

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

(21) **PI0612028-8 A2**

(22) Data de Depósito: 07/06/2006
(43) Data da Publicação: 13/10/2010
(RPI 2075)



★ B R P I 0 6 1 2 0 2 8 A 2 ★

(51) *Int.Cl.:*
C07D 271/06
C07D 271/107
C07D 261/08
A61K 31/42
A61K 31/425
A61K 31/4439
C07D 413/04
A61P 37/06
C07D 413/12

(54) Título: **OXADIAZÓIS OU ISODIAZÓIS
POLICÍCLICOS E USO DOS MESMOS COMO
LIGANTES DE RECEPTOR S1P**

(30) Prioridade Unionista: 08/06/2005 GB 05 11684.3,
08/12/2005 GB 05 25064.2, 10/01/2006 GB 06 00405.5

(73) Titular(es): NOVARTIS AG

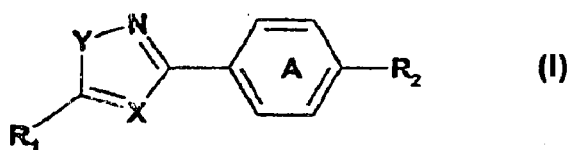
(72) Inventor(es): Frédéric Zecri, Rainer Albert, Sven Weiler

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006005422 de 07/06/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/131336 de 14/12/2006

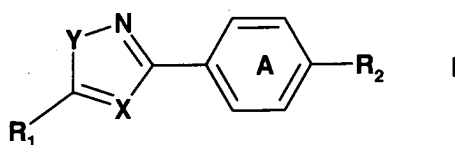
(57) Resumo: OXADIAZÓIS OU ISODIAZÓIS POLICÍCLICOS E USO DOS MESMOS COMO LIGANTES DE RECEPTOR S1P. A presente invenção refere-se a compostos policíclicos de fórmula I que são úteis como ligantes de receptor (S1 P) de esfingosina-1-fosfato, particularmente como imunossupressantes.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "OXADIAZÓIS OU ISODIAZÓIS POLICÍCLICOS E USO DOS MESMOS COMO LIGANTES DE RECEPTOR S1P".

A presente invenção refere-se a compostos policíclicos, processos para sua produção, seu uso como produtos farmacêuticos e a composições farmacêuticas compreendendo os mesmos.

Mais particularmente a presente invenção fornece em um primeiro aspecto um composto de fórmula I



onde

ou X é -N= e Y é -O-; ou X é -O- e Y é -N=; ou X é CH e Y é O;

R₁ é bifenilila substituída, 4-fenóxi-fenila ou 4-(fenil-C₁₋₄alcóxi)-fenila onde pelo menos um dos grupos fenila é monossustituído; fenila substituída com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, nitrila, C₁₋₈alquila, haloC₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi, haloC₁₋₈alcóxi, C₁₋₈alcóxi-C₁₋₈alcóxi, C₁₋₈alquil-C₁₋₈alcóxi, C₁₋₈alquil-haloC₁₋₈alcóxi, haloC₁₋₈alquil-C₁₋₈alcóxi, haloC₁₋₈alquil-haloC₁₋₈alcóxi, haloC₁₋₈alcóxi-C₁₋₈alcóxi, C₁₋₈alcóxi-haloC₁₋₈alcóxi, haloC₁₋₈alcóxi-C₁₋₈alquila, haloC₁₋₈alcóxi-haloC₁₋₈alquila, C₂₋₆alquenilóxi, C₂₋₆alquinilóxi, C₃₋₆cicloalquila, C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₄alquila, C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₄alcóxi, C₃₋₆cicloalquila-óxi, fenil-C₁₋₄alcóxi e heterocíclico-C₁₋₄alcóxi; ou heteroarila substituída de 5 ou 6 membros;

R₂ é C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída com halogênio, OH, NH₂, C₁₋₄alcóxi ou C₁₋₄alquilcarbonilóxi; amino; carbóxi; sulfamoíla; carbamoíla; ou HN-CO-C₁₋₄alquila; ou

R₂ é R₃-R₄-COOH ou R₃-R₄-CONR₅R₆

onde R₃ é SO₂-NH; SO₂-N(C₁₋₄alquil); CO-NH; CO-N(C₁₋₄alquil); CH₂-O; NH-CO; ou N(C₁₋₄alquil)CO; e R₄ é C₁₋₆alquileno opcionalmente interrompido por O, S ou C=CH₂ ou fenileno opcionalmente substituído ou C₃₋₆cicloalquileno; e cada um de R₅ e R₆, independentemente, é hidrogênio ou C₁₋₆alquila ou R₅

e R₆ junto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados formam um resíduo heterocíclico, e

o anel A pode ser opcionalmente substituído,

contanto que quando Y for O, X seja -N= ou -CH= e R₂ seja SO₂NH-R₄-

5 COOH onde R₄ seja C₁₋₆alquilenos ramificados, então

i. R₁ é diferente de fenila ou monossustituída com halogênio, C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi, haloC₁₋₈alquila ou haloC₁₋₈alcóxi, ou dissustituída com um ou dois substituintes selecionados de halogênio, C₁₋₈alquila e C₁₋₈alcóxi; ou

10 ii. R₁ é diferente de tienila ou furila monossustituída

ou um derivado fisiologicamente hidrolisável do mesmo, um sal, um hidrato e/ou um solvato do mesmo.

Halogênio pode ser flúor, cloro ou bromo, de preferência flúor ou cloro. Alquila ou alcóxi como um grupo ou presente em um grupo pode ser de cadeia

15 reta ou ramificada. C₁₋₆alquilenos podem ser de cadeia reta ou ramificada.

HaloC₁₋₈alquila ou haloC₁₋₈alcóxi como um grupo ou uma porção presente em um grupo pode ser C₁₋₈alquila ou C₁₋₈alcóxi substituído com 1 a 5 halogênio, por exemplo CF₃ ou CF₃-CH₂-O-. C₁₋₈alquil-haloC₁₋₈alcóxi pode ser haloC₁₋₈alcóxi ainda substituído com C₁₋₈alquila, por exemplo na posição 1. O

20 mesmo se aplica aos outros grupos.

Quando R₁ é bifenilila substituída, 4-fenóxi-fenila ou 4-(fenil-C₁₋₄alcóxi)-fenila, ou uma e/ou ambas as porções fenila podem ser substituídas, por exemplo mono- ou di-substituída por exemplo com halogênio, C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi, haloC₁₋₈alquila, haloC₁₋₈alcóxi ou nitrila. De preferência pelo me-

25 nos uma porção fenila da bifenilila, 4-fenóxi-fenila ou 4-(fenil-C₁₋₄alcóxi)-fenila é monossustituída, por exemplo da maneira indicada acima. Alternativamente cada porção fenila da bifenilila, 4-fenóxi-fenila ou 4-(fenil-C₁₋₄alcóxi)-fenila é monossustituída, por exemplo da maneira indicada acima, por exemplo com haloC₁₋₈alquila, e opcionalmente como substituinte na se-

30 gunda porção fenila ou halogênio, C₁₋₈alquila ou C₁₋₈alcóxi, haloC₁₋₈alquila ou haloC₁₋₈alcóxi.

Quando R₁ é fenila substituída, ele pode ser mono- ou di-

substituído. Quando R_1 é fenila dissustituída, um substituinte pode ser de preferência haloC₁₋₈alquila ou haloC₁₋₈alcóxi e o segundo substituinte é da maneira indicada acima.

Exemplos de heteroarila de 5 ou 6 membros como R_1 incluem por exemplo tienila, furila ou piridila. Preferida é tienila. Quando R_1 é heteroarila substituída, ele é mono- ou dissustituído, de preferência dissustituído. Os substituintes podem ser por exemplo halogênio, haloC₁₋₈alquila, por exemplo CF₃, C₁₋₈alcóxi, haloC₁₋₈alcóxi, C₁₋₈alquila, haloC₁₋₈alquila, C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₄alcóxi, C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₄alquila e/ou fenila opcionalmente substituída com halogênio, C₁₋₄alquila ou C₁₋₄alcóxi.

Por resíduo heterocíclico como formado por NR₅R₆ entende-se um anel heterocíclico saturado, insaturado ou aromático de três a oito, de preferência cinco a oito, membros compreendendo 1 ou 2 heteroátomos, de preferência selecionados de N, O e S, e opcionalmente substituído.

Quando R_2 é C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída com halogênio, OH, NH₂, C₁₋₄alcóxi ou C₁₋₄alquilcarbonilóxi, o substituinte está de preferência no último átomo de carbono, isto é, na posição ω .

Quando R_4 é fenileno opcionalmente substituído ou C₃₋₆cicloalquilenos, ele pode ser 1,4-fenileno ou C₃₋₆cicloalquilenos, por exemplo ciclohexileno, opcionalmente substituído com halogênio.

O anel A pode ser opcionalmente substituído, por exemplo com halogênio, C₁₋₄alquila, haloC₁₋₄alquila, C₁₋₄alcóxi, haloC₁₋₄alcóxi ou nitrila.

Os significados a seguir são preferidos independentemente, coletivamente ou em qualquer combinação ou subcombinação:

i) R_1 é bifenilila, 4-fenóxi-fenila ou 4-(fenil-C₁₋₄alcóxi)-fenila onde pelo menos um dos grupos fenila contém um haloC₁₋₄alquila ou haloC₁₋₈alcóxi, por exemplo CF₃;

ii) R_1 é fenila substituída com haloC₁₋₄alquila ou haloC₁₋₈alcóxi, por exemplo CF₃, e com um segundo substituinte da maneira indicada acima;

iii) R_1 é tienila dissustituída com haloC₁₋₄alquila ou haloC₁₋₈alcóxi, por exemplo CF₃, e fenila;

iv) R_2 é SO_2NH_2 ;

v) R_2 é C_{1-6} alquila ω -substituído com NH_2 , onde R_2 é C_{1-6} alquila ramificado ou reto, por exemplo C_{1-4} alquila; de preferência R_2 é CH_2-NH_2 ;

vi) R_2 é R_3-R_4-COOH ;

5 vii) R_2 é $R_3-R_4-CONR_5R_6$;

viii) R_3 é SO_2-NH ; $SO_2-N(C_{1-4}alquil)$; $NH-CO$; ou $N(C_{1-4}alquil)CO$;

ix) R_4 é C_{1-6} alquilenos ramificado ou linear opcionalmente interrompido por O; de preferência R_4 é C_{1-6} alquilenos linear;

x) Cada um de R_5 e R_6 independentemente é H ou C_{1-2} alquila;

10 xi) o anel A é não-substituído.

Os compostos de fórmula I podem existir na forma livre ou na forma de sal, por exemplo sais de adição por exemplo com ácidos orgânicos ou inorgânicos, por exemplo, ácido clorídrico ou ácido acético, ou sais obtíveis quando R_2 é ou compreende $COOH$, com uma base, por exemplo sais alcalinos tais como sais de sódio ou de potássio, ou sais de amônio substituído ou não-substituído.

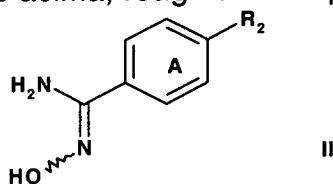
Será observado que os compostos de fórmula I podem existir na forma de isômeros óticos, racematos ou diastereoisômeros. Por exemplo, R_4 pode compreender um átomo de carbono assimétrico quando R_4 é alquilenos ramificado. Deve ficar entendido que a presente invenção abrange todos os enantiômeros e conformadores e suas misturas. Considerações semelhantes aplicam-se em relação aos materiais de partida que apresentam átomos de carbono assimétricos como mencionado acima.

25 Por um derivado fisiologicamente hidrolisável de um composto de fórmula I entende-se um composto que é hidrolisável em condições fisiológicas para produzir um composto de fórmula I e um subproduto que ele mesmo fisiologicamente aceitável, por exemplo um éster que é hidrolisado para produzir um composto de fórmula I e um álcool atóxico nos níveis de dosagem desejados.

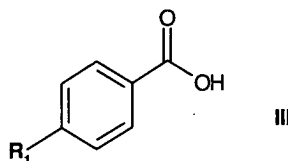
30 A presente invenção inclui um processo para a produção de um composto de fórmula I, processo este que compreende

a) para a produção de um composto de fórmula I onde X é $-N=$ e

Y é O e R₂ é como definido acima, reagir um composto de fórmula II

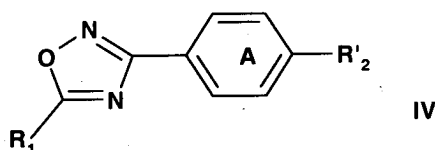


onde o anel A e R₂ são como definidos acima com um composto de fórmula III



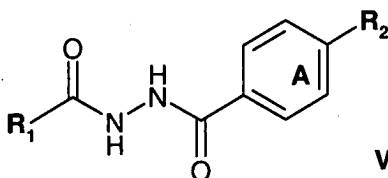
5 onde R₁ é como definido acima ou um derivado funcional do mesmo, por exemplo um éster ativado, um cloreto de acila ou anidrido; ou

b) para a produção de um composto de fórmula I onde X é -N= e Y é O e R₂ é R₃-R₄-COOH ou R₃-R₄-CONR₅R₆ onde R₃ é NH-CO ou N(C₁₋₄alquil)CO e R₄, R₅ e R₆ é como definido acima, reagir um composto de fórmula IV



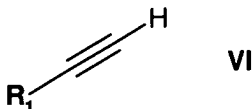
10 onde R₁ e o anel A são como definidos acima e R'₂ é NH₂ ou NH(C₁₋₄alquila), com um agente acilante ou seguindo uma reação de Sandmeyer; ou

c) para a produção de um composto de fórmula I onde Y é -N= e X é O, ciclizar na presença de por exemplo um reagente de Burgess, um composto de fórmula V

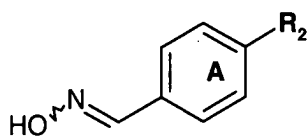


15 onde R₁, R₂ e o anel A são como definidos acima; ou

d) para a produção de um composto de fórmula I onde Y é O e X é CH, reagir um composto de fórmula VI



onde R₁ é como definido acima, com um composto de fórmula VII



VII

onde R_2 é como definido acima; ou

- e) converter um composto de fórmula I com um outro composto de fórmula I, e recuperar o composto de fórmula I resultante na forma livre ou na forma de um sal, e, onde necessário converter o composto de fórmula I obtido na forma livre na forma do sal desejado ou vice-versa.

As etapas processuais a) a e) podem ser realizadas de acordo com métodos conhecidos na literatura, como da maneira descrita abaixo nos exemplos.

