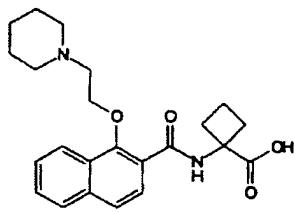
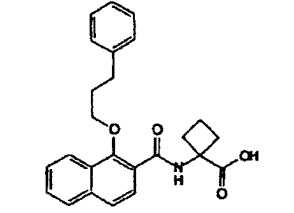
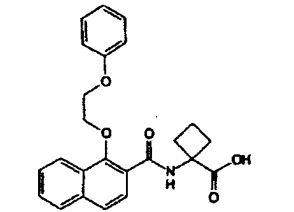
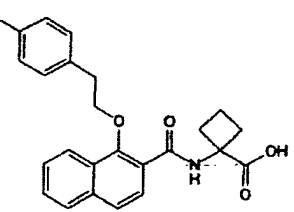
79		<p>Ácido 2-((1-[2-(2,3-dimetil-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil)-amino)-2-metil-propiónico</p>	422,05
80		<p>Ácido 2-((1-[2-(2,4-dimetil-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil)-amino)-2-metil-propiónico</p>	422,07
81		<p>Ácido 2-((1-[2-(3-metóxi-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil)-amino)-2-metil-propiónico</p>	424,06
82		<p>Ácido 2-((1-[2-(2-metóxi-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil)-amino)-2-metil-propiónico</p>	424,06
83		<p>Ácido 2-((1-[2-(3-Cloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil)-amino)-2-metil-propiónico</p>	428,01
84		<p>Ácido 2-((1-[2-(2-Cloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil)-amino)-2-metil-propiónico</p>	428,02

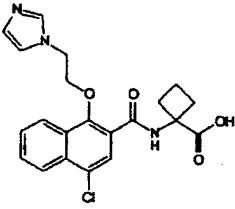
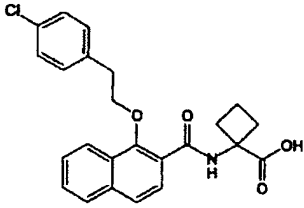
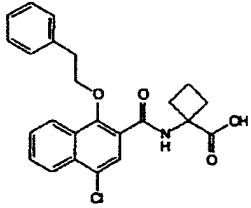
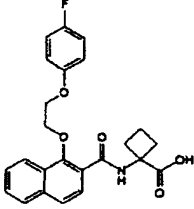
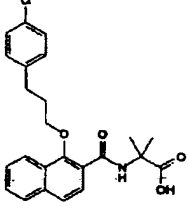
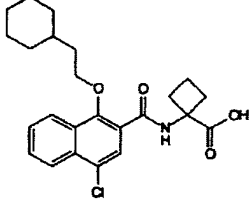
85		Ácido 2-((1-[2-(3,4-difluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico	430,03
86		Ácido 2-((1-[2-(3-isopropil-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico	436,07
87		Ácido 2-((1-[2-(2-isopropil-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico	436,09
88		Ácido 2-((1-[2-(3-cloro-5-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico	445,97
89		Ácido 2-((1-[2-(2-cloro-4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico	446
90		Ácido 2-metil-2-((1-[2-(4-trifluorometil-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-propiónico	462,01

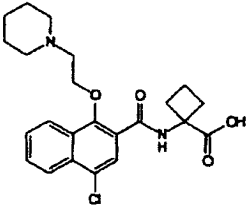
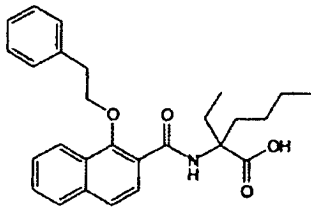
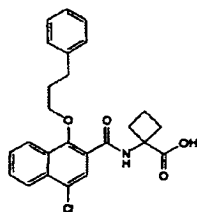
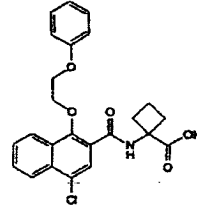
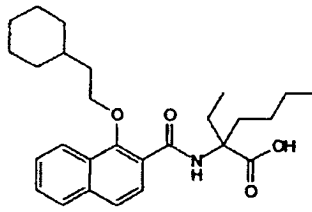
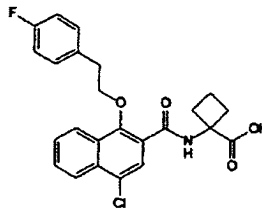
91		Ácido 2-((1-[2-(2,3-dicloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil)-amino)-2-metil-propionico	461,95 463,96 (di-Cl-padrão)
92		Ácido 2-((1-[2-(2,6-dicloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil)-amino)-2-metil-propionico	461,96 463,95 (di-Cl-padrão)
93		Ácido 2-((1-[2-(3,5-dicloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil)-amino)-2-metil-propionico	461,97 463,96 (di-Cl-padrão)
94		Ácido 2-((1-[2-(3,4-dicloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil)-amino)-2-metil-propionico	461,97 463,97 (di-Cl-padrão)

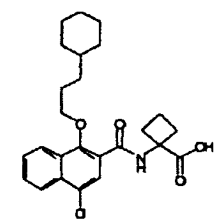
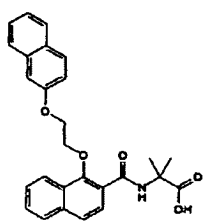
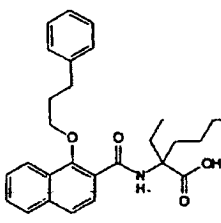
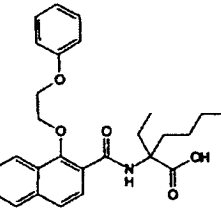
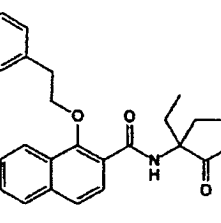
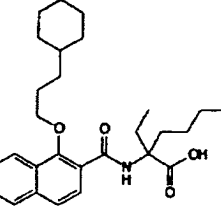
Os seguintes exemplos foram preparados em analogia ao exemplo 7:

No.	Estrutura	Nome	ESI+ ou ESI-
95		Ácido 1-[[1-(2-imidazol-1-il-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-ciclobutanocarboxílico	380,16

96		Ácido 1-[(1-fenilóxi-naftaleno-2-carbonil)-amino]-ciclobutanocarboxílico	390,2
97		Ácido 1-[[1-(2-ciclohexil-etóxi)naftaleno-2-carbonil]-amino]-ciclobutanocarboxílico	396,22
98		Ácido 1-[[1-(2-piperidin-1-il-etóxi)naftaleno-2-carbonil]-amino]-ciclobutanocarboxílico	397,2
99		Ácido 1-[[1-(3-fenil-propóxi)naftaleno-2-carbonil]-amino]-ciclobutanocarboxílico	404,21
100		Ácido 1-[[1-(2-fenóxi-etóxi)naftaleno-2-carbonil]-amino]-ciclobutanocarboxílico	406,18
101		Ácido 1-([1-[2-(4-fluorofenil)-etóxi]naftaleno-2-carbonil]-amino)-ciclobutanocarboxílico	408,18

102		Ácido 1-([4-cloro-1-(2-imidazol-1-il-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino)-ciclobutanocarboxílico	414,1
103		Ácido 1-([1-[2-(4-clorofenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino)-ciclobutanocarboxílico	424,15
104		Ácido 1-([4-cloro-1-fenetilóxi-naftaleno-2-carbonil]-amino)-ciclobutanocarboxílico	424,16
105		Ácido 1-([1-[2-(4-fluorofenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino)-ciclobutanocarboxílico	424,17
106		Ácido 2-([1-[3-(4-clorofenil)-propóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino)-2-metilpropiónico	426,21
107		Ácido 1-([4-cloro-1-(2-cicloexil-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino)-ciclobutanocarboxílico	430,22

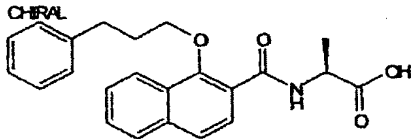
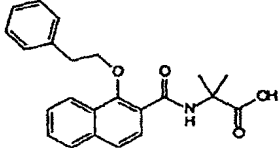
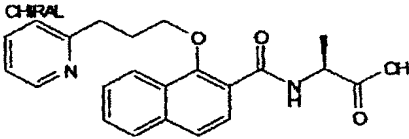
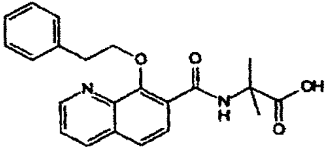
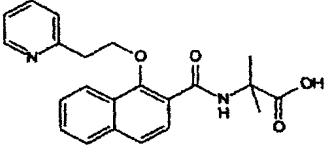
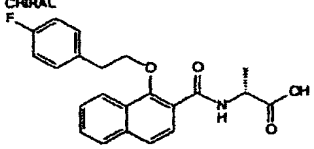
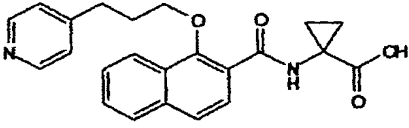
108		Ácido 1-[[4-cloro-1-(2-piperidin-1-il-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-ciclobutanocarboxílico	431,15
109		Ácido 2-etil-2-[(1-fenilóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-hexanóico	434,27
110		Ácido 1-[[4-cloro-1-(3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-ciclobutanocarboxílico	438,17
111		Ácido 1-[[4-cloro-1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-ciclobutanocarboxílico	440,16
112		Ácido 2-[[1-(2-cicloexil-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-2-etil-hexanóico	440,25
113		Ácido 1-[[4-cloro-1-[2-(4-fluoro-fenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino]-ciclobutanocarboxílico	442,15

114		Ácido 1-[[4-cloro-1-(3-cicloexil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-ciclobutanocarboxílico	444,24
115		Ácido 2-metil-2-((1-[2-(naftalen-2-ilóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino)-propiónico	444,29
116		Ácido 2-etil-2-[[1-(3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-hexanóico	448,23
117		Ácido 2-etil-2-[[1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-hexanóico	450,26
118		Ácido 2-etil-2-((1-[2-(4-fluoro-fenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino)-hexanóico	452,27
119		Ácido 2-[[1-(3-cicloexil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-2-etil-hexanóico	454,31

120		Ácido 1-({4-cloro-1-[2-(4-cloro-fenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-ciclobutanocarboxílico	458,15
121		Ácido 1-({4-cloro-1-[2-(4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-ciclobutanocarboxílico	458,15
122		Ácido 2-etil-2-({1-[2-(4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-hexanóico	468,2
123		Ácido 2-({1-[2-(4-cloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-etil-hexanóico	484,18
124		Ácido 1-({4-cloro-1-[2-(4-cloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-ciclobutanocarboxílico	474,12 476,13 (diCl-padrão)

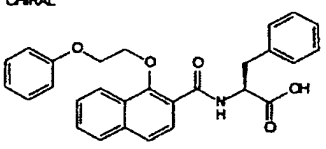
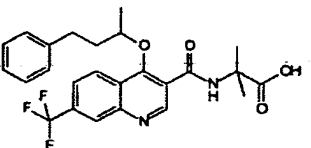
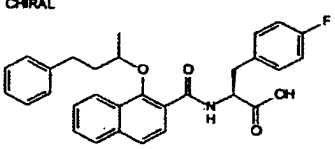
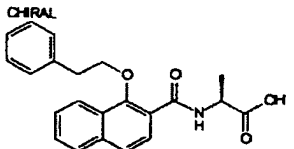
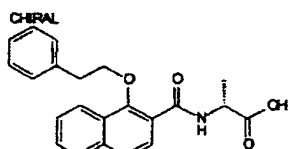
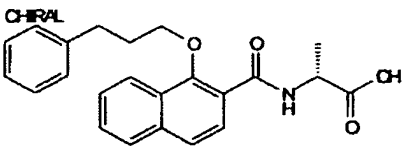
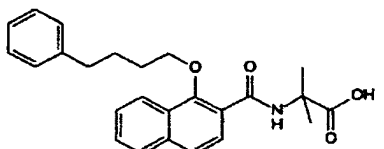
Os seguintes exemplos foram preparados em analogia ao exemplo 8:

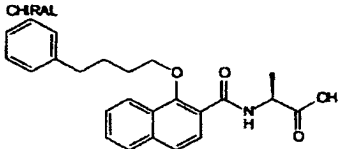
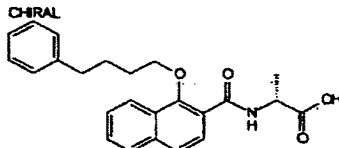
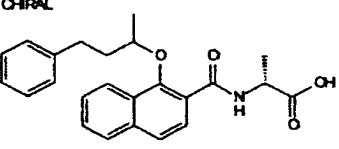
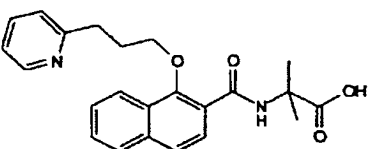
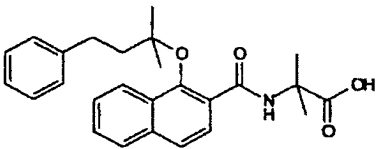
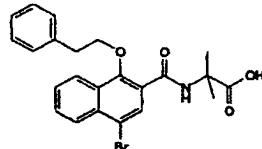
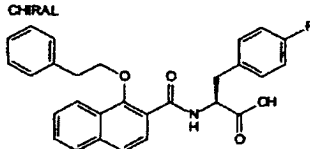
No.	Estrutura	Nome Autônomo	ESI+ ou ESI-
-----	-----------	---------------	--------------

125		Ácido (S)-2-[[1-(3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiónico	378,2
126		Ácido 2-metil-2-[[1-fenetilóxi-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiónico	378,2
127		Ácido (S)-2-[[1-(3-piridin-2-il-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiónico	379,2
128		Ácido 2-metil-2-[[8-fenetilóxi-quinolina-7-carbonil]-amino]-propiónico	379,2
129		Ácido 2-metil-2-[[1-(2-piridin-2-il-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiónico	379,2
130		Ácido (R)-2-[[1-[2-(4-fluoro-fenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiónico	382,16
131		Ácido 1-[[1-(3-piridin-4-il-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-ciclopropanocarboxílico	391,2

