(11) Número de Publicação: **PT 2193131 E**

(51) Classificação Internacional:
***C07D 487/04*** (2013.01) ***A61K 31/4985*** (2013.01)
***A61P 31/00*** (2013.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2008.08.20**

(30) Prioridade(s): **2007.08.21 GB 0716292**

(43) Data de publicação do pedido: **2010.06.09**

(45) Data e BPI da concessão: **2013.01.30**
**065/2013**

(73) Titular(es):
**BIOFOCUS DPI LIMITED**
**CHESTERFORD RESEARCH PARK LITTLE CHESTERFORD SAFFRON WALDEN, ESSEX CB10 1XL** **GB**

(72) Inventor(es):
**DALE ROBERT MITCHELL** **GB**
**ANGUS MACLEOD** **GB**
**NICHOLAS JOHN PALMER** **GB**
**CHRISTOPHE CLAUDE PARSY** **FR**
**MICHAEL DANIEL GOLDSMITH** **GB**

(74) Mandatário:
**ÁLVARO ALBANO DUARTE CATANA**
**AVENIDA MARQUÊS DE TOMAR, Nº 44, 6º 1069-229 LISBOA** **PT**

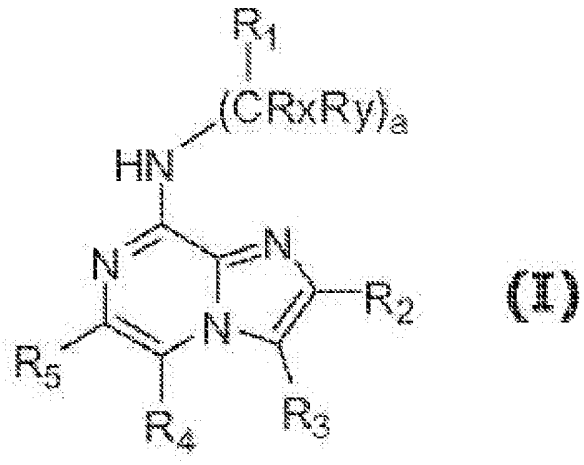
(54) Epígrafe: **COMPOSTOS DE IMIDAZOL[1,2-A]PIRAZINA PARA O TRATAMENTO DE INFECÇÕES VIRAIS TAIS COMO A HEPATITE**

(57) Resumo:
SÃO DIVULGADOS NOVOS COMPOSTOS DE IMIDAZOPIRAZINA QUE TÊM UMA FÓRMULA REPRESENTADA PELA SEGUINTE FÓRMULA (I). OS COMPOSTOS PODEM SER PREPARADOS COMO COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E PODEM SER UTILIZADOS PARA A PREVENÇÃO E O TRATAMENTO DE INFECÇÃO VIRAL, EM PARTICULAR, UMA INFECÇÃO POR HCV, HRV, SB E/OU CVB NUM DOENTE COM NECESSIDADE DAS MESMAS.

**RESUMO**

**"COMPOSTOS DE IMIDAZOL[1,2-A]PIRAZINA PARA O TRATAMENTO DE INFECÇÕES VIRAIS TAIS COMO A HEPATITE"**

São divulgados novos compostos de imidazopirazina que têm uma fórmula representada pela seguinte Fórmula (I). Os compostos podem ser preparados como composições farmacêuticas e podem ser utilizados para a prevenção e o tratamento de infecção viral, em particular, uma infecção por HCV, HRV, Sb e/ou CVB num doente com necessidade das mesmas.




(I)

# DESCRIÇÃO

# "COMPOSTOS DE IMIDAZOL[1,2-A]PIRAZINA PARA O TRATAMENTO DE INFECÇÕES VIRAIS TAIS COMO A HEPATITE"

## Campo da Invenção

A invenção é dirigida a compostos de imidazopirazina e composições farmacêuticas que contêm tais compostos que são úteis no tratamento de infecções pelo vírus da hepatite C e outros vírus.

## Antecedentes da Invenção

Estima-se que o vírus da hepatite C (HCV) infecta 170 milhões de pessoas em todo o mundo e em muitos países é a principal causa de doença hepática crónica. A infecção frequentemente leva à cirrose e carcinoma hepatocelular em doentes infectados cronicamente a longo prazo. Na maioria dos casos, os sintomas clínicos após a infecção são leves ou mesmo subagudos. Por isso, muitos doentes não percebem que estão infectadas até que haja danos crónicos no fígado 10-30 anos após a infecção inicial. Não existem vacinas ou fármacos selectivos actualmente disponíveis para o tratamento de HCV e as actuais terapias padrão para o tratamento do HCV baseiam-se em terapias antivirais que não são eficazes para um grande número de doentes, e também são mal toleradas. O melhor padrão actual de tratamento utiliza interferão alfa peguilado e ribavirina. Nos genótipos mais comuns, esta terapia é eficaz, em menos de 50% dos casos, e está associada com efeitos secundários e recidiva após a cessação do tratamento. Assim, existe uma clara necessidade não satisfeita de terapias eficazes para o tratamento da infecção pelo HCV.