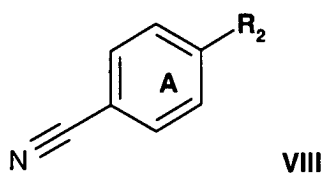
- Exemplos de conversão de um composto de fórmula I em um outro composto de fórmula I podem incluir por exemplo

- i) para a produção de um composto de fórmula I onde R_1 é bifenilila substituída, 4-fenóxi-fenila ou 4-(fenil- C_{1-4} alcóxi)-fenila onde pelo menos um dos grupos fenila é monossustituído, converter um composto de fórmula I onde R_1 é diferente de bifenilila substituída, 4-fenóxi-fenila ou 4-(fenil- C_{1-4} alcóxi)-fenila onde pelo menos um dos grupos fenila é monossustituído, em um composto de fórmula I onde R_1 é bifenilila substituída, 4-fenóxi-fenila ou 4-(fenil- C_{1-4} alcóxi)-fenila onde pelo menos um dos grupos fenila é monossustituído.

- ii) para a produção de um composto de fórmula I onde R_2 é R_3 - R_4 -COOH, hidrolisar um composto de fórmula I onde o COOH presente em R_2 está na forma um éster fisiologicamente hidrolisável, por exemplo um éster metílico.

- iii) para a produção de um composto de fórmula I onde R_2 é R_3 - R_4 -CONR₅R₆, converter um composto de fórmula I onde R_2 é R_3 - R_4 -COOH em um éster ativado e reagir o éster ativado com a amina desejada para introduzir os grupos R_5 e R_6 desejados.

O composto de fórmula II usado como material de partida pode ser obtido pela reação de um composto de fórmula VIII

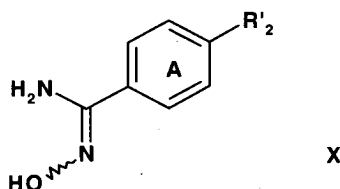


onde R_2 e o anel A são como definidos acima, com hidroxilamina.

O composto de fórmula IV pode ser produzido pela reação de um composto de fórmula IX

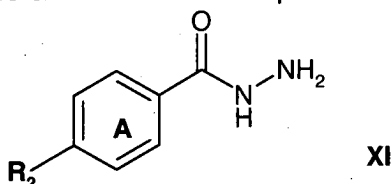


- 5 onde R_1 é como definido acima, ou um derivado funcional do mesmo, por exemplo um éster ativado, um cloreto de acila ou anidrido, com um composto de fórmula X



onde R'_2 é como definido acima.

- 10 Os compostos de fórmula V podem ser preparados pela reação de um composto de fórmula III com um composto de fórmula XI

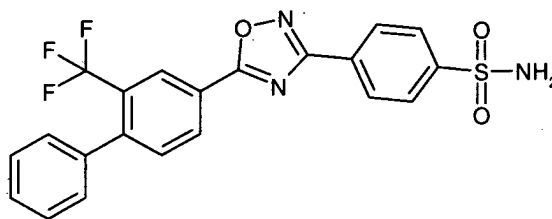


onde R_2 e o anel A são como definidos acima.

- 15 Na medida em que a produção dos materiais de partida não está particularmente descrita, os compostos ou são conhecidos ou podem ser preparados de maneira análoga a métodos conhecidos na literatura ou da maneira descrita adiante.

Os exemplos a seguir são ilustrados da invenção. EDC significa 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida.

Exemplo 1: 4-[5-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzenosulfonamida



a) Ácido 2-trifluorometil-bifenil-4-carboxílico.

A uma solução de ácido 4-cloro-3-trifluormetil benzóico (1 eq.) em THF são adicionados em uma atmosfera inerte o ácido borônico correspondente (1,5 eq.), X-Phos (0,05 eq.), KF (3 eq.) e por fim Pd(OAc)₂ (0,05 eq.), a mistura reacional é então agitada a 90°C por 15 horas. A mistura reacional é concentrada até a secura e purificada usando cromatografia instantânea para dar o composto título.

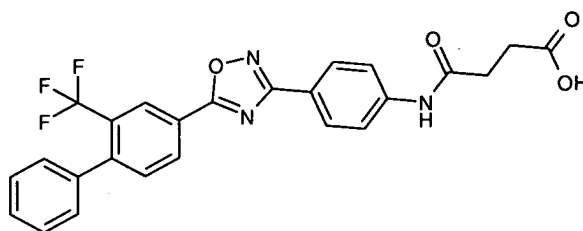
b) N-hidróxi-4-sulfamoíla-benzamidina.

A uma solução de 4-sulfamido benzonitrila (1 eq.) em THF adiciona-se a -25°C (banho de gelo/metanol) uma solução de hidroxilamina em água (20 eq.). A mistura reacional é então agitada à temperatura ambiente por 16 horas. A mistura reacional é extraída com acetato de etila e lavada com água, a camada orgânica é secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. N-hidróxi-4-sulfamoíla-benzamidina é isolada por precipitação usando uma mistura de acetato/hexanos.

c) O composto título é preparado da seguinte maneira:

A uma solução do composto da etapa (1 eq.) em dioxano são adicionados em uma atmosfera inerte EDC (1,3 eq.) e HOBt (1,3 eq.), a mistura reacional é então agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. Em seguida a N-hidróxi-sulfamoíla-benzamidina da etapa b) (1,3 eq.) é adicionada à mistura reacional e agitada por 30 minutos à temperatura ambiente, seguida de agitação por uma noite a 95°C. A mistura reacional é então concentrada até a secura e purificada usando cromatografia instantânea para dar 4-[5-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzenossulfonamida (m/z = 446 (M+H)⁺).

Exemplo 2: Ácido N-{4-[5-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-succinâmico



a) Ácido 2-trifluormetil-bifenil-4-carboxílico.

A uma solução de ácido 4-cloro-3-trifluormetil benzóico (1 eq.) em THF são adicionados em uma atmosfera inerte o ácido borônico correspondente (1,5 eq.), X-Phos (0,05 eq.), KF (3 eq.) e por fim Pd(OAc)₂ (0,05 eq.), a mistura reacional é então agitada a 90°C por 15 horas. A mistura reacional é concentrada até a secura e purificada usando cromatografia instantânea para dar o composto título.

b) N 4-Amino-N-hidróxi-benzamidina.

A uma solução de 4-amino benzonitrila (1 eq.) em THF adiciona-se a -25°C (banho de gelo/metanol) uma solução de hidroxilamina em água (20 eq.). A mistura reacional é então agitada à temperatura ambiente por 16 horas. A mistura reacional é extraída com acetato de etila e lavada com água, a camada orgânica é secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. 4-Amino-N-hidróxi-benzamidina é isolada por precipitação usando uma mistura de acetato/hexanos.

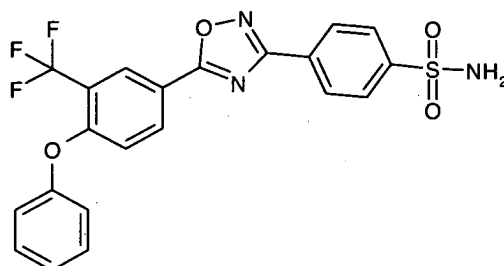
c) 4-[5-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenilamina.

A uma solução do composto da etapa a) (1 eq.) em dioxano são adicionados em uma atmosfera inerte EDC (1,3 eq.) e HOBt (1,3 eq.), a mistura reacional é então agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. Em seguida a N-hidróxi-benzamidina da etapa b) (1,3 eq.) é adicionada à mistura reacional e agitada por 30 minutos à temperatura ambiente, seguida de agitação por uma noite a 95°C. A mistura reacional é então concentrada até a secura e purificada usando cromatografia instantânea para dar 4-[5-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenilamina.

d) A uma solução de 4-[5-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenilamina (1 eq.) em acetonitrila adiciona-se em uma atmosfera inerte anidrido succínico (1,1 eq.), e a mistura reacional é agitada a 90°C por 16 horas. A mistura reacional é então concentrada até a secura e

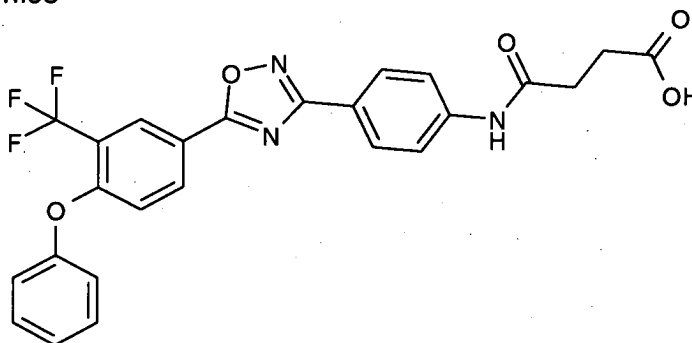
o produto desejado é isolado por filtração depois de precipitação usando uma mistura de acetato de etila hexanos $m/z = 480$ (M-H)⁺.

Exemplo 3: 4-[5-(4-fenóxi-3-trifluormetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzenosulfonamida



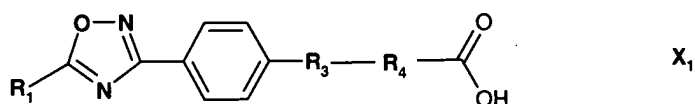
- 5 A uma solução de 4-[5-(4-flúor-3-trifluormetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzeno-sulfonamida obtida seguindo um procedimento como aquele descrito no Exemplo 1 (1 eq.) em DMF são adicionados a 0°C (banho gelo/água) em uma atmosfera inerte fenol (3 eq.) e NaH (3 eq.). A mistura reacional é então agitada à temperatura ambiente por 16 horas. A mistura reacional é resfriada bruscamente com cautela usando uma solução de HCl 2N e extraída com acetato de etila, lavada com água, a camada orgânica é seca
- 10 cada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O produto desejado é isolado por precipitação usando uma mistura de acetato/hexanos ou por HPLC preparatória reversa ($m/z = 460$ (M-H)⁺).

- 15 **Exemplo 4:** Ácido N-{4-[5-(4-fenóxi-3-trifluormetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-succinâmico



O procedimento do Exemplo 3 é repetido porém usando, como material de partida, o ácido N-{4-[5-(4-flúor-3-trifluormetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-succinâmico para dar o composto título ($m/z = 498,4$ (M+H)⁺).

- 20 Seguindo o procedimento descrito nos exemplos 1 a 4 e usando os materiais de partida apropriados, são obtidos os compostos de fórmula X₁



onde R_1 , R_3 e R_4 são como definidos na Tabela 1 abaixo.

TABELA 1

Exemplo	R_1	R_3	R_4	ESI+ MS:
5	2-CF ₃ -4-bifenilila	SO ₂ -NH	CH ₂	m/z = 502 (M-H) ⁻
6	2-CF ₃ -4-bifenilila	SO ₂ -NH	CH ₂ -CH ₂	m/z = 518 (M+H) ⁺
7	2-CF ₃ -3-fenila-5-tienila	SO ₂ -NH	CH ₂ -CH ₂	m/z = 522 (M-H) ⁻
8	2-CF ₃ -4-bifenilila	NH-CO	CH ₂ -CH ₂	m/z = 480 (M-H) ⁻
9	2-CF ₃ -4-bifenilila	CO-NH	4-Cl-1,3-fenileno	m/z = 564 (M+H) ⁺
10	2-CF ₃ -4-bifenilila	CO-NH	CH ₂ -CH ₂	m/z = 482 (M+H) ⁺
11	2-CF ₃ -3-fenila-5-tienila	SO ₂ -NH	CH ₂	m/z = 508 (M-H) ⁻
12	2-CF ₃ -3-fenila-5-tienila	CO-NH	4-Cl-1,3-fenileno	m/z = 570,9 (M+H) ⁺
13	2-CF ₃ -4-bifenilila	CO-NH	CH ₂	m/z = 466 (M-H) ⁻
14	2-CF ₃ -3-fenila-5-tienila	CH ₂ -O	1,4-fenileno	m/z = 523,1 (M+H) ⁺
15	2-CF ₃ -3-fenila-5-tienila	CH ₂ -NH	4-Cl-1,3-fenileno	m/z = 556,1 (M+H) ⁺
16	2-CF ₃ -4'-flúor- 4-bifenilila	SO ₂ -NH	CH ₂	m/z = 520 (M-H) ⁻
17	2-CF ₃ -4-(3'-fluorfenóxi)-fenila	SO ₂ -NH	CH ₂	m/z = 536 (M-H) ⁻
18	2-CF ₃ -4-	SO ₂ -NH	CH ₂	m/z = 470

Exemplo	R ₁	R ₃	R ₄	ESI+ MS:
	etóxi-fenila			(M-H) ⁻
19	2-CF ₃ -2'-flúor- 4-bifenilila	SO ₂ -NH	CH ₂	m/z = 520 (M-H) ⁻
20	2-CF ₃ -2'-trifluormetil-4-bifenilila	SO ₂ -NH	CH ₂	m/z = 570 (M-H) ⁻
21	2-CF ₃ -4-fenozifenila	SO ₂ -NH	CH ₂ CH ₂	m/z = 532 (M-H) ⁻
22	2-CF ₃ -4-fenozifenila	SO ₂ -NH	CH ₂	m/z = 518 (M-H) ⁻
23	2-CF ₃ -4-benzilóxfenil	SO ₂ -NH	CH ₂	m/z = 532 (M-H) ⁻
24	2-CF ₃ -4-trifluoretóxi-fenila	SO ₂ -NH	CH ₂	m/z = 524 (M-H) ⁻
25	2-CF ₃ -4-isopropoxi-fenila	SO ₂ -NH	CH ₂ CH ₂	m/z = 498 (M-H) ⁻
26	2-CF ₃ -4-(2'-fluorfenóxi)-fenila	SO ₂ -NH	CH ₂	m/z = 536 (M-H) ⁻
27	2-CF ₃ -2'-metil-4-bifenilila	SO ₂ -NH	CH ₂	m/z = 516 (M-H) ⁻
28	2-CF ₃ -4-ciclopentiló-xifenila	SO ₂ -NH	CH ₂	m/z = 510 (M-H) ⁻
29	2-CF ₃ -4-(2'-fluorfenóxi)-fenila	SO ₂ -NH	CH ₂ CH ₂	m/z = 550 (M-H) ⁻
30	2-CF ₃ -2'-flúor- 4-bifenilila	SO ₂ -NH	CH ₂ CH ₂	m/z = 536 (M+H) ⁺
31	2-CF ₃ -4-trifluoretóxi-fenila	SO ₂ -NH	CH ₂ CH ₂	m/z = 538 (M-H) ⁻
32	2-CF ₃ -4-(1'-metiltrifluor-etóxi)- fenila	SO ₂ -NH	CH ₂ CH ₂	m/z = 552 (M-H) ⁻