132		Ácido (S)-2-[[1-(1-metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiónico	392,19
133		Ácido (S)-3-metil-2-[[1-fenilóxi-naftaleno-2-carbonil]-amino]-butírico	392,2
134		Ácido 2-metil-2-[[1-(3-piridin-4-il-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiónico	393,2
135		Ácido 2-metil-2-[[1-(3-piridin-3-il-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiónico	393,2
136		Ácido 2-[[1-[2-(4-fluorofenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino]-2-metil-propiónico	396,17
137		Ácido 2-[[1-(3-cicloexil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-2-metil-propiónico	398,2
138		Ácido 1-[[1-(1-metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-ciclopropanocarboxílico	404,2
139		Ácido (2S,3S)-3-metil-2-[[1-fenilóxi-naftaleno-2-carbonil]-amino]-pentanóico	406,2

140		Ácido 2-metil-2-[[1-(1-metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiónico	406,26
141		Ácido 2-metil-2-[[8-(1-metil-3-fenil-propóxi)-quinolina-7-carbonil]-amino]-propiónico	407,2
142		Ácido (S)-3-metil-2-[[1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-butírico	408,2
143		Ácido (2S,3S)-3-metil-2-[[1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-pentanóico	422,2
144		Ácido (2S,3S)-3-metil-2-[[1-(1-metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-pentanóico	434,32
145		Ácido (S)-2-[[1-(1-fenilóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-3-fenil-propiónico	440,2
146		Ácido 1-[[1-(1-metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-ciclohexanocarboxílico	446,3

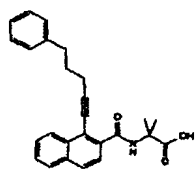
147		(S)-2-[[1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-3-fenil-propiónico Ácido	456,3
148		Ácido 2-metil-2-[[4-(1-metil-3-fenil-propóxi)-7-trifluorometil-quinolina-3-carbonil]-amino]-propiónico	475,3
149		Ácido (S)-3-(4-fluoro-fenil)-2-[[1-(1-metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiónico	486,3
150		Ácido (S)-2-[[1-fenilóxi-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiónico	386,2 (M+H+2 2)
151		Ácido (R)-2-[[1-fenilóxi-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiónico	386,2 (M+H+2 2)
152		Ácido (R)-2-[[1-(3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiónico	400,2 (M+H+2 2)
153		Ácido 2-metil-2-[[1-(4-fenil-butóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiónico	406,2

154		Ácido (S)-2-[[1-(4-fenilbutóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiónico	414,2 (M+H+2 2)
155		Ácido (R)-2-[[1-(4-fenilbutóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiónico	414,2 (M+H+2 2)
156		Ácido (R)-2-[[1-(1-metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiónico	414,2 (M+H+2 2)
157		Ácido 2-metil-2-[[1-(3-piridin-2-il-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiónico	415,2 (M+H+2 2)
158		Ácido 2-[[1-(1,1-dimetil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-2-metil-propiónico	442,2 (M+H+2 2)
159		Ácido 2-[(4-bromo-1-fenilóxi-naftaleno-2-carbonil)-amino]-2-metil-propiónico	456,3 458,3 (Br-padrão)
160		Ácido (S)-3-(4-fluorofenil)-2-[(1-feniléthoxy)naftaleno-2-carbonil]-amino]propiónico	458,3

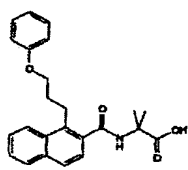
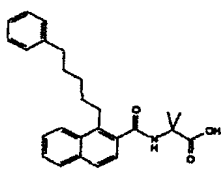
161		Ácido 2-metil-2-((1-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-propiónico	468,3 (M+H+2 2)
162		Ácido 2-((1-[2-(3-bromo-fenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico	478,3 480,3 (M+H+2 2, Br- padrão)
163		Ácido 2-[[4-bromo-1-(1-metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-2-metil-propiónico	484,3 484,3 (Br- padrão)
164		Ácido (S)-3-(4-fluoro-fenil)-2-[[1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiónico	496,3

Os seguintes exemplos foram preparados em analogia ao exemplo 12 por meio de uma sequência de um acoplamento Sonogashira de uma alcina adequada com éster metílico de ácido 2-[(1-Bromo-naftaleno-2-carbonil)-amino]-2-metil-propiónico e uma hidrólise de éster subsequente:

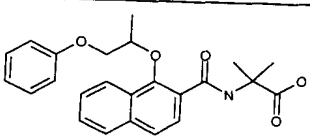
No.	Estrutura	Nome	ESI+ ou ESI-
165		Ácido 2-metil-2-[[1-(3-fenóxi-prop-1-inil)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiónico	388,13

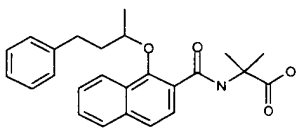
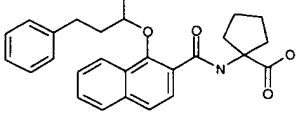
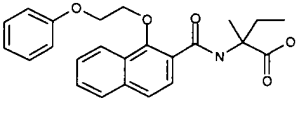
166		Ácido 2-metil-2-[[1-(5-fenil-pent-1-inil)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiónico	400,18
-----	---	---	--------

Os seguintes exemplos foram preparados em analogia ao exemplo 13 por meio de uma sequência de uma hidrogenação de uma alcina adequada e uma hidrólise de éster subsequente:

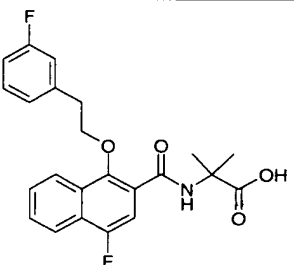
No.	Estrutura	Nome	ESI+ ou ESI-
167		Ácido 2-metil-2-[[1-(3-fenóxi-propil)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiónico	392,16
168		Ácido 2-metil-2-[[1-(5-fenil-pentil)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiónico	404,15

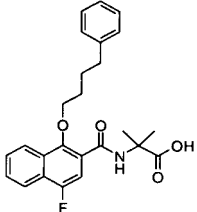
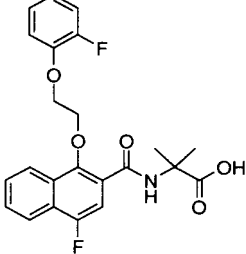
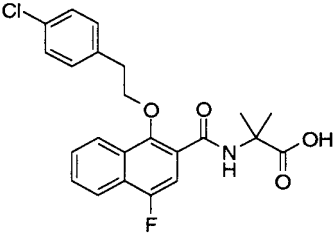
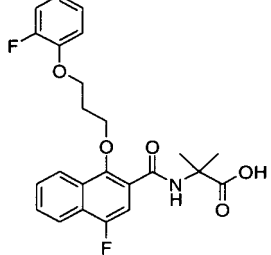
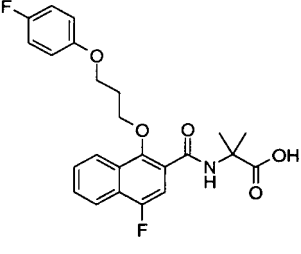
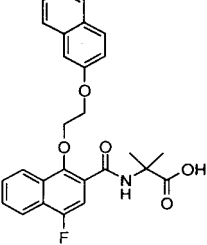
5 Os seguintes enantiômeros foram obtidos após separação dos racematos por HPLC preparativa utilizando um sistema Waters Alliance 2695 com colunas quirais e misturas solventes em uma taxa de fluxo de 1 ml/min como fornecido na seguinte tabela.

No. Exp.	Estrutura de racemato	Condições de separação	de	No. de enantiômero	Rt [min]	% ee
169		Chiralcel OJ 25 0 x 4,6 mm; heptano/EtOH/ MeOH 15/1/1 + TFA a 0,1 %	de	1	7,6	>98
170				2	10,9	>98

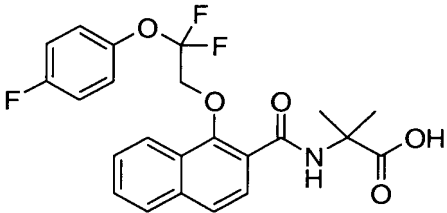
171		Chiralpak AD-H 250 x 4,6 mm, heptano/Et OH/ MeOH 15/1/1 + TFA a 0,1 %	1	9,8	>98
172			2	12,0	87
173		Chiralcel OD-H 250 x 4,6 mm; heptano/EtOH/ MeOH 25/1/1 + TFA a 0,1 %	1	8,1	>98
174			2	9,4	94
175		Chiracel OJ 250 x 4,6 mm, heptano/EtOH/ MeOH 15/1/1 + TFA a 0,1 %	1	10,1	>98
176			2	13,1	93

Os seguintes exemplos foram preparados em analogia ao exemplo 1 por meio de uma seqüência de um acoplamento de um ácido (orto)-hidróxi-areno-carboxílico adequado com um éster de aminoácido correspondente utilizando reagentes de acoplamento como por exemplo, EDC/HOBT, DIC/HOBT, HATU, TBTU/DMAP, seguido por uma reação de alquilação para ligar um agente de alquilação adequadamente substituído ao grupo hidróxi aromático e finalmente uma hidrólise básica do éster de aminoácido para o aminoácido livre:

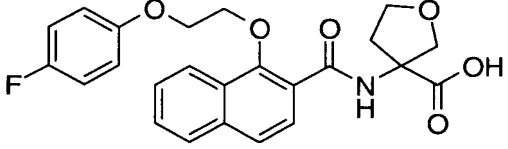
No.	Estrutura	Nome	ESI+ ou ESI-
177		Ácido 2-((4-fluoro-1-(2-(3-fluorofenil)-etóxi)-naftaleno-2-carbonil)-amino)-2-metil-propiónico	414,18

178		<p>Ácido 2-{{4-fluoro-1-(4-fenil-butóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-metil-propiónico</p>	424,25
179		<p>Ácido 2-{{4-fluoro-1-[2-(2-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-metil-propiónico</p>	430,18
180		<p>Ácido 2-{{1-[2-(4-cloro-fenil)-etóxi]-4-fluoro-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-metil-propiónico</p>	430,13
181		<p>Ácido 2-{{4-fluoro-1-[3-(2-fluoro-fenóxi)-propóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-metil-propiónico</p>	444,20
182		<p>Ácido 2-{{4-fluoro-1-[3-(4-fluoro-fenóxi)-propóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-metil-propiónico</p>	444,17
183		<p>Ácido 2-{{4-fluoro-1-[2-(naftalen-2-ilóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-metil-propiónico</p>	462,17

O seguinte exemplo foi preparado em analogia ao exemplo 2 por meio de uma sequência de um acoplamento de um ácido (orto-)hidróxi-areno-carboxílico adequado com um éster de aminoácido correspondente utilizando reagentes de acoplamento como por exemplo, EDC/HOBT, DIC/HOBT, HATU, TBTU/DMAP, seguido por uma reação Mitsunobu de um álcool adequadamente substituído com o grupo hidróxi aromático e finalmente uma hidrólise básica do éster de aminoácido para o aminoácido livre:

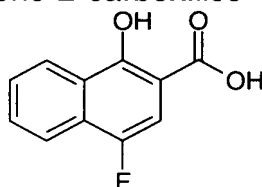
No.	Estrutura	Nome	ESI+ ou ESI-
184		Ácido 2-((1-[2,2-difluoro-2-(4-fluorofenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil)-amino)-2-metil-propiónico	448,14

O seguinte exemplo foi preparado em analogia ao exemplo 3 por meio de uma sequência de uma alquilação de um éster (orto-)hidróxi-areno-carboxílico adequado com um agente de alquilação correspondente, seguido por uma hidrólise básica deste éster, e um acoplamento do ácido resultante com um éster de aminoácido correspondente utilizando reagentes de acoplamento como por exemplo, EDC/HOBT, DIC/HOBT, HATU, TBTU/DMAP, e finalmente uma hidrólise básica do éster de aminoácido para o aminoácido livre:

No.	Estrutura	Nome	ESI+ ou ESI-
185		Ácido 3-((1-[2-(4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil)-amino)-tetraidro-furan-3-carboxílico	440,05

Preparação de intermediários:

Ácido 4-fluoro-1-hidroxi-naftaleno-2-carboxílico



a) 4-Fluoro-naftaleno-1-carbaldeído

5 19,9 g de éter metil diclorometílico e 45,7 g de cloreto de estanho foram dissolvidos em 70 ml de diclorometano. A solução foi resfriada para +5 °C e 20,0 g de fluoronaftaleno em diclorometano (49 ml) foram adicionados durante um período de 60 min, ao mesmo tempo que mantendo a temperatura em 5 °C. A reação foi trazida para a temperatura ambiente após

10 a adição. Após 4 h a reação foi saciada lentamente vertendo-a em uma mistura de gelo/água. Esta mistura foi agitada durante 15 min e deixada descansar durante a noite. A camada de diclorometano foi lavada com água, secada (sulfato de sódio), filtrada através de celita e concentrada em vácuo para obter 24,0 g de 4-fluoro-naftaleno-1-carbaldeído como um sólido não

15 totalmente branco.

b) 4-Fluoro-naftalen-1-ol

23,3 g de 4-fluoro-naftaleno-1-carbaldeído foram dissolvidos em 200 ml de diclorometano. 65,9 g de MCPBA foram adicionados puros em porções durante um período de 15 min, 70 ml de diclorometano adicional foram adicionados e a reação foi agitada durante a noite em temperatura

20 ambiente. Em seguida, a mistura reacional foi filtrada e o sólido foi lavado

com diclorometano. Heptano foi adicionado e a mistura filtrada diversas vezes, em seguida os filtrados combinados foram concentrados e apreendidos em acetato de etila. Esta foi agitada com tiosulfato de sódio a 10% (100 ml). A camada orgânica foi separada, lavada com água e salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para produzir 27,3 g do éster de formiato como um óleo viscoso, que foi dissolvido em MeOH (80 ml), tratado com KOH (7,5 g) em uma solução de metanol (30 ml) durante 15 min a 5 °C e foi em seguida deixado agitar em temperatura ambiente durante 3 h, antes do solvente ser removido em vácuo. O óleo resultante foi tratado com 6 N de HCl (40 ml) para obter um pH de 2-3. Água (60 ml) foi adicionada e a fase aquosa foi extraída 3x com acetato de etila (35 ml). Os extratos foram lavados com água (2 x 20 ml) e concentrados para produzir 23,7 g de 4-fluoro-naftalen-1-ol, que foi utilizado sem outra purificação.

c) 4-Fluoro-1-metoxinaftaleno

21,7 g de 4-Fluoro-naftalen-1-ol foram dissolvidos em 250 ml de acetona. 39,0 g de carbonato de potássio e 14,6 ml de sulfato de dimetila foram adicionados em temperatura ambiente. A reação foi colocada sob nitrogênio e agitada durante 72 h. A mistura foi filtrada, o sólido lavado com acetona, e o filtrado foi concentrado para um óleo viscoso, que foi apreendido em acetato de etila. Este foi lavado com água e com salmoura, secado sobre sulfato de sódio, filtrado através de celita e concentrado. O óleo resultante foi destilado utilizando um aparelho Kugelrohr, produzindo 11,4 g de 4-fluoro-1-metoxinaftaleno.

d) 4-Fluoro-1-metoxinaftaleno-2-carbaldeído

5,25 ml de éter metil diclorometílico foram dissolvidos em 40 ml de diclorometano e resfriados para +5 °C. 6,75 ml de cloreto de estanho(IV) foram adicionados puros durante 45 min à solução. Após a adição, a mistura foi agitada durante 45 min a 5 °C. 11,4 g de 4-fluoro-1-metoxinaftaleno em 30 ml de diclorometano foram adicionados durante 1 h. Em seguida o banho de resfriamento foi removido, e a mistura foi agitada durante 2 h em temperatura ambiente. Foi em seguida vertida em gelo/água. A camada de diclorometano foi separada e a fase aquosa foi extraída com diclorometano. As

camadas de diclorometano combinadas foram lavadas com água, secadas sobre sulfato de sódio, filtradas através de celite e concentradas em vácuo. O resíduo foi tratado com pentano para produzir 9,3 g de 4-fluoro-1-metoxinaftaleno-2-carbaldeído como um sólido marrom.