Exemplo	R ₁	R ₃	R ₄	ESI+ MS:
33	2-CF ₃ -4-(1'-ciclopropile-tóxi)- fenila	SO ₂ -NH	CH ₂	m/z = 510 (M-H) ⁻
34	2-CF ₃ -4-ciclopentóxi-fenila	SO ₂ -NH	CH ₂ CH ₂	m/z = 524 (M-H) ⁻
35	2-CF ₃ -4-(1'-ciclopropile-tóxi)- fenila	SO ₂ -NH	CH ₂ CH ₂	m/z = 524 (M-H) ⁻
36	2-CF ₃ -4-bifenilila	NH-CO	CH ₂ -C(CH ₂)	m/z = 494,4 (M+H) ⁺
37	2-CF ₃ -4-bifenilila	NH-CO	CH ₂ -O-CH ₂	m/z = 496 (M-H) ⁻
38	2-CF ₃ -4-bifenilila	NH-CO	CH ₂ -C(CH ₃) ₂	m/z = 510 (M+H) ⁺
39	2-CF ₃ -4-bifenilila	NH-CO	CH ₂	m/z = 468 (M+H) ⁺
40	3-CF ₃ -4-neopentóxi-fenila	SO ₂ -NH	CH(CH ₃)	m/z = 526,4 (M-H) ⁻
41	3-CF ₃ -4-propin-2-ilóxi-fenila	SO ₂ -NH	CH(CH ₃)	m/z = 494,3 (M-H) ⁻
42	3-CF ₃ -4-isobutóxi-fenila	SO ₂ -NH	CH(CH ₃)	m/z = 512,2 (M-H) ⁻
43	3-CF ₃ -4-fenozifenila	SO ₂ -NH	C(CH ₃) ₂	m/z = 548,3 (M+H) ⁺
44	3-CF ₃ -4-(ciclobutil-metóxi)-fenila	SO ₂ -NH	CH(CH ₃)	m/z = 524,2 (M-H) ⁻
45	2-CF ₃ -2'-etil-4-bifenilila	SO ₂ -NH	CH ₂	m/z = 530 (M-H) ⁻
46	2-CF ₃ -2'-metil-4-bifenilila	SO ₂ -NH	CH ₂ -CH ₂	m/z = 546,3 (M-H) ⁻
47	2-CF ₃ -3'-metóxi-4-bifenilila	SO ₂ -NH	CH ₂ -CH ₂	m/z = 562 (M-H) ⁻

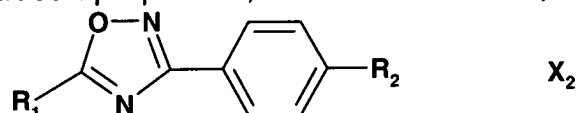
Exemplo	R ₁	R ₃	R ₄	ESI+ MS:
48	2-CF ₃ -2'-cloro-4-bifenilila	SO ₂ -NH	CH ₂ -CH ₂	m/z = 550 (M-H) ⁻
49	3-CF ₃ -4-isopropóxi-fenila	SO ₂ -NH	CH(CH ₃)	m/z = 498 (M-H) ⁻
50	3-CF ₃ -4-(2',2',2'-triflúor-1',1'-dimetil-etil)-fenila	SO ₂ -NH	CH ₂ -CH ₂	m/z = 498,4 (M+H) ⁺
51	2-CF ₃ -3'-flúor-4-bifenilila	SO ₂ -NH	CH ₂ -CH ₂	m/z = 534 (M-H) ⁻
52	3-CF ₃ -4-(ciclopropil-metóxi)-fenila	NH-CO	CH ₂ -CH ₂	m/z = 476,4 (M+H) ⁺
53	2-CF ₃ -2'-metil-4-bifenilila	SO ₂ -NH	CH ₂ -CH ₂	m/z = 530 (M-H) ⁻
54	3-CF ₃ -4-(3'-fluorfenóxi)-fenila	SO ₂ -NH	CH ₂ -CH ₂	m/z = 550 (M-H) ⁻
55	2-CF ₃ -4-bifenilila	NH-CO	1,2-fenileno	m/z = 536,4 (M+H) ⁺
56	2-CF ₃ -2'-CF ₃ -4-bifenilila	SO ₂ -NH	CH ₂ -CH ₂	m/z = 583,9 (M-H) ⁻
57	3-CF ₃ -4-(2'-metil-fenóxi)-fenila	SO ₂ -NH	CH ₂ -CH ₂	m/z = 534,2 (M+H) ⁺
58	3-CF ₃ -4-(2'-flúor-etóxi)-fenila	SO ₂ -NH	CH(CH ₃)	m/z = 504,3 (M+H) ⁺
59	3-CF ₃ -4-fenóxi	SO ₂ -NH	CH(CH ₃)	m/z = 533,4 (M+H) ⁺
60	3-CF ₃ -4-(2',2',2'-triflúor-etóxi)-fenila	SO ₂ -NH	CH(CH ₃)	m/z = 540,2 (M+H) ⁺

Exemplo	R ₁	R ₃	R ₄	ESI+ MS:
61	3-CF ₃ -4-(3'-flúor-fenóxi)-fenila	SO ₂ -NH	CH(CH ₃)	m/z = 552,1 (M+H) ⁺
62	2-CF ₃ -2'-CF ₃ -4-bifenilila	SO ₂ -NH	CH ₂	m/z = 588,3 (M+H) ⁺
63	3-CF ₃ -4-(2'-flúor-fenóxi)-fenila	SO ₂ -NH	CH(CH ₃)	m/z 552,1 (M+H) ⁺
64	2-CF ₃ -4'-flúor-4-bifenilila	SO ₂ -NH	CH ₂ -CH ₂	m/z = 534 (M-H) ⁻
65	2-CF ₃ -4-bifenilila	NH-CO	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	m/z = 496,4 (M+H) ⁺
66	3-CF ₃ -4-fenóxi-fenila	NH-CO	CH ₂ -CH ₂	m/z = 498,4 (M+H) ⁺
67	3-CF ₃ -4-(2'-CF ₃ -fenóxi)-fenila	NH-CO	CH ₂ -CH ₂	m/z = 566,3 (M+H) ⁺
68	3-CF ₃ -isopropóxi-fenila	NH-CO	CH ₂ -CH ₂	m/z = 469,4 (M+H) ⁺
69	2-CF ₃ -2'-Cl-4-bifenilila	SO ₂ -NH	CH ₂	m/z = 536 (M-H) ⁻
70	3-CF ₃ -4-(2',2',2'-triflúor-etóxi)-fenila	NH-CO	SO ₂ -NH	m/z = 504,3 (M+H) ⁺
71	3-CF ₃ -4-(2'-metil-fenóxi)-fenila	NH-CO	CH ₂ -CH ₂	m/z = 512,4 (M+H) ⁺
72	2-CF ₃ -3'-flúor-4-bifenilila	SO ₂ -NH	CH ₂	m/z = 520 (M-H) ⁻
73	3-CF ₃ -4-(2',2',2'-triflúor-1'-metil-etóxi)-fenila	SO ₂ -NH	CH ₂	m/z = 538 (M-H) ⁻
74	3-CF ₃ -4-(3'-flúor-fenóxi)-	NH-CO	CH ₂ -CH ₂	m/z = 516,4 (M+H) ⁺

Exemplo	R ₁	R ₃	R ₄	ESI+ MS:
	fenila			
75	2-CF ₃ -4-bifenilila	NH-CO	2,2-dimetil-propil	m/z = 524,5 (M+H) ⁺
76	3-CF ₃ -4-(2'-flúor- fenóxi)-fenila	NH-CO	CH ₂ -CH ₂	m/z = 516,4 (M+H) ⁺
77	3-CF ₃ -4-flúor-fenila	SO ₂ -NH	CH ₂ -CH ₂	m/z = 458 (M-H) ⁻
78	3-CF ₃ -4-(benzilóxi)-fenila	SO ₂ -NH	CH ₂	m/z = 532 (M-H) ⁻
79	3-CF ₃ -4-Cl-fenila	SO ₂ -NH	CH ₂ -CH ₂	m/z = 474 (M-H) ⁻
80	2-CF ₃ -2'-CF ₃ O-4-bifenilila	SO ₂ -NH	CH ₂ -CH ₂	m/z = 586 (M-H) ⁻
81	3-Br-4-(fenóxi)-fenila	SO ₂ -NH	CH ₂ -CH ₂	m/z = 545,9 (M+H) ⁺
82	3-Br-4-(isopropóxi)-fenila	SO ₂ -NH	CH ₂ -CH ₂	m/z = 513,1 (M+H) ⁺
83	3-Br-4-(2'-F-fenóxi)-fenila	SO ₂ -NH	CH ₂	m/z = 548,4 (M+H) ⁺
84	3-Br-4-(ciclopentóxi)-fenila	SO ₂ -NH	CH ₂ -CH ₂	m/z = 536,1 (M+H) ⁺
85	3-Br-4-(2'-F-fenóxi)-fenila	SO ₂ -NH	CH ₂ -CH ₂	m/z = 562,4 (M+H) ⁺
86	3-Br-4-(triflúor-etanoóxi)-fenila	SO ₂ -NH	CH ₂	m/z = 536,3 (M+H) ⁺
87	3-Br-4-(triflúor-etanoóxi)-fenila	SO ₂ -NH	CH ₂ -CH ₂	m/z = 550,3 (M+H) ⁺
88	3-CN-4-(triflúor-etanoóxi)-	SO ₂ -NH	CH ₂	m/z = 481,1 (M-H) ⁻

Exemplo	R ₁	R ₃	R ₄	ESI+ MS:
	fenila			
89	3-CN-4-(fenóxi)-fenila	SO ₂ -NH	CH ₂	m/z = 475,0 (M-H) ⁻

Seguindo o procedimento descrito nos exemplos 1 a 4 e usando os materiais de partida apropriados, são obtidos os compostos de fórmula X₂



onde R₁ e R₂ são como definidos na Tabela 2 abaixo.

TABELA 2

Exemplo	R ₁	R ₂	ESI+ MS:
90	2-CF ₃ -2'-flúor- 4-bifenilila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 462 (M-H) ⁻
91	2-CF ₃ -4-bifenilila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 446 (M+H) ⁺
92	2-CF ₃ -3-fenil-5-tienila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 452,1
93	2-CF ₃ -2'-metil- 4-bifenilila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 460 (M+H) ⁺
94	2-CF ₃ -3-fenil-5-tienila	CH ₂ -NH ₂	m/z = 402,1
95	2-CF ₃ -3-fenil-5-tienila	CH ₂ -OH	m/z = 403,1
96	2-CF ₃ -3-fenil-5-tienila	CO-NH ₂	m/z = 416,3
97	2-CF ₃ -4'-metil- 4-bifenilila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 460 (M+H) ⁺
98	2-CF ₃ -3-fenil-5-tienila	C(CH ₃) ₂ -OH	m/z = 430,2
99	2-CF ₃ -4-bifenilila	NH-CO-CH ₃	m/z = 422 (M-H) ⁻
100	2-CF ₃ -4'-flúor- 4-bifenilila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 464 (M+H) ⁺
101	2-CF ₃ -3-fenil-5-tienila	CH ₂ -O-CO-CH ₃	m/z = 445,2
102	2-CF ₃ -4-bifenilila	NH ₂	m/z = 382 (M+H) ⁺
103	4-ciclohexil-fenila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 384,5

Exemplo	R ₁	R ₂	ESI+ MS:
			(M+H) ⁺
104	2-CF ₃ -3'-metóxi-4-bifenilila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 474 (M-H) ⁻
105	2-CF ₃ -3-fenila-5-tienila	CH ₂ -F	m/z = 405,2
106	2-CF ₃ -4-bifenilila	CF ₃	m/z = 435 (M+H) ⁺
107	2-metóxi- 4-bifenilila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 408 (M+H) ⁺
108	2-CF ₃ -4'-metóxi-4-bifenilila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 474,3 (M-H) ⁻
109	2-CF ₃ -3-fenila-5-tienila	CH ₂ -O-CH ₃	m/z = 417,2
110	2-CF ₃ -3-fenila-5-tienila	CH ₂ -CH ₃	m/z = 401,2
111	2-CF ₃ -3-fenila-5-tienila	COOH	m/z = 417,1
112	2-CF ₃ -4-fenóxi fenila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 460 (M-H) ⁻
113	3-fenila-5-tienila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 383 (M+H) ⁺
114	2-CF ₃ -4-(2'-fluoretóxi)fenila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 430 (M-H) ⁻
115	2-CF ₃ -4-isopropóxi fenila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 426 (M-H) ⁻
116	2-CF ₃ -4-trifluoretóxi fenila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 466 (M-H) ⁻
117	2-CF ₃ -4-2'-fluorfenóxi fenila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 478 (M-H) ⁻
118	2-CF ₃ -4-benzilóxi fenila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 474 (M-H) ⁻
119	2-flúor-4-bifenilila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 396,4 (M+H) ⁺
120	2-CF ₃ -4-(1'-metiltrifluoretóxi)-fenila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 480 (M-H) ⁻
121	2-CF ₃ -4-(1'-metilpropóxi)-fenila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 440 (M-H) ⁻
122	2-CF ₃ -4-	SO ₂ -NH ₂	m/z = 454 (M+H) ⁺

Exemplo	R ₁	R ₂	ESI+ MS:
	ciclopentóxi-fenila		
123	2-CF ₃ -4-(1'-ciclopropil-etóxi)-fenila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 454 (M+H) ⁺
124	3-CF ₃ -4-(3'-flúor-fenóxi)-fenila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 478,1 (M-H) ⁻
125	2-CF ₃ -2'-CF ₃ -4-bifenilila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 528,1 (M-H) ⁻
126	3-CF ₃ -4-(4'-cloro-fenóxi)-fenila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 494,1 (M-H) ⁻
127	3-CF ₃ -4-/ciclobutil-metóxi)-fenila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 452,1 (M-H) ⁻
128	3-CF ₃ -4-isobutóxi-fenila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 440,1 (M-H) ⁻
129	3-CF ₃ -4-(2'-metóxi-fenóxi)-fenila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 490,1 (M-H) ⁻
130	3-CF ₃ -4-(3'-metóxi-fenóxi)-fenila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 490,2 (M-H) ⁻
131	3-CF ₃ -4-(2'-ciclopropil-etóxi)-fenila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 452,2 (M-H) ⁻
132	3-CF ₃ -4-(propin-2ílóxi)-fenila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 422,1 (M-H) ⁻
133	3-CF ₃ -4-(2'-pentafluor-1'-metóxi-etóxi)-fenila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 530,1 (M-H) ⁻
134	3-CF ₃ -4-(ciclopropil-metóxi)-fenila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 438,1 (M-H) ⁻
135	3-CF ₃ -4-ciclobutóxi-fenila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 438,2 (M-H) ⁻
136	3-CF ₃ -4-ciclohexil-óxi-fenila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 466,2 (M-H) ⁻
137	3-CF ₃ -4-(2'-cloro-fenóxi)-fenila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 494,1 (M-H) ⁻
138	3-CF ₃ -4-(2'-metil-fenóxi)-fenila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 474,1 (M-H) ⁻
139	3-CF ₃ -4-(2'-etóxi-etóxi)-fenila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 456,4 (M-H) ⁻