5 e) Ácido 4-fluoro-1-metoxinaftaleno-2-carboxílico

9,3 g de 4-fluoro-1-metoxinaftaleno-2-carbaldeído foram dissolvidos em 100 ml de acetonitrila. 2,1 g de monodrato de diidrogenofosfato de sódio em 10 ml de água foram adicionados, seguidos pela adição de 9,5 ml de peróxido de hidrogênio (30%). 8,9 g de clorito de sódio, dissolvidos em 20 ml de água foram adicionados gota a gota ao mesmo tempo que mantendo uma temperatura interna entre 5 °C e 15 °C. A reação foi em seguida deixada voltar para a temperatura ambiente durante 2,5 h. O sólido precipitado foi filtrado com sucção, e o sólido foi lavado com água, e secado em vácuo a 40 °C para produzir 9,4 g de ácido 4-fluoro-1-metoxinaftaleno-2-carboxílico.

10

15 O filtrado foi tratado com 60 ml de solução de bissulfeto de sódio aquosa a 10 % resfriada. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura. A camada orgânica foi lavada com 0,2 N de NaOH duas vezes. As lavagens foram acidificadas com 6 N de HCl para pH 3, depois do que cristalização ocorreu.

20 O produto de precipitação foi filtrado, lavado com água e secado em vácuo a 40 °C para produzir uma segunda batelada de 1,0 g de ácido 4-fluoro-1-metoxinaftaleno-2-carboxílico.

f) ácido 4-Fluoro-1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico

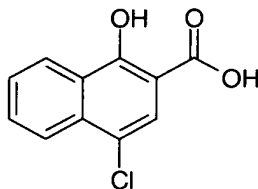
A 10,1 g de ácido 4-fluoro-1-metoxinaftaleno-2-carboxílico, 55 ml de HBr/HOAc foram adicionados e a mistura foi agitada e aquecida. Após 30 min a 60 °C mais 7,5 ml de hBr/HOAc foram adicionados, e após um adicional de 30 min a 80 °C a mistura foi resfriada para a temperatura ambiente e deixada descansar durante a noite. A reação foi em seguida vertida em gelo/água e o sólido precipitado foi filtrado e lavado com água, seguido por 1% de éter em heptano e em seguida por heptano. O sólido foi secado em vácuo a 40 °C para produzir 7,7 g de ácido 4-fluoro-1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico.

25

30

$C_{11}H_7FO_3$ (206,18), LCMS: (ESI⁺): 207,2 (MH⁺).

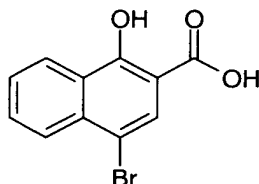
Ácido 4-cloro-1-hidróxi-naftaleno-2-carboxílico



A uma suspensão de 30,0 g de ácido 1-Hidróxi-naftaleno-2-carboxílico em 600 ml de clorofórmio, uma mistura de 14,9 ml de cloreto de sulfúrico e 20 ml de clorofórmio foi adicionada gota a gota. Após agitação da reação durante 8 h em temperatura ambiente, o produto precipitado foi isolado por filtração, lavado com diclorometano e recristalizado de isopropanol/água para produzir 25,1 g de ácido 4-cloro-1-hidróxi-naftaleno-2-carboxílico como sólido não totalmente branco.

10 $C_{11}H_7ClO_3$ (222,63, LCMS (ESI): 223,00 (MH⁺).

Ácido 4-bromo-1-hidróxi-naftaleno-2-carboxílico

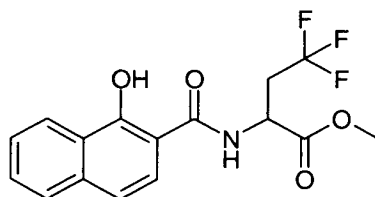


A uma solução de 2,50 g de ácido 1-hidróxi-2-naftóico em 50 ml de clorofórmio, uma solução de 0,68 ml de bromo em 5 ml de clorofórmio foi adicionada gota a gota. Após 16 h a reação foi concentrada para produzir 3,40 g de ácido 4-bromo-1-hidróxi-naftaleno-2-carboxílico.

15 $C_{11}H_7BrO_3$ (267,08, LCMS (ESI): 268,95 (MH⁺).

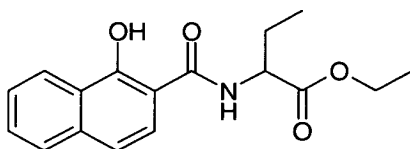
Os seguintes intermediários foram preparados em analogia à preparação do Exemplo 1, etapa a) (Éster metílico de ácido 2-[(4-Bromo-1-hidróxi-naftaleno-2-carbonil)-amino]-2-metil-propiónico) do ácido 1-Hidróxi-naftaleno-2-carboxílico correspondente e os ésteres metílicos ou etílicos de ácido alfa-amino correspondentea:

20 Éster metílico de ácido 4,4,4-trifluoro-2-[(1-hidróxi-naftaleno-2-carbonil)-amino]-butírico



$C_{16}H_{14}F_3NO_4$ (341,29), LCMS (ESI): 342,35 (MH^+).

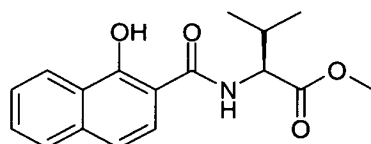
Éster etílico de ácido 2-[(1-hidróxi-naftaleno-2-carbonil)-amino]-butírico



$C_{17}H_{19}NO_4$ (301,35), LCMS (ESI): 302,08 (MH^+).

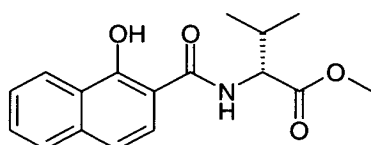
Éster metílico de ácido (S)-2-[(1-hidróxi-naftaleno-2-carbonil)-amino]-3-metil-butírico

5



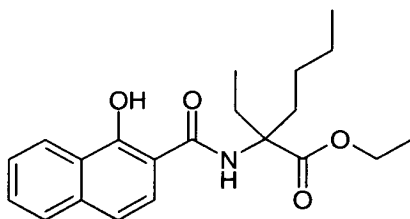
$C_{17}H_{19}NO_4$ (301,35), LCMS (ESI): 302,21 (MH^+).

Éster metílico de ácido (R)-2-[(1-hidróxi-naftaleno-2-carbonil)-amino]-3-metil-butírico



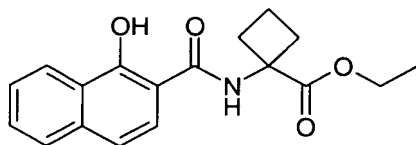
$C_{17}H_{19}NO_4$ (301,35), LCMS (ESI): 302,17 (MH^+).

10 Éster etílico de ácido 2-etil-2-[(1-hidróxi-naftaleno-2-carbonil)-amino]-hexanóico



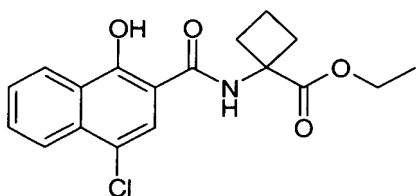
$C_{21}H_{27}NO_4$ (357,45), LCMS (ESI): 358,21 (MH^+).

Éster etílico de ácido 1-[(1-hidróxi-naftaleno-2-carbonil)-amino]-ciclobutanocarboxílico



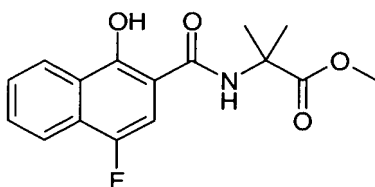
$C_{18}H_{19}NO_4$ (313,36), LCMS (ESI): 314,12 (MH^+).

Éster etílico de ácido 1-[(4-cloro-1-hidróxi-naftaleno-2-carbonil)-amino]-ciclobutanocarboxílico



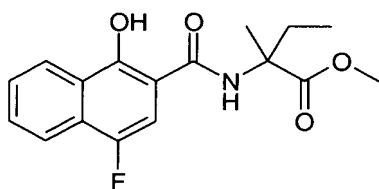
$C_{18}H_{18}ClNO_4$ (347,80), LCMS (ESI): 348,05 (MH^+).

- 5 Éster metílico de ácido 2-[[4-fluoro-1-(hidróxi)naftaleno-2-carbonil]-amino]-2-metil-propiónico



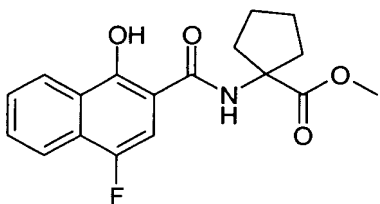
$C_{16}H_{16}FNO_4$ (305,31), LCMS: (ESI⁺): 306,11 (MH^+).

Éster metílico de ácido 2-[[4-fluoro-1-hidróxi-naftaleno-2-carbonil]-amino]-2-metil-butírico



- 10 $C_{17}H_{18}FNO_4$ (319,34), LCMS: (ESI⁺): 320,12 (MH^+).

Éster metílico de ácido 1-[(4-fluoro-1-hidróxi-naftaleno-2-carbonil)-amino]-ciclopentanocarboxílico



$C_{18}H_{18}FNO_4$ (331,35), LCMS: (ESI⁺): 332,1 (MH^+).

Determinação de inibição de CXCR2: Ensaio de Fluorescência de Cálcio

(FLIPR)

O ensaio é baseado na detecção de alterações de cálcio intracelulares detectadas pela tintura de quelação de cálcio, seletiva, Fluo-4 (Molecular Probes). Um grande aumento de intensidade de fluorescência é observado em associação de cálcio com Fluo-4. A tintura é liberada no interior da célula utilizando uma forma de acetoximetiléster de Fluo-4, onde a atividade de esterase intracelular resulta nas espécies carregadas sendo liberadas e capturadas dentro do citoplasma da célula. Conseqüentemente, influxo de cálcio para esta bolsa citoplasmática, por meio de liberação de lagos intracelulares e a cascata de fosfolipase C pode ser detectado. Por co-expressão do receptor CXCR2 e da proteína $G_{\alpha 16}$ promíscua, ativação deste receptor de quimiocina é dirigida nesta cascata de fosfolipase C resultando em mobilização de cálcio intracelular.

As células CHO-K1 estavelmente transfectadas com CXCR2 humano e a proteína $G_{\alpha 16}$ promíscua foram mantidas em uma fase log de crescimento a 37°C e 5% de CO₂ nos seguintes meios: Iscove's, FBS a 10%, 1X Penicilina-Estreptomicina, 400 µg/mL de g418 e 350 µg/mL de Zeocina. Aproximadamente 24-48 horas antes do ensaio, 20.000-30.000 células/cavidade foram semeadas em uma placa de ensaio de base preta/clara de 96 cavidades (Becton Dickinson) com um volume de cavidade de 180 µl. Para carga de tintura o meio de cultura foi cuidadosamente removido e substituído por 100 µl/cavidade de solução de tintura (4 µM de Fluo-4 em 135 mM de NaCl, 5 mM de KCl, 1 mM de sulfato de magnésio, 5 mM de glicose, 20 mM de hepes, 2,5 mM de probenecid; pH 7,4). As células foram incubadas durante 1 h a 37°C, e em seguida lavadas 3 x com tampão. Após lavagem, 90 µl de tampão/cavidade foram deixados. Concentrações crescentes de composto foram adicionadas em 45 µl de tampão (4x concentrado) seguido por 10 min de incubação a 37°C. Em seguida a quimiocina (10-100 nM) foi aplicada em 45 µl de tampão (4x concentrado) e a medida realizada durante 2 min. O valor de IC₅₀ de um composto foi determinado por cálculo de % de inibição de resposta de cálcio total à quimiocina.

Compostos desta invenção exibem atividade no ensaio de fluo-

rescência de cálcio de CXCR2 (FLIPR) em uma faixa de cerca de 0,01 nM a 30000 nM. Alguns compostos da invenção podem adicionalmente exibir atividade como moduladores de CXCR1 e CX3CR1.

5 Determinação de inibição de CXCR2: Ensaio de Fluorescência de Cálcio (FLIPR)

Inibição de CXCR2 para compostos exemplos selecionados:

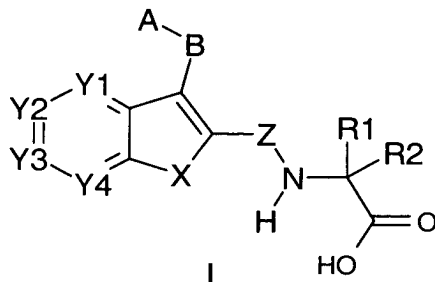
Os compostos dos exemplos 1-8, 12-15, 17, 18, 20, 22-31, 33 - 40, 43 - 60, 63 - 65, 67-70, 72 -75, 77 - 89, 92 - 94, 97, 99, 100, 105, 106, 110 -112, 116, 117, 119, 121 -123, 126, 130, 140, 165, 166, 168- 184 exibiram no ensaio com quimiocina IL-8 um valor de IC50 de menos do que 10 µM.