Exemplo	R ₁	R ₂	ESI+ MS:
140	3-CF ₃ -4-(2'-metóxi-1'-metil)-fenila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 456,1 (M-H) ⁻
141	3-CF ₃ -4-(4'-flúor-fenóxi)-fenila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 478,1 (M-H) ⁻
142	3-CF ₃ -4-(5'-pirrolidonil-metóxi)-fenila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 528,1 (M-H) ⁻
143	3-CF ₃ -4-neopentóxi-fenila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 454,1 (M-H) ⁻
144	3-CF ₃ -4-(2'-2',2'-triflúor-1',1'-dimetil-etóxi)-fenila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 496,2 (M+H) ⁺
145	3-CF ₃ -4-ciclopentóxi-fenila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 454 (M+H) ⁺
146	3-CF ₃ -4-etóxi-fenila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 412 (M-H) ⁻
147	3-CF ₃ -4-(1'-metil-alil)-fenila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 438 (M-H) ⁻
148	3-CF ₃ -4-(3'-metil-buten-2-il)-fenila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 452 (M-H) ⁻
149	3-Cl-4-(isopropilóxi)-fenila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 393,9 (M+H) ⁺
150	3-Cl-4-(triflúor-etanoóxi)-fenila	SO ₂ -NH ₂	
151	3-Br-4-(ciclopropano-metóxi)-fenila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 450,0 (M+H) ⁺
152	3-Br-4-(triflúor-etanoóxi)-fenila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 478,5 (M-H) ⁻
153	3-Br-4-(3'-trifluoriso-propilóxi)-fenila	SO ₂ -NH ₂	
154	3-Br-4-(1-metil-ciclopropanometóxi)-fenila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 464,2 (M+H) ⁺
155	3-Br-4-(fenóxi)-fenila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 472,1 (M+H) ⁺
156	3-Br-4-	SO ₂ -NH ₂	

Exemplo	R ₁	R ₂	ESI+ MS:
	(ciclobutanóxi)- fenila		
157	(R) 3-Br-4-(butan- 2-óxi)-fenila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 452,4 (M+H) ⁺
158	(S) 3-Br-4-(butan- 2-óxi)-fenila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 452,4 (M+H) ⁺
159	3-Br-4-(2'-metil- propan-1-óxi)- fenila	SO ₂ -NH ₂	
160	3-Br-4- (isopropóxi)-fenila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 438,0 (M+H) ⁺
161	3-Br-4-(3'-F- fenóxi)-fenila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 490,4 (M+H) ⁺
162	3-Br-4-(2'-Cl- fenóxi)-fenila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 507,8 (M+H) ⁺
163	3-Br-4-(2'-F- fenóxi)-fenila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 491,1 (M+H) ⁺
164	3-Br-4- (isopropóxi)-fenila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 493,3 (M+H) ⁺
165	3-Br-4-(2'-metil- fenóxi)-fenila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 486,3 (M+H) ⁺
166	3-CN-4-(trifluór- etanoóxi)-fenila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 423,1 (M-H) ⁻
167	3-CN-4-(ciclopro- panometóxi)-fenila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 395,2 (M-H) ⁻
168	3-CN-4- (isopropóxi)-fenila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 383,2 (M-H) ⁻
169	3-CN-4-(fenóxi)- fenila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 417,2 (M-H) ⁻
170	3-CN-4-(3'- trifluorisopropilóxi)- fenila	SO ₂ -NH ₂	
171	3-CN-4-(2'-F- fenóxi)-fenila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 435,2 (M-H) ⁻

Exemplo	R ₁	R ₂	ESI+ MS:
172	5-cloro-4-isopropóxi-3-piridila	SO ₂ -NH ₂	
173	5-cloro-4-ciclobutóxi-3-piridila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 406,8 (M ⁺ H) ⁺
174	5-cloro-4-trifluoretóxi-3-piridila	SO ₂ -NH ₂	m/z = 434,6 (M-H) ⁻
175	2-CF ₃ -4-bifenilila	CH ₂ -NH ₂	m/z = 396,4 (M ⁺ H) ⁺
176	2-CF ₃ -4-bifenilila	C(CH ₃) ₂ -NH ₂	m/z = 324,4 (M ⁺ H) ⁺
177	3-CF ₃ -4-trifluoretóxi-fenila	CH ₂ -NH ₂	m/z = 418,3 (M ⁺ H) ⁺
178	3-CF ₃ -4-isopropóxi-fenila	CH ₂ -NH ₂	m/z = 378,4 (M ⁺ H) ⁺

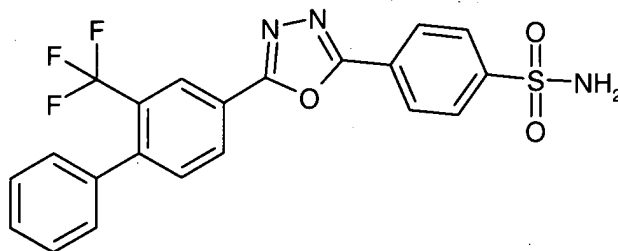
Exemplo 175: O composto do Exemplo 175 é preparado repetindo o procedimento do Exemplo 1, porém usando, como material de partida, éster ter-butílico do ácido [4-(N- hidroxycarbamimidoil)-benzil]-carbâmico (disponível depois de N-proteção com BOC₂O em dioxano/água/NaOH a partir do cloridrato de 4-aminometil-benzonitrila comercial) e subsequente formação da N-hidróxi amidina com hidroxilamina a 50% em água e THF como solvente) para dar o composto título depois da remoção do grupo Boc-protetor com TFA/água (95/5; 5 min., temperatura ambiente).

Exemplo 176: O composto é preparado da maneira descrita para o composto do exemplo 175, porém usando, como material de partida, 4-(1-amino-1-metil- etil)-benzonitrila.

Exemplo 177: A uma solução de éster ter-butílico do Ácido {4-[5-(4-flúor-3-trifluormetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzil}-carbâmico obtido seguindo um procedimento como aquele descrito no Exemplo 1 e no Exemplo 175 (1 eq.) em DMF são adicionado a 0°C (banho de gelo/água) em uma atmosfera inerte NaH (3 eq.) e depois 30 minutos trifluoretanol (5 eq.) e. A mistura reacional é então agitada à temperatura ambiente por 16 horas. A mistura reacional é resfriada bruscamente com cautela com ácido acético (95%) e concentrada. Depois disso, o resíduo é dissolvido em cloreto de metileno, lava-

do com água, a camada orgânica é secada em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O produto desejado é obtido depois de purificação sobre sílica-gel (ciclohexano/acetato de etila 4/1 como fase móvel) e subsequente desproteção (de acordo com o Exemplo 175).

- 5 Exemplo 179: 4-[5-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benzenossulfonamida,



4-Hidrazinocarbonil-benzenossulfonamida.

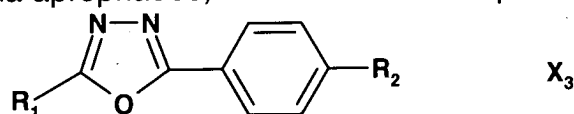
- A uma solução de ácido 4-sulfonamido benzóico (1 eq.) em THF são adicionados em uma atmosfera inerte Et_3N (1,3 eq.) e cloreto de sulfonila (1,1 eq.). A mistura reacional é então agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. A temperatura é abaixada para 0°C (banho de gelo/água) e hidrazina em solução em metanol (30 eq.) é lentamente adicionada à mistura reacional, e a mistura resultante é agitada a uma temperatura de 0°C à temperatura ambiente por 2 horas. A mistura reacional é resfriada bruscamente com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica é secada em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada à pressão reduzida. O produto desejado é isolado por precipitação usando uma mistura de acetato/hexanos.

- A uma solução de ácido 4-fenil-3-trifluormetil benzóico (já descrito) (1 eq.) em THF são adicionados em uma atmosfera inerte Et_3N (1,3 eq.) e cloreto de sulfonila (1,1 eq.), a mistura reacional é então agitada à temperatura ambiente por 5 horas. A mistura reacional é resfriada bruscamente com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica é secada em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada à pressão reduzida. 4-[N'-(2-trifluormetil-bifenil-4-carbonil)-hidrazinocarbonil]-benzenossulfonamida é isolada usando cromatografia instantânea.

A uma solução de 4-[N'-(2-trifluormetil-bifenil-4-carbonil)-hidrazinocarbonil]-benzenossulfonamida (1 eq.) em acetonitrila são adicio-

nados em uma atmosfera inerte Et_3N (1,3 eq.) e o reagente de Burgess (1,5 eq.). A mistura reacional é então agitada ao refluxo por 10 horas. A mistura reacional é concentrada até a secura e purificada usando cromatografia instantânea (acetato de etila/hexanos) para dar a 4-[5-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benzenossulfonamida desejada ($m/z = 444$ (M-H^-)).

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 179 e usando os materiais de partida apropriados, são obtidos os compostos de fórmula X_3

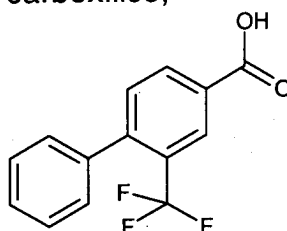


onde R_1 e R_2 são como definidos na Tabela 3 abaixo.

TABELA 3

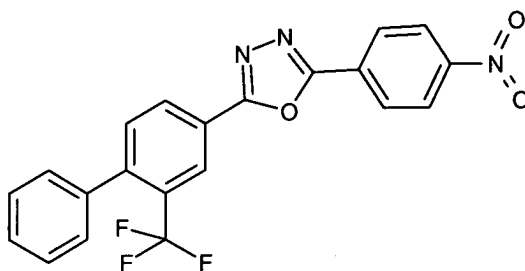
Exemplo	R_1	R_2	ESI+ MS:
180	2- CF_3 -3-fenil-5-tienila	$\text{SO}_2\text{-NH}_2$	$m/z = 450$ (M-H^-)
181	2- CF_3 -3-fenil-5-tienila	$\text{CH}_2\text{-OH}$	$m/z = 401$ (M-H^-)
182	2- CF_3 -4-bifenilil	$\text{SO}_2\text{-NH}_2$	$m/z = 444$ (M-H^-)

10 Exemplo 183: 4-[5-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamina
Ácido 2-trifluormetil-bifenil-4-carboxílico,



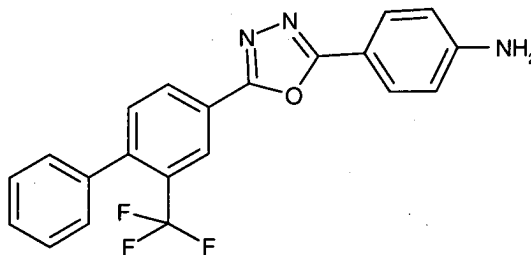
Ácido 4-cloro-3-(trifluormetil)-benzóico (1 eq.), ácido fenilborônico (1,8 eq.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ e diciclohexilfosfino-2,4,6-triisopropilbifenila são dissolvidos em THF e a mistura é refluxada por 90 minutos. Depois de esfriar a mistura reacional é filtrada através de Hyflo Super Cel® e concentrada. O resíduo bruto é purificado sobre sílica-gel usando éter dietílico/c-hexano como fase móvel.

5-(4-Nitro-fenil)-3-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol



- Ácido 2-trifluormetil-bifenil-4-carboxílico (1 eq.) é dissolvido em POCl_3 e 4-nitrobenzidrazida (1 eq.) é adicionada. Depois de 3 horas ao refluxo um outro equivalente de 4-nitrobenzidrazida é adicionado e a mistura é mantida por mais 3 horas em refluxo. Depois da remoção do POCl_3 à pressão reduzida o resíduo é dissolvido em acetato de etila e extraído com solução saturada de NaHCO_3 . A camada orgânica é secada em Na_2SO_4 e o produto título é usado na etapa seguinte sem purificação posterior.

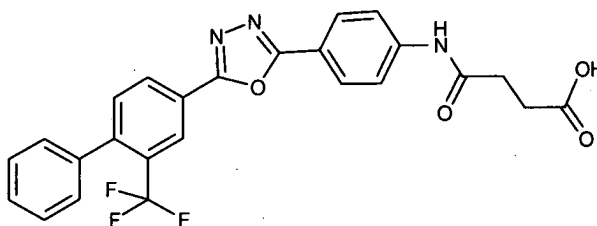
4-[5-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamina



- 5-(4-Nitro-fenil)-3-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol é dissolvido em acetato de etila/metanol 1/1 e hidrogenado à temperatura ambiente à pressão normal com $\text{Pd/C}_{10\%}$ como catalisador por 16 horas. Depois de filtração através de Hyflo Super Cel[®], a mistura reacional é concentrada e purificada sobre sílica-gel (cloreto de metileno → cloreto de metileno/metanol 95/5 como fase móvel).

- 15 ESI-MS (ESI^+): 380 ($\text{M} - 1\text{H}$)⁺

Exemplo 184: Ácido N-[4-[5-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil]-succinâmico

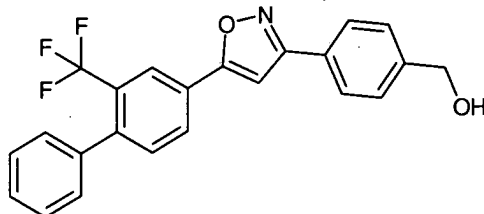


4-[5-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamina (1 eq.) é dis-

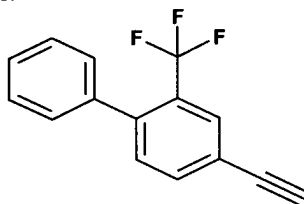
solvida em cloreto de metileno e 4-metilmorfolina (2 eq.) e anidrido succínico (2 eq.) é adicionado. Depois de 16 horas à temperatura ambiente o produto título puro é obtido depois de cromatografia de coluna sobre sílica-gel (cloreto de metileno → cloreto de metileno/metanol 90/10 como fase móvel).

5 ESI-MS (ESI⁻): (M - 1H)⁻: 480 (M - 1H)⁻

Exemplo 185: {4-[5-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-isoxazol-3-il]-fenil}-metanol



4-Etinil-2-trifluormetil-bifenila



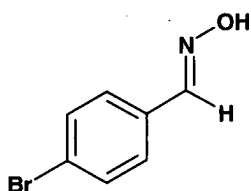
A uma solução de 4-bromo-2-trifluorânilina (1 eq.) em benzeno
 10 adiciona-se em uma atmosfera inerte nitrito de n-pentilaa (1 eq.) a 50°C. Depois de uma hora em refluxo adiciona-se um segundo equivalente de nitrito de n-pentila. Depois de mais duas horas em refluxo, a mistura reacional é resfriada para a temperatura ambiente e concentrada à pressão reduzida. O resíduo escuro é purificado sobre sílica-gel usando c-hexano → acetato de
 15 etila/c-hexano9/1 como fase móvel (óleo laranja pálido) para dar 4-bromo-2-trifluormetil-bifenila.

4-Bromo-2-trifluormetil-bifenila (1 eq.) é dissolvido em tolueno/trietilamina (4/1) em uma atmosfera de gás argônio e CuI (0,33 eq.) e Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (0,42 eq.) são adicionados e a mistura é mantida a 60°C por 20
 20 minutos. Depois disso trimetilsililacetileno (11,6 eq.) é adicionado em gotas à mistura reacional. Depois de 18 horas a 60°C, a mistura reacional é resfriada para a temperatura ambiente, filtrada através de Hyflo Super Cel[®] e extraída 3 vezes com solução aquosa saturada de NH₄Cl. A camada orgânica é secada com Na₂SO₄, concentrada e purificada sobre sílica-gel usando c-hexano como eluente produzindo um líquido castanho pálido, trimetil-(2-
 25

trifluormetil-bifenil-4-iletinil)-silano.

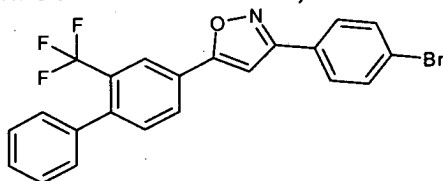
- Trimetil-(2-trifluormetil-bifenil-4-iletinil)-silano é dissolvido em metanol/ NaOH 1N (4/1) e mantido à temperatura ambiente por 1 hora. Depois de remoção do metanol à pressão reduzida, o resíduo é dissolvido em cloreto de metileno e extraído com solução aquosa diluída de HCl. A fase orgânica é secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada. 4-Etinil-2-trifluormetil-bifenila é obtido como um líquido castanho pálido.

4-bromo-benzaldeído oxima



- A uma solução de 4-bromobenzaldeído (1 eq.) em etanol são adicionados à temperatura ambiente K₂CO₃ (1,1 eq.) e cloridrato de hidroxilamina (1 eq.). Depois de 18 horas à temperatura ambiente, a mistura reacional é filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo cristalino é dissolvido em cloreto de metileno e extraído com solução aquosa diluída de HCl. A solução aquosa é extraída com acetato de etila e as fases orgânicas combinadas são secadas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas. O resíduo castanho pálido cristalino (4-bromo-benzaldeído oxima) é usado para formação de isoxazol sem qualquer purificação posterior.

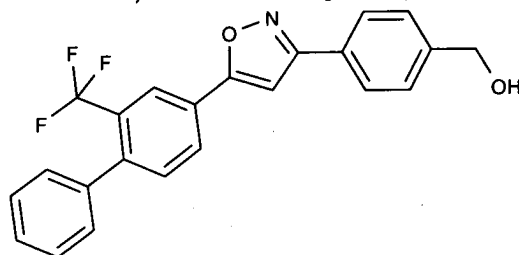
3-(4-bromo-fenil)-5-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-isoxazol



- A uma solução de 4-etinil-2-trifluormetil-bifenila (1 eq.) em cloreto de metileno uma solução aquosa a 10% de NaOCl é adicionada a 0°C. Depois disso uma solução de 4-bromo-benzaldeído oxima (1,1 eq.) (b) é adicionada e em seguida agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura reacional é diluída com cloreto de metileno e extraída 3 vezes com água. A camada orgânica é secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada. Depois de recristalização a partir de metanol obtém-se o 3-(4-bromo-fenil)-5-(2-

trifluormetil-bifenil-4-il)-isoxazol (cristais castanho pálido) puro.

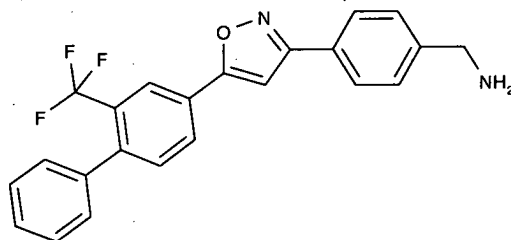
{4-[5-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-isoxazol-3-il]-fenil}-metanol



O composto título é obtido usando no procedimento do 3-(4-bromo-fenil)-5-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-isoxazol usando 4-hidroximetil-
5 benzaldeído oxima em vez de 4-bromo-benzaldeído oxima.

ESI-MS (ESI⁺): 396 (M + 1H)⁺

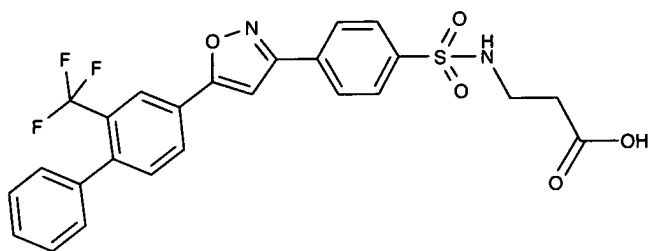
Exemplo 186: 4-[5-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-isoxazol-3-il]-benzilamina,



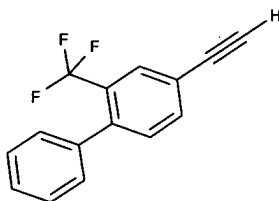
A uma solução do produto final do Exemplo 185 {4-[5-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-isoxazol-3-il]-fenil}-metanol (1 eq.) em cloreto de metileno/CCl₄ 1/4 são adicionados azida de sódio (1,2 eq.) e trifenilfosfina (2,1 eq.). Depois de 6 horas ao refluxo, a mistura reacional é resfriada para a temperatura ambiente, resfriada bruscamente com água e extraída 3 vezes com cloreto de metileno. A matéria-prima (azida) é purificada sobre sílica-gel com cloreto de metileno como fase móvel. O intermediário purificado (azida) é dissolvido em metanol e hidrogenado à pressão normal com Pd/C_{10%} como catalisador até todo o material de partida desaparecer. Depois disso, a mistura reacional é filtrada através de Hyflo Super Cel[®], concentrada e purificada sobre sílica-gel usando cloreto de metileno/metanol/ácido acético_{50%} 9/1/0,125 como eluente para dar o composto título (sal de acetato) como um
20 liofilizado amarelo pálido.

ESI-MS (ESI⁺): 395 (M + 1H)⁺

Exemplo 187: Ácido {4-[5-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-isoxazol-3-il]-benzenosulfonil-amino}-propiónico



4-Etinil-2-trifluormetil-bifenila



A uma solução de 4-bromo-2-trifluoranilina (1 eq.) em benzeno adiciona-se em uma atmosfera inerte nitrito de n-pentilaa (1 eq.) a 50°C. Depois de uma hora em refluxo adiciona-se um segundo equivalente de nitrito de n-pentila. Depois de mais duas horas de refluxo, a mistura reacional é resfriada para a temperatura ambiente e concentrada à pressão reduzida. O resíduo escuro é purificado sobre sílica-gel usando c-hexano → acetato de etila/c-hexano9/1 como fase móvel (óleo laranja pálido) para dar 4-bromo-2-trifluormetil-bifenila.

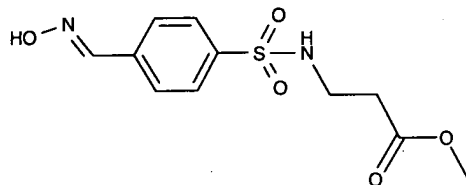
10 4-Bromo-2-trifluormetil-bifenila (1 eq.) é dissolvido em tolueno/trietilamina (4/1) em uma atmosfera de gás argônio e CuI (0,33 eq.) e $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ (0,42 eq.) são adicionados e a mistura é mantida a 60°C por 20 minutos. Depois disso trimetilsililacetileno (11,6 eq.) é adicionado em gotas à mistura reacional. Depois de 18 horas a 60°C a mistura reacional é resfriada

15 para a temperatura ambiente, filtrada através de Hyflo Super Cel[®] e extraída 3 vezes com solução aquosa saturada de NH_4Cl . A camada orgânica é seca com Na_2SO_4 , concentrada e purificada sobre sílica-gel usando c-hexano como eluente produzindo um líquido castanho pálido (trimetil-(2-trifluormetil-bifenil-4-iletinil)-silano).

20 Trimetil-(2-trifluormetil-bifenil-4-iletinil)-silano é dissolvido em metanol/NaOH 1N (4/1) e mantido à temperatura ambiente por 1 hora. Depois de remoção do metanol à pressão reduzida, o resíduo é dissolvido em cloreto de metileno e extraído com solução aquosa diluída de HCl. A fase orgânica é secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada. Obtém-se um líquido casta-

nho pálido.

Éster metílico do ácido 3-[4-(Hidroxiimino-metil)-benzenossulfonilamino]-propiónico,

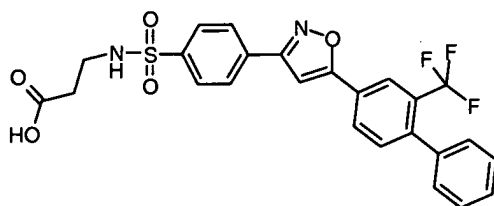


A uma solução de cloreto de 4-ciano-benzenossulfonila (1 eq.) em piridina seca adiciona-se à temperatura ambiente H-β-Ala-OMe (1 eq.). Depois de uma hora à temperatura ambiente a mistura reacional é concentrada à pressão reduzida e o resíduo é dissolvido em acetato de etila e extraído com solução aquosa diluída de HCl. A fase orgânica é secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O resíduo castanho pálido semelhante a mel (éster metílico do ácido 3-(4-ciano-benzenossulfonilamino)-propiónico) é usado na etapa b) sem qualquer purificação posterior.

Éster metílico do ácido 3-(4-ciano-benzenossulfonilamino)-propiónico (1 eq.) é dissolvido em ácido fórmico (75%) e Ra-Ni (FLUKA 83440; 4 eq.) é adicionado. Depois de 3 horas a 100°C, a mistura reacional é filtrada através de Hyflo Super Cel[®] e o catalisador/Hyflo Super Cel[®] é lavado 2 vezes com etanol (com cautela → inflamável). A solução resultante é concentrada e é usada na etapa 3) sem qualquer purificação posterior.

Cloridrato de hidroxilamina (1,25 eq.) é dissolvido em água e NaHCO₃ (1,9 eq.) é adicionado. Depois de 30 minutos à temperatura ambiente, o produto final da etapa 2) dissolvido em metanol é adicionado. Depois de 2 horas à temperatura ambiente, a mistura reacional é concentrada e o resíduo é extraído 3 vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas são secadas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas. Depois de purificação (cromatografia instantânea; sílica-gel; cloreto de metileno/metanol 95/5 como fase móvel) o composto título puro é isolado.

Ácido 3-{4-[5-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-isoxazol-3-il]-benzenossulfonilamino}-propiónico,



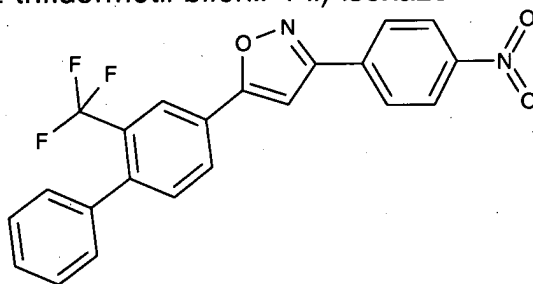
A uma solução de 4-etinil-2-trifluormetil-bifenila (1 eq.) em cloreto de metileno uma solução aquosa a 10% de NaOCl é adicionada a 0°C. Depois disso, uma solução de éster metílico do ácido 3-[4-(hidroxiimino-metil)-benzenossulfonilamino]-propiónico (1,1 eq.) é adicionada e em seguida agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura reacional é diluída com cloreto de metileno e extraída 3 vezes com água. As camadas orgânicas combinadas são secadas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas.

O éster resultante é saponificado da seguinte maneira: LiOH (1,6 eq.) é dissolvido em metanol/água (1/1) e o éster (1 eq.) é adicionado. Depois de 4 horas a 50°C, o metanol é removido à pressão reduzida, o pH é ajustado em ~3 com HCl 1N e a mistura reacional é extraída 3 vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas são secadas em Na₂SO₄, filtradas, concentradas e purificadas sobre sílica-gel (cloreto de metileno/metanol 95/5 como fase móvel).

ESI-MS (ESI⁻): 515 (M - 1H)⁻

Exemplo 188: 4-[5-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-isoxazol-3-il]-fenilamina.

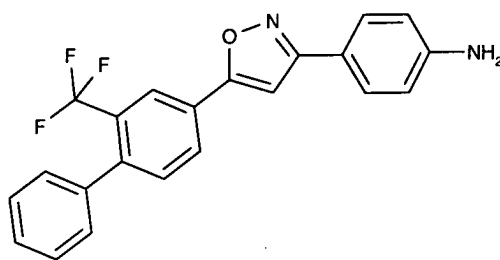
3-(4-Nitro-fenil)-5-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-isoxazol



O composto título é obtido usando no procedimento do 3-(4-bromo-fenil)-5-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-isoxazol usando 4-nitro-benzaldeído oxima em vez de 4-bromo-benzaldeído oxima.

ESI-MS (ESI⁺): 411 (M + 1H)⁺

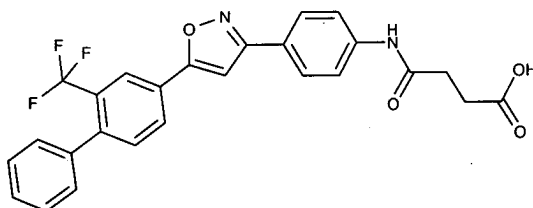
4-[5-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-isoxazol-3-il]-fenilamina



- 3-(4-Nitro-fenil)-5-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-isoxazol é dissolvido em acetato de etila/metanol 1/1 e hidrogenado à temperatura ambiente à pressão normal com Pd/C_{10%} como catalisador por 16 horas. Depois de filtração através de Hyflo Super Cel[®], a mistura reacional é concentrada e purificada sobre sílica-gel (cloreto de metileno → cloreto de metileno/metanol 95/5 como fase móvel). 4-[5-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-isoxazol-3-il]-fenilamina é isolada como um óleo castanho.

ESI-MS (ESI⁺): 381 (M + 1H)⁺

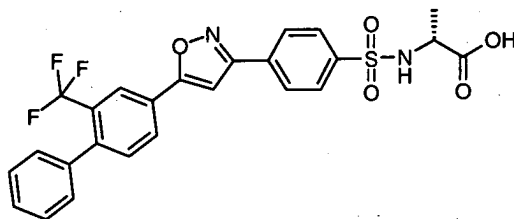
- Exemplo 189: Ácido N-{4-[5-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-isoxazol-3-il]-fenil}-succinâmico



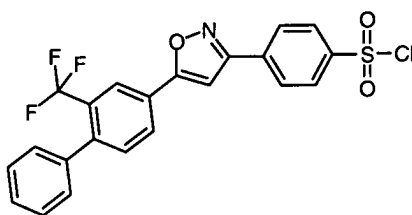
- 4-[5-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-isoxazol-3-il]-fenilamina é dissolvida em cloreto de metileno e 4-metilmorfolina (2 eq.) e anidrido succínico (2 eq.) são adicionados. Depois de 16 horas à temperatura ambiente, o produto título puro é obtido depois de cromatografia de coluna sobre sílica-gel (cloreto de metileno → cloreto de metileno/metanol 90/10 como fase móvel).

ESI-MS (ESI⁻): (M - 1H)⁻: 479 (M - 1H)⁻

Exemplo 190: Ácido (*R*)-2-{4-[5-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-isoxazol-3-il]-benzeno-sulfonilamino}-propionico



Cloreto de 4-[5-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-isoxazol-3-il]-benzenossulfonila.