Mais particular, os seguintes compostos tiveram as seguintes atividades:

Exemplo No.	IC50 [µM]
46	1,76
52	0,92
55	2,56
73	1,25
105	3,23
166	1,67

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula I



em que

X é -CR₃=CR₄-, -CR₅=N-, -N=CR₆-, -NR₇- ou -S-;

5 R₃, R₄, R₅ e R₆

são, independentemente um do outro, hidrogênio, F, Cl, Br, I, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalcóxi tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalcóxi tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, -S-alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, OH, CN, NO₂, NR₂₇R₂₈, C(O)R₂₉, C(O)NR₃₀R₃₁, S(O)_qR₃₂, S(O)_pNR₃₃R₃₄, arila, heteroarila, arilalquila com alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou heteroarilalquila com alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;

R₂₇ é hidrogênio ou alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;

R₂₈ é hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono, arila,

C(O)H, C(O)alquila com alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou C(O)arila;

R29 é hidrogênio, OH, alquila com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono, alcóxi com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou arila;

5 R30, R31, R33 e R34

são, independentemente um do outro, hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou arila;

R32 é OH, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono, alcóxi com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou arila;

10 o e p

são, independentemente um do outro, 1 ou 2;

R7 é hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou C(O)R35;

15 R35 é hidrogênio, alquila com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou arila;

Y1, Y2, Y3 e Y4

são, independentemente um do outro, -CR8- ou nitrogênio, com a condição de que pelo menos dois de Y1, Y2, Y3 e Y4 sejam definidos como -CR8-;

20 R8 é hidrogênio, F, Cl, Br, I, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalcóxi tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalcóxi tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, -S-alquila

25

30

- tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, OH, CN, NO₂, NR₃₆R₃₇, C(O)R₃₈, C(O)NR₃₉R₄₀, S(O)_qR₄₁, S(O)_rNR₄₂R₄₃, arila, heteroarila, arilalquila com alquila tendo 1, 2, 3 ou 4
- 5 átomos de carbono ou heteroarilalquila com alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;
- R₃₆ é hidrogênio ou alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;
- R₃₇ é hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono, arila, C(O)H, C(O)alquila com alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou
- 10 C(O)arila;
- R₃₈ é hidrogênio, OH, alquila com 1,2,3 ou 4 átomos de carbono, alcóxi com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou arila;
- R₃₉, R₄₀, R₄₂ e R₄₃
- são, independentemente um do outro, hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4
- 15 átomos de carbono ou arila;
- R₄₁ é OH, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono, alcóxi com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou arila;
- q e r
- são, independentemente um do outro, 1 ou 2;
- 20 Z é -C(O)-, -S(O)- ou -S(O)₂-;
- A é cicloalquila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, heterociclila tendo 5, 6, 7 ou 8 átomos, fenila ou heteroarila tendo 5 ou 6 átomos;
- em que a referida cicloalquila, heterociclila, fenila ou heteroarila pode ser condensada à um radical cicloalquila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos, um radical heterociclila tendo 5, 6, 7 ou 8 átomos, um radical fenila ou um radical
- 25 heteroarila tendo 5 ou 6 átomos,
- e em que a referida cicloalquila, heterociclila, fenila ou heteroarila e o radical cicloalquila, radical heterociclila, radical fenila ou radical heteroarila opcionalmente condensado são não-substituídos ou substituídos por 1, 2, 3, 4 ou
- 30 5 radicais selecionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, OH, CN, NO₂, SF₅, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por

- átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalcóxi tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalcóxi tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou -S-alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;
- 15 B é um ligante linear consistindo em 3, 4 ou 5 átomos de carbono, em que 1 ou 2 átomos de carbono podem ser substituídos por um membro de um heteroátomo contendo grupo consistindo em O, NR₁₉ ou S(O)_y e cujo ligante pode conter 0, 1 ou 2 ligações duplas ou triplas entre átomos de carbono dentro do ligante, com a condição de que 2 dos referidos heteroátomos contendo grupos sejam separados por pelo menos 2 átomos de carbono, de
- 20 que o heteroátomo contendo grupos não seja adjacente a uma ligação dupla ou tripla dentro do ligante ou a uma ligação dupla não aromática, que pode ser parte de A, de que ligações duplas ou triplas não sejam acumuladas, e de que, se A for conectado ao ligante por meio de um átomo de nitrogênio
- 25 sendo parte de A, o átomo do ligante que é conectado a A seja um átomo de carbono;
- e em que átomos de carbono saturados do ligante, que não são adjacentes aos grupos contendo heteroátomo, que não são adjacentes às ligações duplas ou triplas dentro do ligante ou que não são adjacentes a um heteroátomo, que pode ser parte de A, podem, independentemente um do outro, ser
- 30 substituídos por hidrogênio, F, OH, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogê-

5 nio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor; cicloalcóxi tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou cicloalquilalcóxi tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;

10 e em que átomos de carbono saturados do ligante, que são adjacentes aos grupos contendo heteroátomo, que são adjacentes às ligações duplas ou triplas no ligante, ou que são adjacentes a um heteroátomo, que pode ser parte de A, ou átomos de carbono sendo parte de uma ligação dupla, podem, independentemente um do outro, ser substituídos por hidrogênio, F, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;

15 R19 é hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor,

20 C(O)R44 ou C(O)NR45R46 ou ;

25 R19 é hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor,

30 C(O)R44 ou C(O)NR45R46 ou ;

R44, R45 e R46

são, independentemente um do outro, hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou cicloalquila tendo 3 ou 4 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;

y é 0, 1 ou 2;

R1 é alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono;

que podem ser não-substituídos ou substituídos por 1, 2, 3, 4 ou 5 radicais selecionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, $-O_m-(CH_2)_n-R_{26}$;

m é 0 ou 1;

n é 0, 1, 2 ou 3;

R26 é hidrogênio, fenila, heteroarila tendo 5 ou 6 átomos, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono ou heterociclila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos, em que a fenila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila é não-substituída ou substituída por 1, 2 ou 3 radicais selecionados de F, Cl, Br ou I;

e

R2 é alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, fenila, heteroarila tendo 5 ou 6 átomos, cicloalquila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono ou heterociclila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos; ou cicloalquila tendo 3 ou 4 átomos de carbono

em que alquila é não-substituída ou substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 radicais selecionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, $-O_m-(CH_2)_n-R_{26}$;

m é 0 ou 1;

n é 0, 1, 2 ou 3;

R26 é hidrogênio, fenila, heteroarila tendo 5 ou 6 átomos, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono ou heterociclila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos, em que a fenila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila é não-substituída ou substituída por 1, 2 ou 3 radicais selecionados de F, Cl, Br ou I;

e em que fenila, heteroarila tendo 5 ou 6 átomos, cicloalquila tendo 3, 4, 5, 6,

7 ou 8 átomos de carbono ou heterociclila tendo 3, 4 5, 6, 7 ou 8 átomos são não-substituídos ou substituídos por 1, 2, 3, 4 ou 5 radicais selecionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, OH, CN, NO₂, SCF₃, SF₅, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, ou alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalcóxi tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou cicloalquilalcóxi tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;

ou

R1 e R2

formam, juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados, um anel de carbono de 3, 4, 5 ou 6 membros, em que um átomo de carbono, que não é adjacente ao átomo de carbono, ao qual R1 e R2 são ligados, podem ser substituídos por -O- , -NR₅₇- ou -S(O)_w- , e em que o anel formado pode ser saturado ou parcialmente insaturado, e em que o anel formado pode opcionalmente ser condensado a fenila, heteroarila tendo 5 ou 6 átomos, cicloalquila tendo 3, 4, 5, 6,7 ou 8 átomos de carbono ou heterociclila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos;

em que o anel formado e o radical fenila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila opcionalmente condensado podem ser não-substituídos ou substituídos por 1, 2, 3, 4 ou 5 radicais selecionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SCF₃, SF₅ ou alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;

R57 é hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou

C(O)R58;

R58 é hidrogênio, alquila com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou fenila;

w é 0, 1 ou 2;

5 e/ou um sal farmaceuticamente aceitável e/ou um pró-fármaco deste.

2. Composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1, em que

X é -CR3=CR4-, -CR5=N-, -N=CR6-, -NR7- ou -S-;

R3, R4, R5 e R6, são independentemente um do outro,

10 hidrogênio, F, Cl, Br, I, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou alcóxi tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono, e R7 é hidrogênio ou alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;

e

Y1, Y2, Y3 e Y4

15 são, independentemente um do outro, -CR8- ou nitrogênio, com a condição de que pelo menos dois de Y1, Y2, Y3 e Y4 sejam definidos como -CR8-;

R8 é hidrogênio, F, Cl, Br, I ou alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono.

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

20 X é -CR3=CR4-, -CR5=N-, -N=CR6-, -NH- ou -S-,

R3, R4, R5 e R6, são independentemente um do outro, hidrogênio, F, Cl ou Br;

e

Y1, Y2, Y3 e Y4

25 são, independentemente um do outro, -CR8- ou nitrogênio, com a condição de que pelo menos três de Y1, Y2, Y3 e Y4 sejam definidos como -CR8-,

R8 é hidrogênio, F ou Cl.

4. Composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1, em que

30 X é -CR3=CR4- ou -S-;

R3 e R4

são, independentemente um do outro, hidrogênio, F, Cl, Br, I, alquila tendo 1,

2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalcóxi tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalcóxi tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, -S-alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, OH, CN ou NO₂;

e

Y1, Y2, Y3 e Y4

são, independentemente um do outro, -CR8-,
R8 é hidrogênio, F, Cl, Br, I, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalcóxi tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalcóxi tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidro-

gênio podem ser substituídos por átomos de flúor, -S-alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, OH, CN ou NO₂.

5 5. Composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1 ou 4, em que

X é -CR₃=CR₄- ou -S-;

R₃ e R₄

são, independentemente um do outro, hidrogênio, F, Cl, Br, I, alquila tendo 1, 10 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 15 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;

e

Y₁, Y₂, Y₃ e Y₄

são, independentemente um do outro, -CR₈-, 20 R₈ é hidrogênio, F, Cl, Br, I, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou alcóxi tendo 1, 2, 3, 25 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor.

6. Composto da fórmula I de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 5, em que

X é -CR₃=CR₄- ou -S-,

30 R₃ e R₄ são, independentemente um do outro, hidrogênio, F, Cl ou Br

e

Y₁, Y₂, Y₃ e Y₄ são, independentemente um do outro, -CR₈-,

R8 é hidrogênio, F ou Cl.

7. Composto da fórmula I de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 6, em que

A é cicloalquila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, heterociclila tendo 5, 6, 7 ou 8 átomos, fenila ou heteroarila tendo 5 ou 6 átomos; em que a referida fenila pode ser condensada à um radical cicloalquila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos, um radical heterociclila tendo 5, 6, 7 ou 8 átomos, um radical fenila ou um radical heteroarila tendo 5 ou 6 átomos; e em que a referida cicloalquila, heterociclila, fenila ou heteroarila e o radical cicloalquila, radical heterociclila, radical fenila ou radical heteroarila opcionalmente condensado são não-substituídos ou substituídos por 1, 2, 3, 4 ou 5 radicais selecionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, OH, CN, NO₂, SF₅, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalcóxi tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalcóxi tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, -S-alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor.

8. Composto da fórmula I de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 7, em que

A é cicloalquila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, heterociclila tendo 5, 6, 7 ou 8 átomos, fenila ou heteroarila tendo 5 ou 6 átomos;

em que a referida fenila pode ser condensada para formar uma naftila ou uma indanila,

em que a referida cicloalquila, heterociclila, fenila, heteroarila ou a naftila ou indanila opcionalmente formada é não-substituída ou substituída por 1, 2, 3,

5 4 ou 5 radicais seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, OH, CN, NO₂, SF₅, SCF₃, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor.

9. Composto da fórmula I de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 8, em que

A é cicloexila, piperidila, fenila, naftila, indanila, tienila, piridinila ou imidazolila;

15 em que o radical fenila é não-substituído ou substituído por 1, 2 ou 3 radicais seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, metóxi, alquila tendo 1, 2 ou 3 átomos de carbono em que 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;

em que piridinila é não-substituída ou substituída por Cl.

20 10. Composto da fórmula I de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 9, em que

A é cicloexila, fenila, naftila, indanila ou tienila;

em que o radical fenila é não-substituído ou substituído por 1, 2 ou 3 radicais seleccionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, metóxi, metila, etila, propila, iso-propila ou trifluorometila.