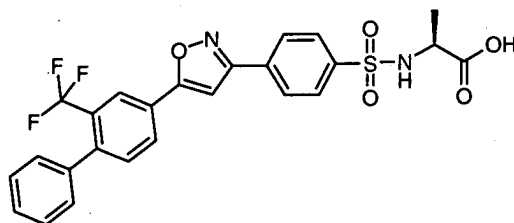
[5-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-isoxazol-3-il]-fenilamina (1 eq.) é dissolvida em acetonitrila e depois da adição de HCl (conc. 37%) e de uma solução aquosa de NaNO_2 (1,5 eq.) a mistura reacional é mantida a 8°C por 30 minutos. A esta reação são adicionadas uma solução saturada de SO_2 em ácido acético glacial (1 ml) e subsequëntemente uma solução de CuCl_2 em água (0,5 eq.). Depois de 3 horas à temperatura ambiente, o precipitado é removido por filtração, dissolvido em cloreto de metileno e secado em Na_2SO_4 . Depois de remoção do solvente, o composto título é obtido como cristais cinzas.

ESI-MS (ESI^+): 364 ($\text{M} + 1\text{H}$)⁺

10 Cloreto de 4-[5-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-isoxazol-3-il]-benzenossulfonila (1 eq.) é dissolvido em THF e H-DAla-OH (3 eq.), trietilamina (1 eq.) e NaOH 1N (2 eq.) são adicionados. Depois de 18 horas à temperatura ambiente, a reação é diluída com água e o pH é ajustado com HCl 1N em ~3. Depois de extração com cloreto de metileno (3 vezes) a camada orgânica é secada em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo é purificado sobre sílica-gel (cloreto de metileno/metanol/ácido acético_{50%} 9/1/0,125 como fase móvel).

ESI-MS (ESI^+): 517 ($\text{M} + 1\text{H}$)⁺

20 Exemplo 191: Ácido (S)-2-{4-[5-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-isoxazol-3-il]-benzeno-sulfonilamino}-propionico,

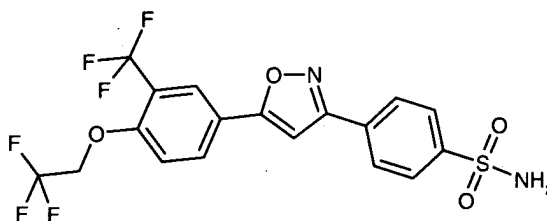


Cloreto de 4-[5-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-isoxazol-3-il]-benzenossulfonila (1 eq.) é dissolvido em THF e H-Ala-OH (3 eq.), trietilamina (1 eq.) e 1N NaOH (2 eq.) são adicionados. Depois de 18 horas à temperatura ambiente, a reação é diluída com água e o pH é ajustado com HCl 1N

em ~ 3. Depois de extração com cloreto de metileno (3 vezes), a camada orgânica é secada em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo é purificado sobre sílica-gel (cloreto de metileno/metanol/ácido acético_{50%} 9/1/0,125 como fase móvel).

5 ESI-MS (ESI^+): 517 ($\text{M} + 1\text{H}$)⁺

Exemplo 192: 4-{5-[4-(2,2,2-Trifluor-etóxi)-3-trifluormetil-fenil]-isoxazol-3-il}-benzenossulfonamida



(4-flúor-3-trifluormetil-feniletinil)-trimetil-silano

O composto é sintetizado de acordo com o procedimento dado em: J. Org. Chem. 46(11); 1981, p. 2283

4-etinil-1-flúor-2-trifluormetil-benzeno

O produto final da etapa 1) é reagido da maneira dada em J. Org. Chem. 46(11); 1981, p. 2283

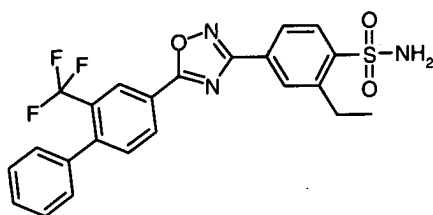
4-[5-(4-flúor-3-trifluormetil-fenil)-isoxazol-3-il]-benzenossulfonamida

15 O composto título é sintetizado de acordo com o exemplo 183 c).
4-{5-[4-(2,2,2-trifluor-etóxi)-3-trifluormetil-fenil]-isoxazol-3-il}-benzenossulfonamida

4-[5-(4-flúor-3-trifluormetil-fenil)-isoxazol-3-il]-benzenossulfonamida (1 eq.) é dissolvida em DMF e depois da adição de NaH (2 eq.; FLUKA 62863) 2,2,2-trifluor-etanol é adicionado depois de 30 minutos à temperatura ambiente. Depois de 3 horas à temperatura ambiente a mistura reacional é concentrada e o composto título é isolado depois de tratamento com éter dietílico como um sólido amarelo pálido.

ESI-MS (ESI^-): 465 ($\text{M} - 1\text{H}$)⁻

25 Exemplo 193: 2-etil-4-[5-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzenossulfonamida,



4-Bromo-2-etil-benzenossulfonamida.

A uma solução de cloreto de 4-bromo-2-etil-benzenossulfonila (4,4 g, 0,015 mol) em dioxano (60 ml) foi adicionada uma solução de NH_4OH concentrado (6 ml). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. O solvente foi removido à pressão reduzida, e o óleo resultante foi dissolvido em acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, extraída, secada em Na_2SO_4 e concentrada. O produto desejado (4 g) foi isolado depois de cristalização usando uma mistura de acetato de etila hexanos.

10 4-ciano-2-etil-benzenossulfonamida.

A uma solução de 4-bromo-2-etil-benzenossulfonamida (1,0 g, 0,004 mol) em NMP (30 ml) adicionou-se CuCN (3,6 g, 0,04 mol), e a mistura reacional foi agitada a 140°C por 3 dias. Depois de deixar a mistura reacional resfriar, acetato de etila e água foram então adicionados, a camada orgânica foi lavada com água, extraída, secada em Na_2SO_4 e concentrada. Purificação usando coluna instantânea seguida de cristalização dá o produto desejado (160 mg).

3-etil-N-hidróxi-4-sulfamoíla-benzamidina.

A uma solução de 4-ciano-2-etil-benzenossulfonamida (160 mg, 0,0007 mol) em THF (6 ml) foi adicionada uma solução de hidroxilamina (50% em água) (6 ml). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 16 horas. A mistura reacional foi extraída com acetato de etila, lavada com água, extraída, secada em Na_2SO_4 e concentrada. O produto desejado (140 mg) foi isolado depois de cristalização usando uma mistura de acetato de etila hexanos.

Ácido 2-trifluormetil-bifenil-4-carboxílico.

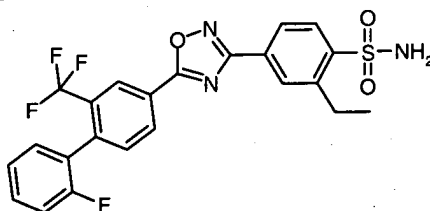
A uma solução de ácido 4-cloro-3-trifluormetil benzóico (5 g, 0,02 mol) em THF (200 ml) foram adicionados em uma atmosfera inerte ácido

fenil borônico (5,3 g, 0,04 mol), X-Phos (1 g, 0,002 mol), KF (4 g, 0,06 mol) e por fim Pd(OAc)₂ (240 mg, 0,001), e a mistura reacional é então agitada a 90°C por 15 horas. A mistura reacional é concentrada até a secura e purificada usando cromatografia instantânea para dar o composto título (5 g.).

- 5 2-etil-4-[5-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzenossulfonamida.

A uma solução de ácido 2-trifluormetil-bifenil-4-carboxílico (50 mg, 0,0002 mol) em DMF (2 ml) foram adicionados em uma atmosfera inerte EDC (40 mg, 0,0002 mol), HOBt (30 mg, 0,0002 mol), e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 15 minutos, em seguida adicionou-se 3-etil-N-hidróxi-4-sulfamoíla-benzamidina (50 mg, 0,0002 mol) em solução em DMF (1 ml). A mistura reacional foi agitada a 90°C por 15 horas. A mistura reacional foi concentrada até a secura e purificada usando cromatografia instantânea para dar o composto título (60 mg). ESI-MS (ESI⁺): 474 (M + 1H)⁺

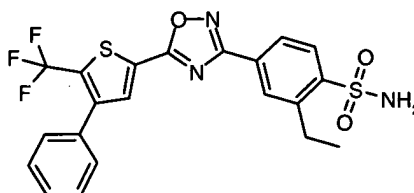
Exemplo 194: 2-etil-4-[5-(2'-flúor-2-trifluormetil-bifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzenossulfonamida



O composto é obtido usando no procedimento do Exemplo 193 usando ácido 2'-flúor-2-trifluormetil-bifenil-4-carboxílico em invés de ácido 2-trifluormetil-bifenil-4-carboxílico.

ESI-MS (ESI⁻): 478 (M - 1H)⁻

Exemplo 195: 2-etil-4-[5-(4-fenil-5-trifluormetil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzenossulfonamida

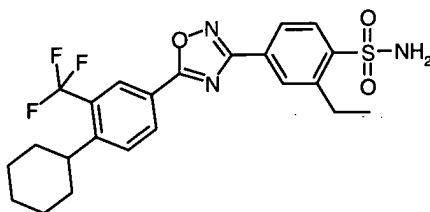


O composto é obtido usando no procedimento do Exemplo 193 usando ácido 4-fenil-5-trifluormetil-tiofeno-2-carboxílico em vez de ácido 2-

trifluormetil-bifenil-4-carboxílico.

ESI-MS (ESI⁻): 478 (M - 1H)⁻

Exemplo 196: 4-[5-(4-Ciclohexil-3-trifluormetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-benzenossulfonamida



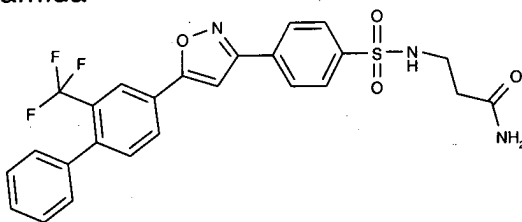
5

O composto é obtido usando no procedimento do Exemplo 193 usando ácido 4-ciclohexil-3-trifluormetil-benzóico em vez de ácido 2-trifluormetil-bifenil-4-carboxílico.

ESI-MS (ESI⁺): 480 (M + 1H)⁺

Exemplo 197: 3-{4-[5-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-isoxazol-3-il]-benzenossul-
fonil-amino}-propionamida

10



1) Ácido {4-[5-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-isoxazol-3-il]-benzenossulfonil-amino}-propiónico é preparado da maneira descrita no Exemplo 187, partindo de 4-Etínil-2-trifluormetil-bifenila.

15

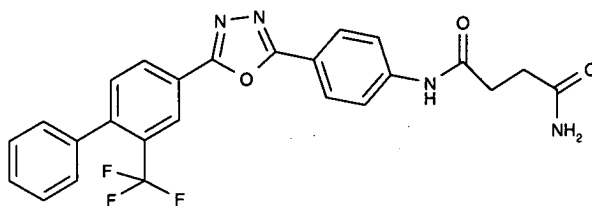
2) Ácido 3-{4-[5-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-isoxazol-3-il]-benzenossulfonil-amino}-propiónico (1 eq.) é dissolvido em DMF e subseqüentemente são adicionados cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC.HCl; 1,5 eq.), hidroxibenzotriazol (HOBt; 1,3 eq.), NH₄OH_{25%} em água (1,2 eq.) e diisopropiletilamina (1,5 eq.). Depois de 16 horas à temperatura ambiente, a mistura reacional é concentrada e purificada sobre sílica-gel (cloreto de metileno/metanol 95/5 → cloreto de metileno/metanol/ácido acético_{50%} 90/10/0,125 como fase móvel) resultando no composto título puro.

20

ESI-MS (ESI⁻): 514 (M - 1H)⁻

ESI-MS (ESI⁺): 516 (M + 1H)⁺

Exemplo 198: N-{4-[5-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-succinamida



1) 5-(4-Nitro-fenil)-3-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol

Este composto é preparado da maneira descrita no Exemplo 183, partindo do ácido 2-trifluormetil-bifenil-4-carboxílico.

2) 4-[5-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamina

Este composto é preparado da maneira descrita no Exemplo 184 usando o composto da etapa 1).

3) Ácido N-{4-[5-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-succinâmico

O produto final (1 eq.) da etapa 2) é dissolvido em cloreto de metileno e 4-metilmorfolina (2 eq.) e anidrido succínico (2 eq.) são adicionados. Depois de 16 horas à temperatura ambiente o produto título puro é obtido depois de cromatografia de coluna sobre sílica-gel (cloreto de metileno → cloreto de metileno/metanol 90/10 como fase móvel).

ESI-MS (ESI⁻): (M - 1H)⁻: 480 (M - 1H)⁻

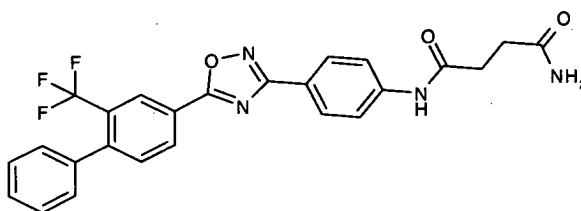
4) N-{4-[5-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-henil}-succinamida

O composto título é obtido usando o mesmo procedimento dado para o Exemplo 197 na última etapa (2)).

ESI-MS (ESI⁻): 479 (M - 1H)⁻

ESI-MS (ESI⁺): 481 (M + 1H)⁺

Exemplo 199: N-{4-[5-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-succinamida



a) ácido 2-trifluormetil-bifenil-4-carboxílico: ele é preparado da maneira descrita no Exemplo 1a).

b) N 4-Amino-N-hidróxi-benzamidina: ela é preparada da maneira descrita no Exemplo 1b).

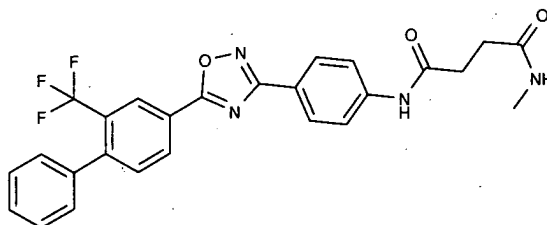
c) 4-[5-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenilamina: ela é preparada da maneira descrita no Exemplo 2f).

5 d) ácido N-{4-[5-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-succinâmico: ele é preparado da maneira descrita no Exemplo 2 g).

e) N-{4-[5-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-succinamida

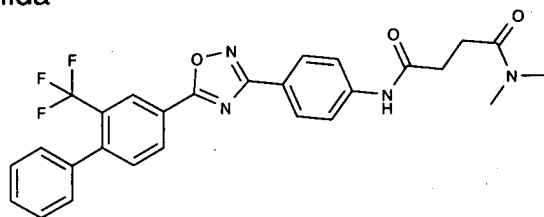
A uma solução de ácido N-{4-[5-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-succinâmico (1 eq.) em THF são adicionados em
 10 uma atmosfera inerte EDC (1,3 eq.) e HOBt (1,3 eq.), a mistura reacional é então agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. Em seguida uma solução de hidróxido de amônio (10 eq.) é adicionada à mistura reacional e agitada por 4 horas à temperatura ambiente. A mistura reacional é então concentrada até a secura e purificada usando cromatografia instantânea para dar N-{4-[5-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-succinamida $m/z = 479$ (M-H)⁻.