11. Composto da fórmula I de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 10, em que

B é -C(R11R12)-C(R13R14)-O-,

-C(R11R12)-C(R15R16)-C(R15R16)-, -C(R13R14)-C≡C-,

30 -C(R13R14)-C(R17)=C(R18)-, -C(R11R12)-C(R13R14)-NR19-,

-C(R11R12)-C(R13R14)-S(O)_y-, -O-C(R13R14)-C(R15R16), -

C≡C-C(R13R14)-, -C(R17)=C(R18)-C(R13R14)-,

- C(R13R14)-O-C(R13R14)-,
 -C(R11R12)-C(R15R16)-C(R13R14)-O-,
 -C(R11R12)-C(R15R16)-C(R13R14)-NR19-,
 -C(R11R12)-C(R15R16)-C(R15R16)-C(R15R16)-,
 5 -O-C(R13R14)-C(R13R14)-O-,
 -O-C(R13R14)-C(R13R14)-NR19-,
 -O-C(R13R14)-C(R15R16)-C(R15R16)-,
 -C(R17)=C(R18)-C(R13R14)-O-,
 -C≡C-C(R13R14)-O-, -C(R11R12)-C(R13R14)-C(R17)=C(R18)-,
 10 -C(R11R12)-C(R13R14)-C≡C-, -O-C(R13R14)-C≡C-,
 -C(R13R14)-O-C(R13R14)-C(R15R16)-,
 -C(R11R12)-C(R13R14)-O-C(R13R14)-,
 -C(R11R12)-C(R15R16)-C(R13R14)-S(O)_y-,
 -O-C(R13R14)-C(R13R14)-S(O)_y-, -O-C(R13R14)-C(R17)=C(R18)-,
 15 -C≡C-C(R13R14)-C(R15R16)-, -C(R17)=C(R18)-C(R13R14)-C(R15R16)-,
 -C(R13R14)-C≡C-C(R13R14)-, -C(R13R14)-C(R17)=C(R18)-C(R13R14)-,
 -C(R11R12)-C(R15R16)-C(R15R16)-C(R15R16)-C(R15R16)-,
 -C(R11R12)-C(R15R16)-C(R15R16)-C(R13R14)-O-,
 -O-C(R13R14)-C(R15R16)-C(R13R14)-O-,
 20 -C(R11R12)-C(R15R16)-C(R13R14)-C≡C-,
 -C(R13R14)-O-C(R13R14)-C(R13R14)-O-,
 -C(R13R14)-O-C(R13R14)-C(R15R16)-C(R15R16)-,
 -C(R11R12)-C(R15R16)-C(R13R14)-C(R17)=C(R18)-,
 -C(R13R14)-C(R17)=C(R18)-C(R13R14)-O-,
 25 -C(R13R14)-C≡C-C(R13R14)-O-,
 -C(R17)=C(R18)-C(R13R14)-C(R13R14)-O-,
 -C≡C-C(R13R14)-C(R13R14)-O-, -C(R11R12)-C(R15R16)-C(R13R14)-O-
 C(R13R14)-, -C(R11R12)-C(R13R14)-O-C(R13R14)-C(R15R16)-,
 -O-C(R13R14)-C(R15R16)-C(R15R16)-C(R15R16)- ou -O- C(R13R14)-
 30 C(R13R14)-O-C(R13R14)-,

com a condição de que, se A for conectado ao ligante B por meio de um átomo de nitrogênio sendo parte de A, o átomo do ligante que é conectado a

A seja um átomo de carbono;

R11 e R12

são, independentemente um do outro, hidrogênio, F, OH, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou
5 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substi-
10 tuídos por átomos de flúor, alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalcóxi tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou cicloalquilalcóxi tendo 4, 5, 6, 7
15 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;

com a condição de que, se B for ligado a um átomo de nitrogênio sendo parte de A, R11 ou R12 sejam, independentemente um do outro, hidrogênio, F, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,
20 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio
25 podem ser substituídos por átomos de flúor;

R13, R14, R17 e R18

são, independentemente um do outro, hidrogênio, F, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13
30 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4,

5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;

R15 e R16

são, independentemente um do outro, hidrogênio, F,

- 5 OH, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou cicloalcóxi tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalcóxi tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;

- 20 R19 é hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, C(O)R44 ou C(O)NR45R46;

- 25 R44, R45 e R46 são, independentemente um do outro, hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou cicloalquila tendo 3 ou 4 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;

y é 0, 1 ou 2.

12. Composto da fórmula I de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 11, em que

B é $-C(R_{11}R_{12})-C(R_{13}R_{14})-O-$,

$-C(R_{11}R_{12})-C(R_{15}R_{16})-C(R_{13}R_{14})-O-$,

5 $-C(R_{11}R_{12})-C(R_{15}R_{16})-C(R_{13}R_{14})-NR_{19}-$,

$-C(R_{11}R_{12})-C(R_{15}R_{16})-C(R_{15}R_{16})-C(R_{15}R_{16})-$,

$-O-C(R_{13}R_{14})-C(R_{13}R_{14})-O-$, $-O-C(R_{13}R_{14})-C(R_{13}R_{14})-NR_{19}-$,

$-O-C(R_{13}R_{14})-C(R_{15}R_{16})-C(R_{15}R_{16})-$, $-C(R_{17})=C(R_{18})-C(R_{13}R_{14})-O-$,

$-C\equiv C-C(R_{13}R_{14})-O-$, $-C(R_{11}R_{12})-C(R_{13}R_{14})-C(R_{17})=C(R_{18})-$,

10 $-C(R_{11}R_{12})-C(R_{13}R_{14})-C\equiv C-$, $-O-C(R_{13}R_{14})-C\equiv C-$,

$-C(R_{11}R_{12})-C(R_{15}R_{16})-C(R_{15}R_{16})-C(R_{15}R_{16})-C(R_{15}R_{16})-$,

$-C(R_{11}R_{12})-C(R_{15}R_{16})-C(R_{15}R_{16})-C(R_{13}R_{14})-O-$,

$-O-C(R_{13}R_{14})-C(R_{15}R_{16})-C(R_{13}R_{14})-O-$,

$-C(R_{11}R_{12})-C(R_{15}R_{16})-C(R_{13}R_{14})-C\equiv C-$ ou

15 $-C(R_{13}R_{14})-O-C(R_{13}R_{14})-C(R_{13}R_{14})-O-$,

com a condição de que, se A for conectado ao ligante por meio de um átomo de nitrogênio sendo parte de A, o átomo do ligante que é conectado a A seja um átomo de carbono;

R₁₁ e R₁₂ são, independentemente um do outro, hidrogênio, F, OH, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 20 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em 25 que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalcóxi tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 á- 30 tomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou cicloalquilalcóxi tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos

por átomos de flúor;

com a condição de que, se B for ligado a um átomo de nitrogênio sendo parte de A, R11 ou R12 sejam, independentemente um do outro, hidrogênio, F, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;

R13, R14, R17 e R18

são, independentemente um do outro, hidrogênio, F, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;

R15 e R16 são, independentemente um do outro, hidrogênio, F, OH, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou cicloalcoxí tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalcóxi tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5,

6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;

R19 é H ou alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono.

5 13. Composto da fórmula I de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 12, em que

B é -C(R11R12)-C(R13R14)-O-,
 -C(R11R12)-C(R15R16)-C(R13R14)-O-, -O-C(R13R14)-C(R13R14)-O-,
 -C(R17)=C(R18)-C(R13R14)-O-, -C≡C-C(R13R14)-O-,
 10 -C(R11R12)-C(R13R14)-C≡C-, -O-C(R13R14)-C≡C-,
 -C(R11R12)-C(R15R16)-C(R15R16)-C(R13R14)-O-,
 -O-C(R13R14)-C(R15R16)-C(R13R14)-O-,
 -C(R11R12)-C(R15R16)-C(R13R14)-C≡C- ou
 -C(R13R14)-O-C(R13R14)-C(R13R14)-O-,

15 com a condição de que, se A for conectado ao ligante por meio de um átomo de nitrogênio sendo parte de A, o átomo do ligante que é conectado a A seja um átomo de carbono;

R11 e R12 são, independentemente um do outro, hidrogênio, F, OH, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9,
 20 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio
 25 podem ser substituídos por átomos de flúor, alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalcóxi tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou cicloalquilalcóxi tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,
 30 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;

- com a condição de que, se B for ligado a um átomo de nitrogênio sendo parte de A, R11 ou R12 sejam, independentemente um do outro, hidrogênio, F, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;
- 5
- 10 R13, R14 R17 e R18 são, independentemente um do outro, hidrogênio, F, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;
- 15
- R15 e R16 são, independentemente um do outro, hidrogênio, F, OH, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou cicloalcóxi tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalcóxi tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;
- 20
- 25
- 30

14. Composto da fórmula I de acordo com quaisquer das reivindicações 11 a 13, em que

R11- R18 são, independentemente um do outro, hidrogênio, F ou alquila tendo 1, 2, 3, 4 átomos de carbono.

5 15. Composto da fórmula I de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 14, em que

R19 é hidrogênio ou metila;

16. Composto da fórmula I de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 15, em que

10 y é 0.

17. Composto da fórmula I de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 16, em que

R1 é alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono

que podem ser não-substituídos ou substituídos por 1, 2, 3, 4 ou 5 radicais selecionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, $-O_m-(CH_2)_n-R_{26}$;

m é 0 ou 1;

n é 0, 1, 2 ou 3;

R26 é hidrogênio ou fenila, heteroarila tendo 5 ou 6 átomos, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono ou heterociclila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos,

e

R2 é alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono ou fenila, em que alquila é não-substituída ou substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 radicais selecionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, $-O_m-(CH_2)_n-R_{26}$;

25 m é 0 ou 1;

n é 0, 1, 2 ou 3;

R26 é hidrogênio, fenila, heteroarila tendo 5 ou 6 átomos, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono ou heterociclila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos, em que a fenila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila é não-substituída ou substituída por 1, 2 ou 3 radicais selecionados de F, Cl, Br ou I;

30 e em que fenila é não-substituída ou substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 radicais

selecionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, OH, CN, NO₂, SCF₃, SF₅, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor,

5 ou

R1 e R2 formam, juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados, um anel de carbono saturado ou parcialmente saturado de 3, 4, 5 ou 6 membros, que pode ser condensado à fenila;

em que o anel formado e a fenila opcionalmente condensada podem ser
10 não-substituídos ou substituídos por 1, 2, 3, 4 ou 5 radicais selecionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SCF₃, SF₅ ou alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;

ou

R1 e R2 formam, juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são liga-
15 dos, um anel de carbono saturado ou parcialmente saturado de 4, 5 ou 6 membros, em que um átomo de carbono, que não é adjacente ao átomo de carbono ao qual R1 e R2 são ligados, é substituído por -O-, -NR₅₇- ou -S(O)_w-, e em que o anel formado pode opcionalmente ser condensado à fenila;

20 em que o anel formado e a fenila opcionalmente condensada podem ser não-substituídos ou substituídos por 1, 2, 3, 4 ou 5 radicais selecionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SCF₃, SF₅ ou alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;

R57 é hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou
25 C(O)R58;

R58 é hidrogênio, alquila com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou fenila;

w é 0, 1 ou 2.

18. Composto da fórmula I de acordo com quaisquer das reivin-
30 dicações 1 a 17, em que

R1 é alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono

e

- R2 é alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono ou fenila, em que alquila é não-substituída ou substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 radicais selecionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, $-O_m-(CH_2)_n-R_{26}$;
- m é 0 ou 1;
- 5 n é 0, 1, 2 ou 3;
- R26 é hidrogênio, fenila, heteroarila tendo 5 ou 6 átomos, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono ou heterociclila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos, em que a fenila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila é não-substituída ou substituída por 1, 2 ou 3 radicais selecionados de F, Cl, Br ou
- 10 I;
- ou
- R1 e R2 formam, juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados, um anel de carbono saturado ou parcialmente saturado de 3, 4, 5 ou 6 membros, que pode ser condensado à fenila;
- 15 ou
- R1 e R2 formam, juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados, um anel de carbono saturado ou parcialmente saturado de 4, 5 ou 6 membros, em que um átomo de carbono que não é adjacente ao átomo de carbono ao qual R1 e R2 são ligados, é substituído por -O-, -NH- ou -S- .
- 20 19. Composto da fórmula I de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 18, em que
- R1 é alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono e
- R2 é alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono, fenila ou benzila;
- ou
- 25 R1 e R2 formam, juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados, um anel de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, cicloexano, ciclo-penteno ou indeno;
- ou
- R1 e R2 formam, juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são liga-
- 30 dos, um anel de tetraidro-tiéfeno, um tetraidro-tiopirano ou um tetraidro-furano.

20. Composto da fórmula I de acordo com quaisquer das reivin-

dicações 1 a 19, em que

R1 é metila ou etila;

e

R2 é metila ou etila;

5 ou

R1 e R2 formam, juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados, um anel de ciclobutano ou ciclopentano.

21. Composto da fórmula I de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 20, em que

10 Z é -S(O)₂ ou -C(O)-.

22. Composto da fórmula I de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 21, em que

Z é -C(O)-.

23. Composto de fórmula I de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 22, em que

15 X é -CR₃=CR₄- ou -S-; em que R₃ e R₄ são, independentemente um do outro, hidrogênio, F, Cl ou Br;

Y₁, Y₂, Y₃ e Y₄

são, independentemente um do outro, -CR₈-, em que R₈ é hidrogênio, F ou

20 Cl;

Z é -C(O)-;

A é cicloexila, fenila, naftila, indanila ou tienila;

em que o radical fenila é não-substituído ou substituído por 1, 2 ou 3 radicais selecionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, metóxi, metila, etila, propila, iso-propila ou trifluorometila;

25

B é -C(R₁₁R₁₂)-C(R₁₃R₁₄)-O-,

-C(R₁₁R₁₂)-C(R₁₅R₁₆)-C(R₁₃R₁₄)-O-, -O-C(R₁₃R₁₄)-C(R₁₃R₁₄)-O-,

-C(R₁₇)=C(R₁₈)-C(R₁₃R₁₄)-O-, -C≡C-C(R₁₃R₁₄)-O-,

-C(R₁₁R₁₂)-C(R₁₃R₁₄)-C≡C-, -O-C(R₁₃R₁₄)-C≡C-,

30 -C(R₁₁R₁₂)-C(R₁₅R₁₆)-C(R₁₅R₁₆)-C(R₁₃R₁₄)-O-,

-O-C(R₁₃R₁₄)-C(R₁₅R₁₆)-C(R₁₃R₁₄)-O-,

-C(R₁₁R₁₂)-C(R₁₅R₁₆)-C(R₁₃R₁₄)-C≡C- ou

-C(R13R14)-O-C(R13R14)-C(R13R14)-O-;

R11- R18 são, independentemente um do outro, hidrogênio ou metila;

R1 é metila ou etila; e

5 R2 é metila ou etila;

ou

R1 e R2

formam, juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados, um anel de ciclobutano ou ciclopentano;

10 e/ou um sal farmaceuticamente aceitável e/ou pró-fármaco deste.

24. Composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1 selecionado do grupo de:

Ácido 2-{{1-(2-Fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-propil-pentanóico,

15 Ácido 2-Etil-2-{{1-[2-(4-fluoro-fenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-hexanóico,

Ácido 2-Etil-2-{{1-fenetilóxi-naftaleno-2-carbonil}-amino)-hexanóico,

Ácido 1-{{1-(3-Cicloexil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino)-ciclobutanocarboxílico,

20 Ácido 2-Metil-2-{{1-[2-(naftalen-2-ilóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-propiónico,

Ácido 2-{{1-[2-(2,3-Dicloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico,

Ácido 2-Metil-2-{{1-[2-(4-trifluorometil-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-propiónico,

25 Ácido 2-Metil-2-{{1-((E)-3-fenil-alilóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino)-propiónico,

Ácido 2-Metil-2-{{1-(3-fenóxi-propil)-naftaleno-2-carbonil}-amino)-propiónico,

Ácido 2-{{1-[2-(4-Metóxi-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico,

30 Ácido 2-{{1-[2-(2,4-Dicloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico,

Ácido 2-Metil-2-{{1-(2-fenóxi-etilamino)-naftaleno-2-carbonil}-amino)-propiónico,

- nico,
- Ácido 2-Metil-2-[1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-sulfonilamino]-propiónico,
- Ácido 2-[[1-(3-Cicloexil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-2-metil-propiónico,
- 5 Ácido 2-Metil-2-[[1-(3-piridin-2-il-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiónico,
- Ácido 1-[[1-(1-Metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-ciclohexanocarboxílico,
- Ácido 3-([1-[2-(4-Fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino)-tetrahidrotiofeno-3-carboxílico,
- 10 Ácido 4-([1-[2-(4-Fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino)-tetrahidrotiopiran-4-carboxílico,
- Ácido 2-([1-[2-(4-Fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino)-2-fenilbutírico,
- 15 Ácido 1-[[1-(2-Fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-ciclopent-3-enocarboxílico,
- Ácido 2,4-Dimetil-2-[[1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-pentanóico,
- Ácido 2-[[4-Fluoro-1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-2-metil-
- 20 butírico,
- Ácido 1-[[1-(2-Fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-indan-1-carboxílico,
- Ácido 1-[[1-(2-Cicloexil-etóxi)-4-fluoro-naftaleno-2-carbonil]-amino]-ciclopentanocarboxílico,
- Ácido 1-([4-Fluoro-1-[2-(4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino)-
- 25 ciclopentanocarboxílico,
- Ácido 1-[[4-Fluoro-1-(3-fenóxi-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-ciclopentanocarboxílico,
- Ácido 1-[[4-Fluoro-1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-ciclopentanocarboxílico,
- 30 Ácido 1-[[4-Fluoro-1-fenetilóxi-naftaleno-2-carbonil]-amino]-ciclopentanocarboxílico,
- Ácido 1-[[4-Fluoro-1-(3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-ciclo-

- pentanocarboxílico,
- Ácido 2-({1-[2-(4-Fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-3-fenil-propiónico,
- Ácido 2-{{1-(2-Cicloexil-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-etil-hexanóico,
- 5 Ácido 2-{{1-(3-Cicloexil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-etil-hexanóico,
- Ácido 2-Etil-2-{{1-(3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-hexanóico,
- Ácido 2-({1-[2-(4-Cloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-etil-hexanóico,
- 10 Ácido 2-Etil-2-{{1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-hexanóico,
- Ácido 2-Etil-2-({1-[2-(4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-hexanóico,
- Ácido 1-({4-Cloro-1-[2-(4-fluoro-fenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-ciclobutanocarboxílico,
- 15 Ácido 1-{{4-Cloro-1-(2-cicloexil-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-ciclobutanocarboxílico,
- Ácido 1-{{4-Cloro-1-fenetilóxi-naftaleno-2-carbonil}-amino}-ciclobutanocarboxílico,
- Ácido 1-{{4-Cloro-1-(3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-ciclobutanocarboxílico,
- 20 Ácido 1-{{4-Cloro-1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-ciclobutanocarboxílico,
- Ácido 1-({4-Cloro-1-[2-(4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-ciclobutanocarboxílico,
- 25 Ácido 1-({1-[2-(4-Fluoro-fenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-ciclobutanocarboxílico,
- Ácido 1-{{1-(2-Cicloexil-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-ciclobutanocarboxílico,
- Ácido 1-({1-[2-(4-Cloro-fenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-ciclobutanocarboxílico,
- 30 Ácido 1-{{1-Fenetilóxi-naftaleno-2-carbonil}-amino}-ciclobutanocarboxílico,
- Ácido 1-{{1-(3-Fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-ciclobutanocarboxílico,

carboxílico,

Ácido 1-({1-[2-(4-Cloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-ciclobutanocarboxílico,

5 Ácido 1-({1-(2-Fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino)-ciclobutano-carboxílico,

Ácido 1-({1-[2-(4-Fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-ciclobutanocarboxílico,

Ácido 2-({4-Fluoro-1-(2-tiofen-2-il-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metilpropiónico,

10 Ácido 2-({4-Fluoro-1-(1-metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metilpropiónico,

Ácido 2-({4-Fluoro-1-[2-(4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metilpropiónico,

15 Ácido 2-({4-Fluoro-1-(3-fenóxi-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metilbutírico,

Ácido 2-({4-Fluoro-1-[2-(4-fluoro-fenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metilpropiónico,

Ácido 2-({4-Fluoro-1-(3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metilpropiónico,

20 Ácido 2-({4-Fluoro-1-(3-fenóxi-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metilpropiónico,

Ácido 2-({4-Fluoro-1-fenetilóxi-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metilpropiónico,

25 Ácido 2-({4-Fluoro-1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metilpropiónico,

Ácido 2-({1-(2-Cicloexil-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metilpropiónico,

Ácido 2-({1-[3-(4-Cloro-fenil)-propóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metilpropiónico,

30 Ácido 1-({1-((R)-1-Metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino)-ciclopentanocarboxílico,

Ácido 1-({1-((S)-1-Metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino)-

- ciclopentanocarboxílico,
- Ácido (R)-2-Metil-2-[[1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-butírico,
- Ácido (S)-2-Metil-2-[[1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-butírico,
- Ácido 2-({1-[2-(5-Cloro-piridin-3-ilóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-
- 5 metil-propiónico,
- Ácido 2-({4-Cloro-1-[2-(4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-
- metil-butírico,
- Ácido 2-({4-Cloro-1-[2-(4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-
- metil-propiónico,
- 10 Ácido 2-({1-[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-
- metil-propiónico,
- Ácido 2-{{4-Bromo-1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-metil-
- propiónico,
- Ácido 2-({1-[2-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-
- 15 amino)-2-metil-propiónico,
- Ácido 2-({1-[2-(4-Bromo-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-
- propiónico,
- Ácido 2-({1-[2-(4-Fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-
- butírico,
- 20 Ácido 2-({4-Bromo-1-[2-(4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-
- 2-metil-propiónico,
- Ácido 2-Metil-2-[[1-((S)-1-metil-2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-
- propiónico,
- Ácido 2-Metil-2-[[1-((R)-1-metil-2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-
- 25 propiónico,
- Ácido 2-({1-[2-(2-Isopropil-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-
- propiónico,
- Ácido 2-Metil-2-{{1-(2-m-tolilóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-
- propiónico,
- 30 Ácido 2-({1-[2-(3-Metóxi-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-
- propiónico,
- Ácido 2-({1-[2-(3,5-Dicloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-

- propiônico,
- Ácido 2-({1-[2-(2,6-Dicloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiônico,
- Ácido 2-({1-[2-(3-Cloro-5-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-
- 5 metil-propiônico,
- Ácido 2-({1-[2-(3,4-Dicloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiônico,
- Ácido 2-({1-[2-(Indan-5-ilóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-
- 10 propiônico,
- Ácido 2-({1-[2-(2,4-Dimetil-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiônico,
- Ácido 2-({1-[2-(2,3-Dimetil-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiônico,
- Ácido 2-({1-[2-(3-Isopropil-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-
- 15 propiônico,
- Ácido 2-({1-[2-(2-Cloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiônico,
- Ácido 2-({1-[2-(3-Cloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-
- 20 propiônico,
- Ácido 2-({1-[2-(2-Cloro-4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiônico,
- Ácido 2-({1-[2-(3,4-Difluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-
- metil-propiônico,
- Ácido 2-({1-[2-(3-Fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-
- 25 propiônico,
- Ácido 2-({1-[2-(2-Metóxi-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiônico,
- Ácido 2-Metil-2-{{1-(3-fenil-prop-2-inilóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-propiô-
- nico,
- 30 Ácido 2-({1-[3-(4-Cloro-fenil)-prop-2-inilóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiônico,
- Ácido 2,3-Dimetil-2-{{1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-butírico,

- Ácido 1-{{1-(1-Metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-ciclopentanocarboxílico,
- Ácido 1-{{1-[2-(4-Fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino}-ciclopentanocarboxílico,
- 5 Ácido 2,3-Dimetil-2-{{1-(1-metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-butírico,
- Ácido 2-{{1-[2-(4-Cloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2,3-dimetil-butírico,
- Ácido 2-{{1-[2-(4-Fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2,3-
- 10 dimetil-butírico,
- Ácido 2-Metil-2-{{1-(1-metil-2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-propiônico,
- Ácido 2-Metil-2-{{1-(5-fenil-pentil)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-propiônico,
- Ácido 2-Metil-2-{{1-(5-fenil-pent-1-inil)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-propi-
- 15 ônico,
- Ácido 2-Metil-2-{{1-(3-fenil-butóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-propiônico,
- Ácido 2-{{1-[2-(4-Cloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-butírico,
- Ácido 2-{{1-[2-(4-Cloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-
- 20 propiônico,
- Ácido 2-{{1-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiônico,
- Ácido 2-Metil-2-{{1-(3-fenóxi-prop-1-inil)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-propiô-
- nico,
- 25 Ácido 2-{{1-[2-(4-Cloro-fenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiônico,
- Ácido 2-Metil-2-{{1-(2-p-tolil-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-propiônico,
- Ácido 2-{{1-(2-Benzilóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiônico,
- 30 Ácido 2-Metil-2-{{1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-butírico,
- Ácido 2-{{[6-Cloro-3-(2-fenóxi-etóxi)-benzo[b]tiofeno-2-carbonil]-amino}-2-metil-butírico,

- Ácido 2-{{6-Cloro-3-(2-fenóxi-etóxi)-benzo[b]tiofeno-2-carbonil]-amino}-2-metil-propiónico,
- Ácido 2-{{1-[2-(3,5-Difluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino}-2-metil-pro-piônico,
- 5 Ácido 2-Metil-2-{{1-((E)-4-fenil-but-1-enil)-naftaleno-2-carbonil]-amino}-pro-piônico,
- Ácido 2-Metil-2-{{1-(4-fenil-but-1-ênil)-naftaleno-2-carbonil]-amino}-propiónico,
- Ácido 2-{{1-[2-(4-Fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino}-2-metil-propiónico,
- 10 Ácido 2-Metil-2-{{1-(1-metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino}-butírico,
- Ácido 2-Metil-2-{{1-(4-fenil-but-1-ênil)-naftaleno-2-carbonil]-amino}-propiónico,
- Ácido 2-Metil-2-{{3-(2-fenóxi-etóxi)-benzo[b]tiofeno-2-carbonil]-amino}-butírico,
- 15 Ácido 2-Metil-2-{{3-(2-fenóxi-etóxi)-benzo[b]tiofeno-2-carbonil]-amino}-propiónico,
- Ácido 2-{{4-Bromo-1-fenetilóxi-naftaleno-2-carbonil]-amino}-2-metil-propiónico,
- Ácido 2-{{4-Bromo-1-(1-metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino}-2-metil-propiónico,
- 20 Ácido 2-Metil-2-{{1-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino}-propiónico,
- Ácido 2-{{1-[2-(4-Fluoro-fenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino}-2-metil-propiónico,
- 25 Ácido 2-{{1-[2-(3-Bromo-fenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino}-2-metil-propiónico,
- Ácido 2-Metil-2-{{1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino}-propiónico,
- Ácido 2-Metil-2-{{1-((S)-1-metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino}-propiónico,
- 30 Ácido 2-Metil-2-{{1-(3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino}-propiónico,
- Ácido 2-Metil-2-{{1-((R)-1-metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino}-propiónico,

- Ácido 2-Metil-2-[(1-fenetilóxi-naftaleno-2-carbonil)-amino]-propiônico, or
 Ácido 2-Metil-2-[[1-(1-metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-
 propiônico,
- 5 Ácido 2-([4-Fluoro-1-[2-(3-fluoro-fenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino)-2-
 metil-propiônico,
- Ácido 2-[[4-Fluoro-1-(4-fenil-butóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-2-metil-
 propiônico,
- Ácido 2-([4-Fluoro-1-[2-(2-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino)-
 2-metil-propiônico,
- 10 Ácido 2-([1-[2-(4-Cloro-fenil)-etóxi]-4-fluoro-naftaleno-2-carbonil]-amino)-2-
 metil-propiônico,
- Ácido 2-([4-Fluoro-1-[3-(2-fluoro-fenóxi)-propóxi]-naftaleno-2-carbonil]-
 amino)-2-metil-propiônico,
- Ácido 2-([4-Fluoro-1-[3-(4-fluoro-fenóxi)-propóxi]-naftaleno-2-carbonil]-
 amino)-2-metil-propiônico,
- 15 Ácido 2-([4-Fluoro-1-[2-(naftalen-2-ilóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino)-
 2-metil-propiônico,
- Ácido 2-([1-[2,2-Difluoro-2-(4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-
 amino)-2-metil-propiônico,
- 20 Ácido 3-([1-[2-(4-Fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino)-tetraidro-
 furan-3-carboxílico
- e/ou um sal farmaceuticamente aceitável e/ou um pró-fármaco deste.
25. Composto da fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1
 selecionado do grupo de:
- 25 Ácido 3-([1-[2-(4-Fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino)-tetraidro-
 tiofeno-3-carboxílico,
- Ácido 4-([1-[2-(4-Fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino)-tetraidro-
 tiopiran-4-carboxílico,
- Ácido 2-([1-[2-(4-Fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino)-2-fenil-
 butírico,
- 30 Ácido 1-([1-(2-Fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino)-ciclopent-3-enocar-
 boxílico,