Exemplo 200: N-Metil-N'-{4-[5-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-succinamida



O composto título é sintetizado de maneira semelhante àquela
 20 descrita no Exemplo 199e) usando uma solução de metilamina em metanol em vez de hidróxido de amônio na última etapa. $m/z = 493$ (M-H)⁻.

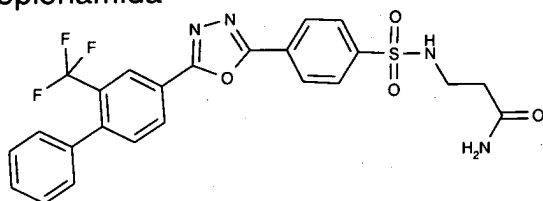
Exemplo 201: N,N-Dimetil-N'-{4-[5-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-succinamida



O composto título é sintetizado de maneira semelhante àquela

descrita no Exemplo 199e) acima usando uma solução de dimetilamina em metanol em vez de hidróxido de amônio na última etapa $m/z = 507$ (M-H)⁻.

Exemplo 202: 3-{4-[5-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benzenossulfonilamino}-propionamida



- 5 4-[5-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamina (1 eq.) é dissolvida em acetonitrila e depois da adição de HCl (0,55 ml; conc. 37%) e uma solução aquosa de NaNO₂ (1,5 eq.), a mistura reacional é mantida a 8°C por 30 minutos. A esta reação são adicionadas uma solução saturada de SO₂ em ácido acético glacial (1 ml) e subseqüentemente uma solução de CuCl₂ em água (0,5 eq.). Depois de 3 horas à temperatura ambiente, o precipitado é removido por filtração, dissolvido em cloreto de metileno e secado em Na₂SO₄. Depois de remoção do solvente, o composto título é usado na etapa seguinte sem qualquer purificação posterior.

ESI-MS (ESI⁺): 465 (M + 1H)⁺

- 15 Cloreto de 4-[5-(2-trifluormetil-bifenil-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benzenossulfonila (1 eq.) é dissolvido em THF e H-βAla-NH₂ (3 eq.), trietilamina (1 eq.) e NaOH 1N (2 eq.) são adicionados. Depois de 18 horas à temperatura ambiente a reação é diluída com água e o pH é ajustado com HCl 1N em ~ 3. Depois de extração com cloreto de metileno (3 vezes) a camada orgânica é secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O resíduo é purificado sobre sílica-gel (cloreto de metileno/metanol 8/2 como fase móvel).

ESI-MS (ESI⁺): 517 (M + 1H)⁺

- 25 Os compostos de fórmula I na forma livre ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável apresentam propriedades farmacológicas valiosas, por exemplo como agonistas do receptor de S1P1, por exemplo como indicado por testes in vitro e in vivo e são portanto indicados para terapia.

Os compostos de fórmula I possuem afinidade de ligação para receptores de S1P humano individuais conforme determinado nos ensaios a seguir:

A. In vitro: ativação de GPCR medindo a ligação de GTP [γ - 35 S] a membranas preparadas a partir de células CHO expressando receptores de EDG humano

Ensaio de ligação de S1P₁ (EDG-1) GTP [γ - 35 S]: Membranas
5 homogeneizadas são preparadas a partir de clones de células CHO expressando estavelmente um traçador c-myc N-terminal de EDG-1 humano. As células são cultivadas em suspensão em dois frascos cilíndricos de 850 cm² por três ou quatro dias antes da coleta. As células são centrifugadas, lavadas uma vez com PBS frio, e ressuspensão em $\leq$ 20 ml de tampão A (20 mM de HEPES, pH 7,4, 0 mM de EDTA, coquetel de inibidor de protease completo livre de EDTA [1 comprimido/25 ml]). A suspensão de células é homogeneizada em gelo, usando um homogeneizador Polytron a 30000 rpm em três intervalos de 15 segundos cada. O homogeneizado é primeiro centrifugado a 2000 rpm em uma centrífuga de bancada de baixa velocidade por 10 minutos.
10 O sobrenadante, depois de passar por um filtro de células ("cell strainer"), é então novamente centrifugado a 50.000 x g por 25 minutos a 4°C. O pélete é ressuspensão no tampão B (15% de glicerol, 20 mM de HEPES, pH 7,4, 0,1 mM de EDTA, coquetel de inibidor de protease completo livre de EDTA [1 comprimido/10 ml]). A concentração de proteína da preparação é
15 determinada usando o kit do ensaio de proteína BCA (Pierce) usando BSA como padrão. As membranas são divididas em alíquotas e mantidas congeladas a -80°C.

Soluções de compostos de teste variando de 10 mM a 0,01 nM são preparadas em DMSO. S1P é diluído em solução a 4% de BSA como
25 controles positivos. A quantidade desejada da preparação de membranas é diluída com tampão de ensaio gelado (20 mM de HEPES, pH 7,4, 100 mM de NaCl, 10 mM de MgCl₂, 0,1% de BSA livre de ácidos graxos, 5 μ M de GDP) e bem turbilhonadas. 2 μ l ou menos de composto são distribuídos em cada cavidade de uma placa de ensaio de poliestireno de 96 cavidades de
30 fundo redondo, seguidos da adição de 100 μ l de membranas diluídas (3 - 10 μ g/cavidade) e mantidos em gelo até a adição de GTP γ S quente. [35 S]-GTP γ S é diluído 1:1000 (v/v) com tampão de ensaio frio e 100 μ l são adicionados.

nados em cada cavidade. A reação é realizada à temperatura ambiente por 90 minutos antes de as membranas serem coletadas na placa-filtro Perkin-Elmer Unifilter® GF/B-96 usando uma ceifeira Packard Filtermate. Depois de várias lavagens com o tampão de lavagem (20 mM de HEPES, pH 7,4, 100 mM de NaCl, 10 mM de $MgCl_2$), e um enxágüe com 95% de etanol, o filtro é secado em um forno a 37°C por 30 minutos. MicroScint-20 é adicionado e a placa é vedada para contagem de cintilação em um TopCount. Os valores de EC_{50} são obtidos por ajuste das curvas de ligação de GTP [γ - ^{35}S] (dados brutos) com a ferramenta de ajuste da curva de dose resposta da GraphPad Prism. São usadas seis ou doze concentrações diferentes para gerar uma curva de concentração resposta (usando três dados por concentração).

Os ensaios de ligação de S1P3,-5,-6 e -8 GTP [γ - ^{35}S] são realizados de maneira comparável ao ensaio de ligação de S1P1 GTP [γ - ^{35}S] usando membranas de células CHO expressando estavelmente receptores traçados ou não traçados com c-myc C-terminal. Para cada preparação de membranas, as experiências de titulação são feitas primeiro com o controle S1P para determinar a quantidade ótima de membranas a serem adicionadas por cavidade de ensaio.

Os compostos de fórmula I são testados de acordo com o ensaio acima e mostram afinidade de ligação a receptores de S1P, por exemplo receptores de S1P1 com um $EC_{50} < 1 \mu M$. Mais particularmente, os compostos de fórmula I apresentam seletividade para o receptor de S1P1. Por exemplo, os compostos dos exemplos 45, 54, 145, 194 e 196 têm um $EC_{50} < 1 nM$ no ensaio de ligação ao de receptor S1P1 acima e são pelo menos 20 mais seletivos para o receptor de S1P1 do que para o receptor de S1P3, e receptor, e pelo menos 20 mais seletivos para o receptor de S1P1 do que para o receptor de S1P8.

B. In vitro: Ensaio do fluxo de cálcio usando FLIPR

Os compostos de fórmula I são testados quanto à atividade agonista em S1P1, S1P3, S1P5, e S1P6 com um ensaio de fluxo de cálcio usando FLIPR. Em resumo, células CHO expressando um receptor de S1P são mantidos no meio F-12K (ATCC), contendo 5% de FBS, com 500 $\mu g/ml$

de G418. Antes do ensaio, as células são plaqueadas em placas de fundo límpido pretas de 384 cavidades ("384 black clear bottom plates") a uma densidade de 10.000 células/cavidade/25 µl no meio de F-12K contendo 1% de FBS. No segundo dia, as células são lavadas três vezes (25 µl/cada) com
5 tampão de lavagem. Cerca de 25 µl de corante são adicionados a cada cavidade e incubados por 1 hora a 37°C e 5% CO₂. As células são então lavadas quatro vezes com tampão de lavagem (25 µl/cada). O fluxo de cálcio é verificado depois da adição de 25 µl de solução de SEW2871 (publicado por Rosen et al., usado como referência) a cada cavidade de células. O
10 mesmo ensaio é realizado com células expressando cada um dos diferentes receptores de S1P. A titulação do fluxo de cálcio usando FLIPR é registrada durante um intervalo de 3 minutos, e quantificada como resposta percentual de altura de pico máxima em relação à ativação de S1P-1. Os compostos de fórmula I são ativos neste ensaio a uma concentração de 10⁻¹² e 3,10⁻⁵ nM.

15 C. In vivo: Ensaio de rastreamento para medir a depleção de linfócitos sanguíneos

Medição de linfócitos circulantes: Os compostos a serem testados são dissolvidos em DMSO/PEG200 e ainda diluídos com água desionizada. Ratos (cepa Lewis, fêmeas, 6 - 12 semanas de idade) recebem 1
20 mg/kg do composto a ser testado em 4 ml/kg de veículo (max. 2% DMSO/max. 2% PEG200/água) por aplicação per. DMSO/PEG200/água e FTY720 (0,3 mg/kg) são incluídos como controles negativo e positivo, respectivamente.

O sangue é coletada da veia sublingual 2, 6, 24 e 48 horas depois da administração com curta anestesia de isofurano. Amostras de sangue total são submetidas à análise hematológica. As contagens de linfócitos periféricos são determinadas usando um analisador automático. Subpopulações de linfócitos do sangue periférico são coloridas com anticorpos específicos conjugados a fluorocromo e analisadas usando um classificador de células de ativação fluorescente (Facsclibur). Dois ratos são usados para avaliar a atividade de depleção de linfócitos de cada composto rastreado. O resultado é um ED₅₀, que é definido como a dose eficaz necessária para apre-

sentar 50% de depleção de linfócitos sangüíneos. Os compostos de fórmula I são testados de acordo com o ensaio acima e têm um ED₅₀ menor que 10 mg/kg.

Os compostos de fórmula I são, portanto, úteis no tratamento e/ou na prevenção de doenças ou distúrbios mediados por interações de linfócitos, por exemplo em transplante, tal como rejeição aguda ou crônica de aloenxertos ou xenoenxertos de células, tecidos ou órgãos ou função retardada do enxerto, doença do enxerto versus hospedeiro, doenças auto-imunes, por exemplo artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, tireóide de Hashimoto, esclerose múltipla, miastenia grave, diabetes tipo I ou II e os distúrbios associados com o mesmo, vasculite, anemia perniciosa, síndrome de Sjogren, uveíte, psoríase, oftalmopatia de Graves, alopecia em áreas e outras, doenças alérgicas, por exemplo asma alérgica, dermatite atópica, rinite/conjuntivite alérgica, dermatite de contato alérgica, doenças inflamatórias opcionalmente com reações aberrantes secundárias, por exemplo doença do intestino inflamado, doença de Crohn ou colite ulcerativa, asma intrínseca, lesão pulmonar inflamada, lesão hepática inflamada, lesão glomerular inflamada, aterosclerose, osteoartrite, dermatite de contato irritante e outras dermatites eczematosas, dermatite seborréica, manifestações cutâneas de distúrbios mediados imunologicamente, doença do olho inflamado, ceratoconjuntivite, miocardite ou hepatite, por exemplo hepatite aguda ou crônica, lesão por isquemia/reperfusão, por exemplo infarto do miocárdio, derrame, isquemia gotosa, insuficiência renal ou choque hemorrágico, choque traumático, câncer, por exemplo câncer de mama, linfomas de células T ou leucemias de células T, síndrome nefrótica, doenças infecciosas, por exemplo choque tóxico (por exemplo induzido por superantígeno), choque séptico, síndrome da angústia respiratória do adulto ou infecções virais, por exemplo AIDS, hepatite viral, por exemplo hepatite B ou C, infecção bacteriana crônica, ou doenças neurodegenerativas, por exemplo mal de Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica ou demência senil. Exemplos de transplantes de células, tecidos ou órgãos sólidos incluem por exemplo ilhotas pancreáticas, células-tronco, medula óssea, tecido corneano, tecido neuronal, coração, pul-

mão, coração-pulmão combinados, rim, fígado, intestino, pâncreas, traquéia ou esôfago. Para os usos acima a dosagem requerida naturalmente irá variar dependendo do modo de administração, da condição particular a ser tratada e do efeito desejado.

5 Em geral, foi indicado que resultados satisfatórios são obtidos sistemicamente a dosagens diárias de cerca de 0,03 a 5,0 mg/kg por peso corporal. Uma dosagem diária indicada em mamíferos superiores, por exemplo humanos, está na faixa de cerca de 0,5 a cerca de 500 mg, convenientemente administrados, por exemplo, em doses fracionadas até quatro
10 vezes ao dia ou de forma retardada. Formas de dosagem unitária adequadas para administração oral compreendem de cerca de 0,1 a 50 mg de composto ativo.

Os compostos de fórmula I podem ser administrados por qualquer via convencional, em particular por via entérica, por exemplo por via
15 oral, por exemplo na forma de comprimidos ou cápsulas, ou por via parenteral, por exemplo na forma de soluções ou suspensões injetáveis, por via tópica, por exemplo na forma de loções, géis, pomadas ou cremes, ou em uma forma nasal ou na forma de supositório. As composições farmacêuticas de um composto de fórmula I na forma livre ou na forma de um sal farmacêuticamente aceitável em associação com pelo menos um veículo ou diluente
20 farmacêuticamente aceitável podem ser produzidas de maneira convencional por mistura com um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável.

Os compostos de fórmula I podem ser administrados na forma livre ou na forma de um sal farmacêuticamente aceitável por exemplo como
25 indicado acima. Tais sais podem ser preparados de maneira convencional e apresentam a mesma ordem de atividade que os compostos livres.

De acordo com o acima exposto a presente invenção fornece ainda:

1.1 Um método para prevenir ou tratar distúrbios ou doenças mediados por
30 linfócitos, por exemplo tais como os indicados acima, em um indivíduo com necessidade de tal tratamento, método este que compreende administrar ao referido indivíduo uma quantidade eficaz de um composto

de fórmula I ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

1.2 Um método para prevenir ou tratar rejeição aguda ou crônica a transplante ou doenças inflamatórias ou auto-imunes mediadas por células T, por exemplo como as indicadas acima, em um indivíduo com necessidade de tal tratamento, método este que compreende administrar ao referido indivíduo uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

2. Um composto de fórmula I, na forma livre ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável para uso como produto farmacêutico, por exemplo em qualquer dos métodos indicados nos itens 1.1 ou 1.2 acima.