- Ácido 2,4-Dimetil-2-{{1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-penta-
nóico,
- Ácido 2-{{4-Fluoro-1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-metil-
butírico,
- 5 Ácido 1-{{1-(2-Fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-indan-1-carboxílico,
Ácido 1-{{1-(2-Cicloexil-etóxi)-4-fluoro-naftaleno-2-carbonil}-amino}-
ciclopentanocarboxílico,
- Ácido 1-{{4-Fluoro-1-[2-(4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-
ciclopentanocarboxílico,
- 10 Ácido 1-{{4-Fluoro-1-(3-fenóxi-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-ciclo-
pentanocarboxílico,
Ácido 1-{{4-Fluoro-1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-ciclopenta-
nocarboxílico,
- Ácido 1-{{4-Fluoro-1-fenetilóxi-naftaleno-2-carbonil}-amino}-ciclopentano-
15 carboxílico,
Ácido 1-{{4-Fluoro-1-(3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-ciclopenta-
nocarboxílico,
- Ácido 2-{{1-[2-(4-Fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-3-
fenil-propiônico,
- 20 Ácido 2-{{1-(2-Cicloexil-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-etil-hexanóico,
Ácido 2-{{1-(3-Cicloexil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-etil-hexanói-
co,
- Ácido 2-Etil-2-{{1-(3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-hexanóico,
Ácido 2-{{1-[2-(4-Cloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-etil-
25 hexanóico,
Ácido 2-Etil-2-{{1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-hexanóico,
Ácido 2-Etil-2-{{1-[2-(4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-
hexanóico,
- Ácido 1-{{4-Cloro-1-[2-(4-fluoro-fenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-
30 ciclobutanocarboxílico,
Ácido 1-{{4-Cloro-1-(2-cicloexil-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-ciclobuta-
nocarboxílico,

- Ácido 1-[(4-Cloro-1-fenetilóxi-naftaleno-2-carbonil)-amino]-ciclobutanocarboxílico,
- Ácido 1-[[4-Cloro-1-(3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-ciclobutanocarboxílico,
- 5 Ácido 1-[[4-Cloro-1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-ciclobutanocarboxílico,
- Ácido 1-([4-Cloro-1-[2-(4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino)-ciclobutanocarboxílico,
- Ácido 1-([1-[2-(4-Fluoro-fenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino)-ciclobutanocarboxílico,
- 10 Ácido 1-[[1-(2-Cicloexil-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-ciclobutanocarboxílico,
- Ácido 1-([1-[2-(4-Cloro-fenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino)-ciclobutanocarboxílico,
- 15 Ácido 1-[(1-Fenetilóxi-naftaleno-2-carbonil)-amino]-ciclobutanocarboxílico,
- Ácido 1-[[1-(3-Fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-ciclobutanocarboxílico,
- Ácido 1-([1-[2-(4-Cloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino)-ciclobutanocarboxílico,
- 20 Ácido 1-[[1-(2-Fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-ciclobutanocarboxílico,
- Ácido 1-([1-[2-(4-Fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino)-ciclobutanocarboxílico,
- Ácido 2-[[4-Fluoro-1-(2-tiofen-2-il-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-2-metilpropiônico,
- 25 Ácido 2-[[4-Fluoro-1-(1-metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-2-metilpropiônico,
- Ácido 2-([4-Fluoro-1-[2-(4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino)-2-metilpropiônico,
- 30 Ácido 2-[[4-Fluoro-1-(3-fenóxi-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-2-metilbutírico,
- Ácido 2-([4-Fluoro-1-[2-(4-fluoro-fenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino)-2-

- metil-propiónico,
- Ácido 2-{{4-Fluoro-1-(3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-metil-propiónico,
- Ácido 2-{{4-Fluoro-1-(3-fenóxi-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-metil-propiónico,
- 5 Ácido 2-{{4-Fluoro-1-fenetilóxi-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-metil-propiónico,
- Ácido 2-{{4-Fluoro-1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-metil-propiónico,
- 10 Ácido 2-{{1-(2-Cicloexil-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-metil-propiónico,
- Ácido 2-{{1-[3-(4-Cloro-fenil)-propóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-metil-propiónico,
- Ácido 1-{{1-((R)-1-Metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-ciclopentanocarboxílico,
- 15 Ácido 1-{{1-((S)-1-Metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-ciclopentanocarboxílico,
- Ácido (R)-2-Metil-2-{{1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-butírico,
- Ácido (S)-2-Metil-2-{{1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-butírico,
- 20 Ácido 2-{{1-[2-(5-Cloro-piridin-3-ilóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-metil-propiónico,
- Ácido 2-{{4-Cloro-1-[2-(4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-metil-butírico,
- Ácido 2-{{4-Cloro-1-[2-(4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-metil-propiónico,
- 25 Ácido 2-{{1-[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-metil-propiónico,
- Ácido 2-{{4-Bromo-1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-metil-propiónico,
- 30 Ácido 2-{{1-[2-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-metil-propiónico,
- Ácido 2-{{1-[2-(4-Bromo-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-metil-

- propiônico,
- Ácido 2-({1-[2-(4-Fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-butírico,
- Ácido 2-({4-Bromo-1-[2-(4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiônico,
- 5 Ácido 2-Metil-2-{{1-((S)-1-metil-2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-propiônico,
- Ácido 2-Metil-2-{{1-((R)-1-metil-2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-propiônico,
- 10 Ácido 2-({1-[2-(2-Isopropil-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiônico,
- Ácido 2-Metil-2-{{1-(2-m-tolilóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-propiônico,
- Ácido 2-({1-[2-(3-Metóxi-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiônico,
- 15 Ácido 2-({1-[2-(3,5-Dicloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiônico,
- Ácido 2-({1-[2-(2,6-Dicloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiônico,
- 20 Ácido 2-({1-[2-(3-Cloro-5-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiônico,
- Ácido 2-({1-[2-(3,4-Dicloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiônico,
- Ácido 2-({1-[2-(Indan-5-ilóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiônico,
- 25 Ácido 2-({1-[2-(2,4-Dimetil-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiônico,
- Ácido 2-({1-[2-(2,3-Dimetil-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiônico,
- 30 Ácido 2-({1-[2-(3-Isopropil-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiônico,
- Ácido 2-({1-[2-(2-Cloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-

- propiônico,
- Ácido 2-({1-[2-(3-Cloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiônico,
- Ácido 2-({1-[2-(2-Cloro-4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-
5 metil-propiônico,
- Ácido 2-({1-[2-(3,4-Difluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiônico,
- Ácido 2-({1-[2-(3-Fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiônico,
- 10 Ácido 2-({1-[2-(2-Metóxi-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiônico,
- Ácido 2-Metil-2-{{1-(3-fenil-prop-2-inilóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-propiônico,
- Ácido 2-({1-[3-(4-Cloro-fenil)-prop-2-inilóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-
15 metil-propiônico,
- Ácido 2,3-Dimetil-2-{{1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-butírico,
- Ácido 1-{{1-(1-Metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-ciclopentanocarboxílico,
- Ácido 1-{{1-[2-(4-Fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-ciclo-
20 pentanocarboxílico,
- Ácido 2,3-Dimetil-2-{{1-(1-metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-butírico,
- Ácido 2-({1-[2-(4-Cloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2,3-dimetil-butírico,
- 25 Ácido 2-({1-[2-(4-Fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2,3-dimetil-butírico,
- Ácido 2-Metil-2-{{1-(1-metil-2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-propiônico,
- Ácido 2-Metil-2-{{1-(5-fenil-pentil)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-propiônico,
- 30 Ácido 2-Metil-2-{{1-(5-fenil-pent-1-inil)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-propiônico,
- Ácido 2-Metil-2-{{1-(3-fenil-butóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-propiônico,

- Ácido 2-({1-[2-(4-Cloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-butírico,
- Ácido 2-({1-[2-(4-Cloro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico,
- 5 Ácido 2-({1-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico,
- Ácido 2-Metil-2-{{1-(3-fenóxi-prop-1-inil)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-propiónico,
- Ácido 2-({1-[2-(4-Cloro-fenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico,
- 10 Ácido 2-Metil-2-{{1-(2-p-tolil-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-propiónico,
- Ácido 2-{{1-(2-Benzilóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-2-metil-propiónico,
- Ácido 2-Metil-2-{{1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-butírico,
- 15 Ácido 2-{{6-Cloro-3-(2-fenóxi-etóxi)-benzo[b]tiofeno-2-carbonil}-amino}-2-metil-butírico,
- Ácido 2-{{6-Cloro-3-(2-fenóxi-etóxi)-benzo[b]tiofeno-2-carbonil}-amino}-2-metil-propiónico,
- Ácido 2-({1-[2-(3,5-Difluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico,
- 20 Ácido 2-Metil-2-{{1-((E)-4-fenil-but-1-enil)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-propiónico,
- Ácido 2-Metil-2-{{1-(4-fenil-but-1-inil)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-propiónico,
- Ácido 2-({1-[2-(4-Fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico,
- 25 Ácido 2-Metil-2-{{1-(1-metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-butírico,
- Ácido 2-Metil-2-{{1-(4-fenil-but-1-inil)-naftaleno-2-carbonil}-amino}-propiónico,
- Ácido 2-Metil-2-{{3-(2-fenóxi-etóxi)-benzo[b]tiofeno-2-carbonil}-amino}-butírico,
- 30 Ácido 2-Metil-2-{{3-(2-fenóxi-etóxi)-benzo[b]tiofeno-2-carbonil}-amino}-propiónico,

- Ácido 2-[(4-Bromo-1-fenetilóxi-naftaleno-2-carbonil)-amino]-2-metil-propióni-
co,
- Ácido 2-[[4-Bromo-1-(1-metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-2-
metil-propiónico,
- 5 Ácido 2-Metil-2-([1-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-ami-
no)-propiónico,
- Ácido 2-([1-[2-(4-Fluoro-fenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino)-2-metil-
propiónico,
- Ácido 2-([1-[2-(3-Bromo-fenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino)-2-metil-
10 propiónico,
- Ácido 2-Metil-2-[[1-(2-fenóxi-etóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiónico,
- Ácido 2-Metil-2-[[1-((S)-1-metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-
propiónico,
- Ácido 2-Metil-2-[[1-(3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-propiónico,
- 15 Ácido 2-Metil-2-[[1-((R)-1-metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-
propiónico,
- Ácido 2-Metil-2-[(1-fenetilóxi-naftaleno-2-carbonil)-amino]-propiónico, or
- Ácido 2-Metil-2-[[1-(1-metil-3-fenil-propóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-
propiónico,
- 20 Ácido 2-([4-Fluoro-1-[2-(3-fluoro-fenil)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino)-2-
metil-propiónico,
- Ácido 2-[[4-Fluoro-1-(4-fenil-butóxi)-naftaleno-2-carbonil]-amino]-2-metil-
propiónico,
- Ácido 2-([4-Fluoro-1-[2-(2-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino)-
25 2-metil-propiónico,
- Ácido 2-([1-[2-(4-Cloro-fenil)-etóxi]-4-fluoro-naftaleno-2-carbonil]-amino)-2-
metil-propiónico,
- Ácido 2-([4-Fluoro-1-[3-(2-fluoro-fenóxi)-propóxi]-naftaleno-2-carbonil]-
amino)-2-metil-propiónico,
- 30 Ácido 2-([4-Fluoro-1-[3-(4-fluoro-fenóxi)-propóxi]-naftaleno-2-carbonil]-
amino)-2-metil-propiónico,
- Ácido 2-([4-Fluoro-1-[2-(naftalen-2-ilóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil]-amino)-

2-metil-propiónico,

Ácido 2-({1-[2,2-Difluoro-2-(4-fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-2-metil-propiónico,

5 Ácido 3-({1-[2-(4-Fluoro-fenóxi)-etóxi]-naftaleno-2-carbonil}-amino)-tetraidro-
furan-3-carboxílico

e/ou um sal farmacêuticamente aceitável e/ou um pró-fármaco deste.

26. Composto da fórmula I e/ou um sal farmacêuticamente aceitável e/ou um pró-fármaco deste de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 a 25, para uso como um medicamento.

10 27. Uso de um composto da fórmula I e/ou um sal farmacêuticamente aceitável e/ou um pró-fármaco deste de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 a 25 sozinhos ou em combinação com outros medicamentos ou ingredientes ativos para produção de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de doenças mediadas por quimiocina.

15 28. Uso de um composto da fórmula I e/ou um sal farmacêuticamente aceitável e/ou um pró-fármaco deste de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 a 25 sozinhos ou em combinação com outros medicamentos ou ingredientes ativos para produção de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de doenças inflamatórias agudas e crônicas.

20 29. Uso de um composto da fórmula I e/ou um sal farmacêuticamente aceitável deste e/ou um pró-fármaco sozinhos ou em combinação com outros medicamentos ou ingredientes ativos de acordo com a reivindicação 27 e/ou 28 para produção de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de artrite, doença pulmonar obstrutiva crônica, síndrome da insuficiência respiratória aguda ou do adulto, asma, aterosclerose, dano por isquemia/reperfusão renal e miocárdica, dano por isquemia/reperfusão de membro periférico, doença do intestino inflamatória, colite ulcerativa, doença de Crohn, síndrome de aspiração de mecônio, dermatite atópica, fibrose cística, psoríase, artrite psoriática, esclerose múltipla, angiogênese, restenose,
25 osteoartrite, osteoporose, choque séptico, choque endotóxico, sepse gram-negativa, síndrome de choque tóxico, acidente vascular cerebral, glomerulonefrite, trombose, reação de enxerto vs. hospedeiro, rejeições de aloenxerto,
30

dano de reperfusão de transplante, rejeição de transplante precoce, inflamação aguda, doença de alzheimer, malária, vírus respiratórios, herpes vírus, vírus de hepatite, HIV, vírus associados a sarcoma de Kaposi, meningite, gengivite, encefalite por herpes, vasculite do CNS, dano cerebral traumático, dano por isquemia/reperfusão cerebral, hemicrânia, tumores do CNS, hemorragia subaracnóide, trauma pós-cirúrgico, pneumonite intersticial, hipersensibilidade, artrite induzida por cristal, pancreatite aguda e crônica, dano por isquemia/reperfusão hepática, hepatite alcóolica aguda, enterocolite necrosante, sinusite crônica, uveíte, polimiosite, vasculite, acne, úlceras gástricas e duodenais, dano por isquemia/reperfusão intestinal, doença celíaca, esofagite, glossite, rinite, obstrução de corrente de ar, hipersensibilidade das vias aéreas, bronquiolite, bronquiolite obliterante, pneumonia de organização de bronquiolite obliterante, bronquiectasia, bronquite crônica, coração pulmonar, dispnéia, enfisema, hipercapnéia, hiperinflação, inflamações induzidas por hiperóxia, hipoxemia, hipóxia, dano por isquemia/reperfusão pulmonar, redução de volume pulmonar cirúrgica, fibrose pulmonar, hipertensão pulmonar, hipertrofia ventricular direita, peritonite associada com diálise peritoneal ambulatorial contínua, erliquiose granulocítica, sarcoidose, doença da via aérea pequena, desequilíbrio de ventilação/perfusão, sibilo, resfriados, gota, doença hepática alcóolica, lúpus, terapia de queimadura, periodontite, parto pré-termo, tosse, prurido, disfunção de múltiplos órgãos, trauma, entorses, contusões, liberação de célula-tronco hematopoiética indesejada, doença ocular angiogênica, inflamação ocular, retinopatia ou prematuridade, retinopatia diabética, degeneração macular com o tipo úmida preferido e neovascularização da córnea, angiogênese de tumor, câncer e metástase.