3. Composição farmacêutica, por exemplo para uso nos métodos indicados nos itens 1.1 ou 1.2 acima compreendendo um composto de fórmula I na forma livre ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável em associação com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

4. Um composto de fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso na preparação de uma composição farmacêutica para uso em qualquer dos métodos indicados nos itens 1.1 ou 1.2 acima.

Os compostos de fórmula I podem ser administrados como o único composto ativo ou em conjunto com, por exemplo como um adjuvante para, outras drogas por exemplo agentes imunossupressores ou imunomoduladores ou outros agentes antiinflamatórios, por exemplo para o tratamento ou a prevenção de rejeição aguda ou crônica a aloenxertos ou xenoenxertos ou distúrbios inflamatórios ou auto-imunes, ou um agente quimioterápico, por exemplo um agente antiproliferativo de células malignas. Por exemplo, os compostos de fórmula I podem ser usados em combinação com um inibidor de calcineurina, por exemplo ciclosporina A ou FK 506; um inibidor de mTOR, por exemplo rapamicina, 40-O-(2-hidroxi-etil)-rapamicina, CCI779, ABT578, AP23573, biolimus-7 ou biolimus-9; uma ascomicina com propriedades imunossupressoras, por exemplo ABT-281, ASM981, etc.; corticoste-

róides; ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexato; leflunomida; mizoribina; ácido ou sal micofenólico; micofenolato mofetil; 15-desoxispergualina ou um homólogo, análogo ou derivado imunossupressor do mesmo; um inibidor de PKC, por exemplo como descritos nos documento WO 02/38561 ou WO 03/82859, por exemplo o composto do Exemplo 56 ou 70; um inibidor da cinase JAK3, por exemplo N-benzil-3,4-dihidróxi-benzilideno-cianoacetamida α -ciano-(3,4-dihidróxi)-]N-benzilcinamamida (Tyrphostin AG 490), prodigiosina 25-C (PNU156804), [4-(4'-hidroxifenil)-amino-6,7-dimetoxiquinazolina] (WHI-P131), [4-(3'-bromo-4'-hidroxilfenil)-amino-6,7-dimetoxiquinazolina] (WHI-P154), [4-(3',5'-dibromo-4'-hidroxilfenil)-amino-6,7-dimetoxiquinazolina] WHI-P97, KRX-211, 3-((3R,4R)-4-metil-3-[metil-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il)-3-oxo-propionitrila, na forma livre ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável, por exemplo mono-citrato (também chamado CP-690,550), ou um composto descrito nos documentos WO 04/052359 ou WO 05/066156; anticorpos monoclonais imunossupressores, por exemplo, anticorpos monoclonais para receptores de leucócitos, por exemplo, MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD25, CD28, CD40, CD45, CD52, CD58, CD80, CD86 ou seus ligandos; outros compostos imunomoduladores, por exemplo uma molécula fixadora recombinante com pelo menos uma porção do domínio extracelular de CTLA4 ou um mutante do mesmo, por exemplo pelo menos uma porção extracelular de CTLA4 ou um mutante da mesma preso a uma sequência de proteína não-CTLA4, por exemplo CTLA4Ig (por exemplo designada ATCC 68629) ou um mutante da mesma, por exemplo LEA29Y; inibidores de moléculas de adesão, por exemplo antagonistas de LFA-1, antagonistas de ICAM-1 ou -3, antagonistas de VCAM-4 ou antagonistas de VLA-4; ou um agente quimioterápico, por exemplo paclitaxel, gencitabina, cisplatina, doxorubicina ou 5-fluoruracil; ou um agente anti-infeccioso.

Onde os compostos de fórmula I são administrados em conjunto com outra terapia imunossupressora/imunomodulador, anti-inflamatória, quimioterápica ou anti-infecciosa, as dosagens do composto imunossupressor, imunomodulador, anti-inflamatório, quimioterápico ou anti-infeccioso co-

administrado naturalmente irão variar dependendo do tipo de co-fármaco empregado, por exemplo se ele é um esteróide ou um inibidor de calcineurina, do fármaco específico empregado, da condição sendo tratada e assim por diante. De acordo com o acima exposto, a presente invenção fornece em

5 ainda um outro aspecto:

5. Um método como definido acima compreendendo a co-administração, por exemplo concomitantemente ou em sequência, de uma quantidade atóxica terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula I e pelo menos uma segunda substância
10 medicamentosa, por exemplo um fármaco imunossupressor, imunomodulador, antiinflamatório ou quimioterápico, por exemplo como indicado acima.

6. Uma combinação farmacêutica, por exemplo um kit, compreendendo a) um primeiro agente que é um composto de fórmula I descrito neste relatório, na forma livre ou na forma de um sal farmacêuticamente aceitável, e b) pelo menos um co-agente, por
15 exemplo um agente imunossupressor, imunomodulador, antiinflamatório, quimioterápico ou antiinfecioso. O kit pode compreender instruções para sua administração.

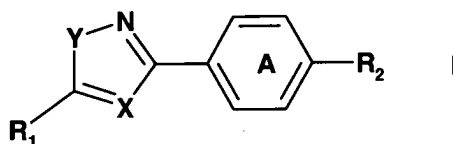
20 Os termos "co-administração" ou "administração combinada" ou outros utilizados neste relatório pretendem abranger a administração dos agentes terapêuticos selecionados a um único paciente, e incluem regimes de tratamento nos quais os agentes não são necessariamente administrados pela mesma via de administração ou ao mesmo tempo.

25 O termo "combinação farmacêutica" conforme usado neste relatório significa um produto que resulta da mistura ou combinação de mais de um composto ativo e inclui tanto combinações fixas como combinações não fixas dos compostos ativos. O termo "combinação fixa" significa que os compostos ativos, por exemplo um composto de fórmula I e um co-agente, são
30 ambos administrados ao paciente simultaneamente na forma de uma única entidade ou dosagem. O termo "combinação não fixa" significa que os compostos ativos, por exemplo um composto de fórmula I e um co-agente, são

- ambos administrados ao paciente ou entidades separadas ou simultaneamente, concorrentemente ou seqüencialmente sem limites de tempo específicos, onde tal administração proporciona níveis terapeuticamente eficazes dos 2 compostos no corpo do paciente. Esta última também se aplica à terapia com um coquetel, por exemplo a administração de 3 ou mais compostos ativos.
- 5

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula I



onde

ou X é -N= e Y é -O-; ou X é -O- e Y é -N=; ou X é CH e Y é O;

- 5 R₁ é bifenilila substituída, 4-fenóxi-fenila ou 4-(fenil-C₁₋₄alcóxi)-fenila onde pelo menos um dos grupos fenila é monossustituído; fenil substituída com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, nitrila, C₁₋₈alquila, haloC₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi, haloC₁₋₈alcóxi, C₁₋₈alcóxi--C₁₋₈alcóxi, C₁₋₈alquil-C₁₋₈alcóxi, C₁₋₈alquil-haloC₁₋₈alcóxi, haloC₁₋₈alquil-C₁₋₈alcóxi, haloC₁₋₈alquil-haloC₁₋₈alcóxi, haloC₁₋₈alcóxi--C₁₋₈alcóxi, C₁₋₈alcóxi--haloC₁₋₈alcóxi, haloC₁₋₈alcóxi--haloC₁₋₈alcóxi, C₁₋₈alcóxi-C₁₋₈alquila, haloC₁₋₈alcóxi-C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi-haloC₁₋₈alquila, haloC₁₋₈alcóxi-haloC₁₋₈alquila, C₂₋₆alquenilóxi, C₂₋₆alquinilóxi, C₃₋₆cicloalquila, C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₄alquila, C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₄alcóxi, C₃₋₆cicloalquil-óxi, fenil-C₁₋₄alcóxi e heterocíclico-C₁₋₄alcóxi; ou heteroarila substituída de 5 ou 6 membros;
- R₂ é C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída com halogênio, OH, NH₂, C₁₋₄alcóxi ou C₁₋₄alquilcarbonilóxi; amino; carbóxi; sulfamoíla; carbamoíla; ou HN-CO-C₁₋₄alquila; ou
- R₂ é R₃-R₄-COOH ou R₃-R₄-CONR₅R₆
- 20 onde R₃ é SO₂-NH; SO₂-N(C₁₋₄alquil); CO-NH; CO-N(C₁₋₄alquil); CH₂-O; NH-CO; ou N(C₁₋₄alquil)CO; e R₄ é C₁₋₆alquileno opcionalmente interrompido por O, S ou C=CH₂ ou fenileno opcionalmente substituído ou C₃₋₆cicloalquileno; e cada um de R₅ e R₆, independentemente, é hidrogênio ou C₁₋₆alquila ou R₅ e R₆ junto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados formam um resíduo heterocíclico, e
- 25 o anel A pode ser opcionalmente substituído, contanto que quando Y for O, X seja -N= ou -CH= e R₂ seja SO₂NH-R₄-COOH onde R₄ é ramificado C₁₋₆alquileno, então
 - i. R₁ é diferente de fenila ou monossustituído com halogênio,

C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi, haloC₁₋₈alquila ou haloC₁₋₈alcóxi, ou dissustituído com um ou dois substituintes selecionados de halogênio, C₁₋₈alquila e C₁₋₈alcóxi; ou

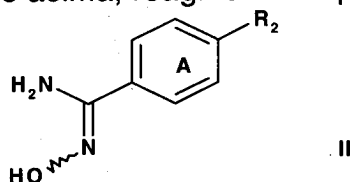
- 5 ii. R₁ é diferente de monossustituído tienila ou furila ou um derivado fisiologicamente hidrolisável do mesmo, um sal, um hidrato e/ou um solvato do mesmo.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde R₁ é bifenila substituída, 4-fenóxi-fenil ou 4-(fenil-C₁₋₄alcóxi)-fenila onde pelo menos um dos grupos fenila é monossustituído.

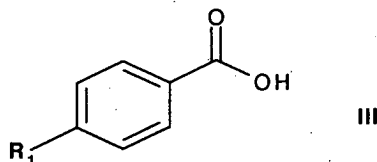
- 10 3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2 onde R₂ é C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída com halogênio, OH, NH₂, C₁₋₄alcóxi ou C₁₋₄alquilcarbonilóxi; amina; carbóxi; sulfamoila; carbamoila; ou HN-CO-C₁₋₄alquila.

- 15 4. Processo para a produção de um composto de fórmula I como definido na reivindicação 1, processo este que compreende

a) para a produção de um composto de fórmula I onde X é -N= e Y é O e R₂ é como definido acima, reagir um composto de fórmula II

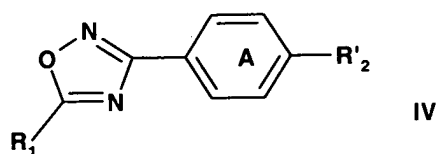


onde o anel A e R₂ são como definidos na reivindicação 1 com um composto de fórmula III



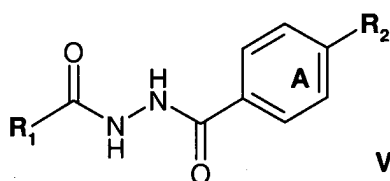
- 20 onde R₁ é como definido acima ou um derivado funcional do mesmo; ou

b) para a produção de um composto de fórmula I onde X é -N= e Y é O e R₂ é R₃-R₄-COOH ou R₃-R₄-CONR₅R₆ onde R₃ é NH-CO ou N(C₁₋₄alquil)CO e R₄, R₅ e R₆ é como definido na reivindicação 1, reagir um composto de fórmula IV



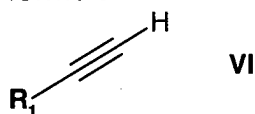
onde R_1 e o anel A são como definidos na reivindicação 1 e R'_2 é NH_2 ou $NH(C_{1-4}\text{alquila})$, com um agente acilante ou seguindo uma reação de Sandmeyer; ou

- c) para a produção de um composto de fórmula I onde Y é $-N=$ e X é O, ciclizar na presença de um reagente de Burgess, um composto de fórmula V

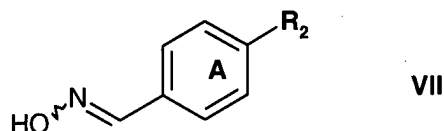


onde R_1 , R_2 e o anel A são como definidos na reivindicação 1; ou

- d) para a produção de um composto de fórmula I onde Y é O e X é CH , reagir um composto de fórmula VI



- onde R_1 é como definido na reivindicação 1, com um composto de fórmula VII



onde R_2 é como definido na reivindicação 1; ou

- e) converter um composto de fórmula I em um outro composto de fórmula I, e recuperar o composto de fórmula I resultante na forma livre ou na forma de um sal, e, onde necessário converter o composto de fórmula I obtido na forma livre na forma de sal desejada ou vice-versa.

5. Composto de fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo para uso como fármaco.

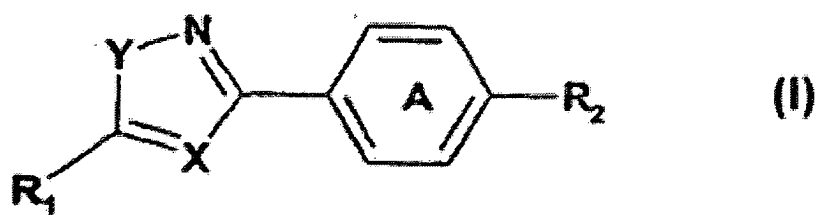
6. Composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula I como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3 ou um sal

farmaceuticamente aceitável do mesmo, em associação com um diluente ou um veículo farmaceuticamente aceitável para o mesmo.

7. Composto de fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso na preparação de uma composição farmacêutica para uso na prevenção ou no tratamento de distúrbios ou doenças mediadas por linfócitos.

8. Composição farmacêutica compreendendo a) um primeiro agente que é um composto de fórmula I de como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, na forma livre ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável, e b) pelo menos um co-agente que é um agente imunossupressor, imunomodulador, antiinflamatório, quimioterápico ou antiinfecioso.

9. Método para prevenir ou tratar distúrbios ou doenças mediados por linfócitos, em um indivíduo com necessidade de tal tratamento, método este que compreende administrar ao referido indivíduo uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

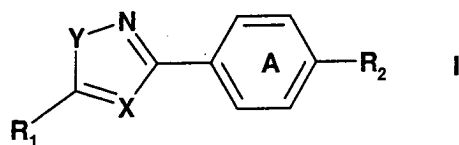


RESUMO

Patente de Invenção: "OXADIAZÓIS OU ISODIAZÓIS POLICÍCLICOS E USO DOS MESMOS COMO LIGANTES DE RECEPTOR S1P".

A presente invenção refere-se a compostos policíclicos de fórmula

5 mula I



que são úteis como ligantes de receptor (S1P) de esfingosina-1-fosfato, particularmente como imunossuppressantes.