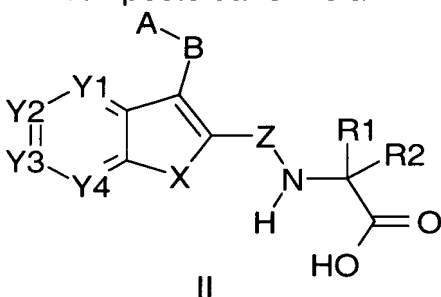
30. Uso de um composto da fórmula I e/ou um sal farmacêuticamente aceitável e/ou um pró-fármaco deste sozinhos ou em combinação com outros medicamentos ou ingredientes ativos de acordo com uma ou mais das reivindicações 27 a 29 para produção de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de aterosclerose, danos por isquemia/reperfusão, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, e artrite reumatóide, síndrome da insuficiência respiratória do adulto, doença do intestino inflamatória, colite

ulcerativa, doença de Crohn, dermatite atópica, fibrose cística, psoríase, dermatite, esclerose múltipla, angiogênese, restenose, osteoartrite, choque séptico, choque endotóxico, sepse gram-negativa, síndrome de choque tóxico, acidente vascular cerebral, glomerulonefrite, trombose, reação de enxerto vs. hospedeiro, rejeições de aloenxerto, doença de alzheimer, malária, infecções virais, dano cerebral traumático, fibrose pulmonar e câncer.

31. Medicamento para uso humano, veterinário e/ou fitoprotetor compreendendo uma quantidade eficaz de um composto da fórmula I e/ou um sal farmaceuticamente aceitável e/ou um pró-fármaco deste como definido em uma ou mais das reivindicações 1 a 25, juntamente com aditivos e veículos farmaceuticamente aceitáveis.

32. Medicamento para uso humano, veterinário e/ou fitoprotetor compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um composto da fórmula I e/ou um sal farmaceuticamente aceitável e/ou um pró-fármaco deste como definido em uma ou mais das reivindicações 1 a 25, juntamente com aditivos e veículos farmaceuticamente aceitáveis em combinação com pelo menos um outro medicamento ou ingrediente ativo farmacológico.

33. Uso de um composto da fórmula II



em que

20 X é -CR₃=CR₄-, -CR₅=N-, -N=CR₆-, -NR₇- ou -S-;
R₃, R₄, R₅ e R₆

são, independentemente um do outro, hidrogênio, F, Cl, Br, I, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3,

- 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalcóxi tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalcóxi tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, -S-alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, OH, CN, NO₂, NR₂₇R₂₈, C(O)R₂₉, C(O)NR₃₀R₃₁, S(O)_oR₃₂, S(O)_pNR₃₃R₃₄, arila, heteroarila, arilalquila com alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou heteroarilalquila com alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;
- 15 R₂₇ é hidrogênio ou alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;
R₂₈ é hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono, arila, C(O)H, C(O)alquila com alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou C(O)arila;
- R₂₉ é hidrogênio, OH, alquila com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono,
20 alcóxi com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou arila;
R₃₀, R₃₁, R₃₃ e R₃₄
são, independentemente um do outro, hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou arila;
- R₃₂ é OH, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono, alcóxi com
25 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou arila;
- o e p
são, independentemente um do outro, 1 ou 2;
- R₇ é hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou C(O)R₃₅;
- 30 R₃₅ é hidrogênio, alquila com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou arila;
- Y₁, Y₂, Y₃ e Y₄

são, independentemente um do outro, -CR8- ou nitrogênio, com a condição de que pelo menos dois de Y1, Y2, Y3 e Y4 sejam definidos como -CR8-;

R8 é hidrogênio, F, Cl, Br, I, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalcóxi tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalcóxi tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, -S-alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, OH, CN, NO₂, NR₃₆R₃₇, C(O)R₃₈, C(O)NR₃₉R₄₀, S(O)_qR₄₁, S(O)_rNR₄₂R₄₃, arila, heteroarila, arilalquila com alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou heteroarilalquila com alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;

R36 é hidrogênio ou alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;

R37 é hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono, arila, C(O)H, C(O)alquila com alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou C(O)arila;

R38 é hidrogênio, OH, alquila com 1,2,3 ou 4 átomos de carbono, alcóxi com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou arila;

R39, R40, R42 e R43

são, independentemente um do outro, hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou arila;

R41 é OH, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono, alcóxi com

1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou arila;

q e r

são, independentemente um do outro, 1 ou 2;

Z é -C(O)-, S(O)- ou -S(O)₂-;

- 5 A é cicloalquila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, heterociclila tendo 5, 6, 7 ou 8 átomos, fenila ou heteroarila tendo 5 ou 6 átomos; em que a referida cicloalquila, heterociclila, fenila ou heteroarila pode ser condensada à um radical cicloalquila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos, um radical heterociclila tendo 5, 6, 7 ou 8 átomos, um radical fenila ou um radical
- 10 heteroarila tendo 5 ou 6 átomos, e em que a referida cicloalquila, heterociclila, fenila ou heteroarila e o radical cicloalquila, radical heterociclila, radical fenila ou radical heteroarila opcionalmente condensado são não-substituídos ou substituídos por 1, 2, 3, 4 ou 5 radicais selecionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, OH, CN, NO₂,
- 15 SF₅, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalcóxi tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou
- 25 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalcóxi tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou -S-alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio
- 30 podem ser substituídos por átomos de flúor;
- B é um ligante linear consistindo em 3, 4 ou 5 átomos de carbono, em que 1 ou 2 átomos de carbono podem ser substituídos por um membro

de um heteroátomo contendo grupo consistindo em O, NR₁₉ ou S(O)_y e cujo ligante pode conter 0, 1 ou 2 ligações duplas ou triplas entre átomos de carbono dentro do ligante, com a condição de que 2 dos referidos heteroátomos contendo grupos sejam separados por pelo menos 2 átomos de carbono, de

5 que o heteroátomo contendo grupos não seja adjacente a uma ligação dupla ou tripla dentro do ligante ou a uma ligação dupla não aromática, que pode ser parte de A, de que ligações duplas ou triplas não sejam acumuladas, e de que, se A for conectado ao ligante por meio de um átomo de nitrogênio sendo parte de A, o átomo do ligante que é conectado a A seja um átomo de

10 carbono;

e em que átomos de carbono saturados do ligante, que não são adjacentes aos grupos contendo heteroátomo, que não são adjacentes às ligações duplas ou triplas dentro do ligante ou que não são adjacentes a um heteroátomo, que pode ser parte de A, podem, independentemente um do outro, ser

15 substituídos por hidrogênio, F, OH, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo

20 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor; cicloalcóxi tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em

25 que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou cicloalquilalcóxi tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;

e em que átomos de carbono saturados do ligante, que são adjacentes aos

30 grupos contendo heteroátomo, que são adjacentes às ligações duplas ou triplas no ligante, ou que são adjacentes a um heteroátomo, que pode ser parte de A, ou átomos de carbono sendo parte de uma ligação dupla, po-

dem, independentemente um do outro, ser substituídos por hidrogênio, F, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;

R19 é hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, C(O)R44 ou C(O)NR45R46 ou ;

R44, R45 e R46

são, independentemente um do outro, hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou cicloalquila tendo 3 ou 4 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;

y é 0, 1 ou 2;

R1 é hidrogênio;

25 e

R2 é alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, fenila, heteroarila tendo 5 ou 6 átomos, cicloalquila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono ou heterociclila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos;

em que alquila é não-substituída ou substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 radicais selecionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, -O_m-(CH₂)_n-R26;

m é 0 ou 1;

n é 0, 1, 2 ou 3;

R26 é hidrogênio, fenila, heteroarila tendo 5 ou 6 átomos, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono ou heterociclila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos, em que a fenila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila é não-substituída ou substituída por 1, 2 ou 3 radicais selecionados de F, Cl, Br ou I;

5 e em que fenila, heteroarila tendo 5 ou 6 átomos, cicloalquila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono ou heterociclila tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos são não-substituídos ou substituídos por 1, 2, 3, 4 ou 5 radicais selecionados do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, OH, CN, NO₂, SCF₃, SF₅, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalquilalquila tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, ou alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, cicloalcóxi tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor ou cicloalquilalcóxi tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor;

15 e/ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou um pró-fármaco deste sozinho ou em combinação com outros medicamentos ou ingredientes ativos para produção de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de doenças mediadas por quimiocina.

25

34. Uso de um composto da fórmula II e/ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou um pró-fármaco deste de acordo com a reivindicação 33 sozinhos ou em combinação com outros medicamentos ou ingredientes ativos para produção de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de doenças inflamatórias agudas e crônicas.

30

35. Uso de um composto da fórmula II e/ou um sal farmacêuticamente aceitável e/ou um pró-fármaco deste sozinhos ou em combinação com outros medicamentos ou ingredientes ativos como definido na reivindicação 33 e/ou 34, para produção de um medicamento para o tratamento ou

5 profilaxia de artrite, doença pulmonar obstrutiva crônica, síndrome da insuficiência respiratória aguda ou do adulto, asma, aterosclerose, dano por isquemia/reperfusão renal e miocárdica, dano por isquemia/reperfusão de membro periférico, doença do intestino inflamatória, colite ulcerativa, doença

10 de Crohn, síndrome de aspiração de mecônio, dermatite atópica, fibrose cística, psoríase, artrite psoriática, esclerose múltipla, angiogênese, restenose, osteoartrite, osteoporose, choque séptico, choque endotóxico, sepse gram-negativa, síndrome de choque tóxico, acidente vascular cerebral, glomerulonefrite, trombose, reação de enxerto vs. hospedeiro, rejeições de aloenxerto, dano de reperfusão de transplante, rejeição de transplante precoce, inflamação

15 aguda, doença de alzheimer, malária, vírus respiratórios, herpes vírus, vírus de hepatite, HIV, vírus associados a sarcoma de Kaposi, meningite, gengivite, encefalite por herpes, vasculite do CNS, dano cerebral traumático, dano por isquemia/reperfusão cerebral, hemicrânia, tumores do CNS, hemorragia subaracnóide, trauma pós-cirúrgico, pneumonite intersticial, hipersensibilidade, artrite induzida por cristal, pancreatite aguda e crônica, dano

20 por isquemia/reperfusão hepática, hepatite alcóolica aguda, enterocolite necrosante, sinusite crônica, uveíte, polimiosite, vasculite, acne, úlceras gástricas e duodenais, dano por isquemia/reperfusão intestinal, doença celíaca, esofagite, glossite, rinite, obstrução de corrente de ar, hipersensibilidade das

25 vias aéreas, bronquiolite, bronquiolite obliterante, pneumonia de organização de bronquiolite obliterante, bronquiectasia, bronquite crônica, coração pulmonar, dispnéia, enfisema, hipercapnéia, hiperinflação, inflamações induzidas por hiperóxia, hipoxemia, hipóxia, dano por isquemia/reperfusão pulmonar, redução de volume pulmonar cirúrgica, fibrose pulmonar, hipertensão

30 pulmonar, hipertrofia ventricular direita, peritonite associada com diálise peritoneal ambulatorial contínua, erliquiose granulocítica, sarcoidose, doença da via aérea pequena, desequilíbrio de ventilação/perfusão, sibilo, resfriados,

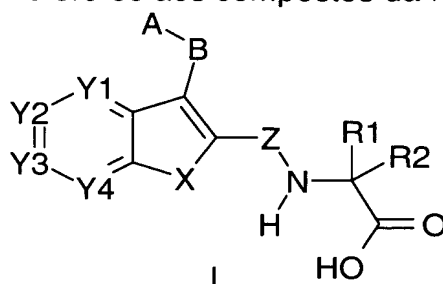
gota, doença hepática alcoólica, lúpus, terapia de queimadura, periodontite, parto pré-termo, tosse, prurido, disfunção de múltiplos órgãos, trauma, entorses, contusões, liberação de célula-tronco hematopoiética indesejada, doença ocular angiogênica, inflamação ocular, retinopatia ou prematuridade, retinopatia diabética, degeneração macular com o tipo úmida preferido e neovascularização da córnea, angiogênese de tumor, câncer e metástase.

36. Uso de um composto da fórmula II e/ou um sal farmacêuticamente aceitável e/ou um pró-fármaco deste sozinhos ou em combinação com outros medicamentos ou ingredientes ativos como definido em uma ou mais das reivindicações 33 a 35, para produção de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de aterosclerose, danos por isquemia/reperfusão, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, e artrite reumatóide, síndrome da insuficiência respiratória do adulto, doença do intestino inflamatória, colite ulcerativa, doença de Crohn, dermatite atópica, fibrose cística, psoríase, dermatite, esclerose múltipla, angiogênese, restenose, osteoartrite, choque séptico, choque endotóxico, sepse gram-negativa, síndrome de choque tóxico, acidente vascular cerebral, glomerulonefrite, trombose, reação de enxerto vs. hospedeiro, rejeições de aloenxerto, doença de alzheimer, malária, infecções virais, dano cerebral traumático, fibrose pulmonar e câncer.

RESUMO

Patente de Invenção: "INIBIDORES DE CXCR2".

A invenção refere-se aos compostos da fórmula I



em que R1, R2, X, A, B, Z e Y1 a Y4 têm os significados indicados nas reivindicações, e/ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou um pró-fármaco destes. Por causa de suas propriedades como inibidores de receptores de quimiocina, especialmente como inibidores de CXCR2, os compostos da fórmula I e os sais farmacologicamente aceitáveis e pró-fármacos destes são adequados para a prevenção e tratamento de doenças mediadas por quimiocina.