O HCV é um vírus de ARN de cadeia simples, de sentido positivo, envelopado pertencente à família Flaviviridae. O genoma de 9,6 kb codifica para um único quadro de leitura

aberta, o que resulta na tradução de uma única poliproteína de aproximadamente 3.010 aminoácidos. Nas células infectadas, esta poliproteína é clivada em múltiplos sítios por proteases celulares e virais para produzir as proteínas estruturais e não-estruturais (NS). As regiões não traduzidas de flanco 5' e 3' do genoma do ARN viral contêm sinais de actuação importantes cis para o início da replicação do RNA viral e a tradução da proteína. O ciclo de vida do HCV pode ser separado nas seguintes fases: 1) ligação à membrana celular e a entrada no citoplasma; 2) libertação citoplasmática e desencapsulamento do genoma viral; 3) tradução mediada por IRES; 4) o processamento da poliproteína por proteases celulares e virais; 5) replicação do ARN; 6) embalagem e montagem; 7) libertação da célula hospedeira. Uma vez que o ciclo de vida do HCV depende da actividade de numerosas enzimas virais, a modificação de inibidores enzimáticos específicos está a ser investigada em vários laboratórios para bloquear a replicação do HCV. A pesquisa actual está voltada principalmente para a inibição do HCV, visando as proteínas não-estruturais NS3 (protease e helicase) e NS5B (polimerase). Sem se pretender ficar ligado a qualquer mecanismo particular, acredita-se que os compostos da presente invenção têm como objectivo um mecanismo da célula hospedeira.

Os picornavírus são responsáveis por um grande número de doenças virais humanas. O género enterovírus, cardiovírus, rinovírus, aftovirus e hepatovírus especialmente os poliovírus (Sb), vírus coxsackie (CV), ecovírus humanos, enterovírus humanos, rinovírus humano (HRV) e vírus de Hank pertencem todos à família picornaviridae. As síndromes das doenças variam desde infecção respiratória superior leve até doenças de base neurológica ou cardíaca

fatais. Estima-se que os rinovírus causam aproximadamente um terço de todas as infecções virais do tracto respiratório. Exemplos de doenças causadas por infecções virais por picornaviridae incluem, mas não estão limitados a, por exemplo, nos seres humanos, a meningite asséptica, poliomielite, herpangina, pleurodinia (doença de Bornholm), miosite, rabdomiólise, diabetes tipo 1, a febre de verão, encefalite, doença febril e miocardite. Em animais os rinovírus e os vírus da febre aftosa podem ser causadores de tais infecções.

Os picornavírus são vírus de ARN de sentido positivo, de cadeia simples não envelopados. O genoma do ARN viral é empacotado numa cápside que consiste em 60 unidades de repetição protoméricas, cada uma contendo uma cópia das quatro proteínas virais VP1, VP2, VP3 e VP4. A organização estrutural da cápside viral de vários picornavírus, por exemplo, o rinovírus humano 14 (HRV-14), poliovírus e vírus coxsackie B3 foi elucidada por meio de cristalização e resolução da estrutura tridimensional.

As imidazopirazinas são conhecidas na literatura e têm sido referidas como sendo tratamentos eficazes para diversos transtornos (por exemplo, o documento WO 2008/059373 (antagonistas da bomba de ácido), o documento WO 2008/057512 (inibidores da cinase), o documento WO 2004/074289 (inibidores da secreção gástrica)). Em particular, há vários relatos de imidazopirazinas que têm uma utilização em oncologia pela inibição das cinases dependentes de ciclina (por exemplo, os documentos WO 2007/058942, WO 2007/056468 também publicado como US2007/105864 e WO 2004/026877 também publicado como US 2004/0063715).

O documento US 2007/105864 divulga imidazo[1,2-a]pirazinas que têm um grupo C/8-NH-benzilo, mas não um grupo C/3-

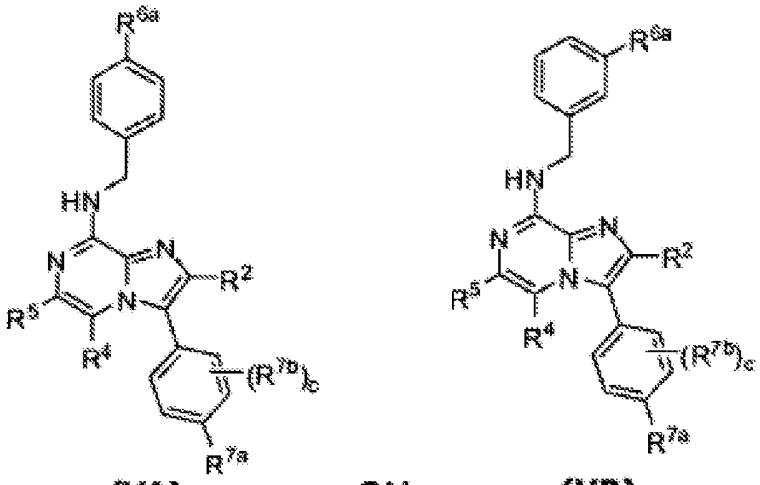
fenilo, ou um grupo C/3-fenilo mas não um grupo C8-NH-benzilo para utilização no tratamento de infecções virais.
Os documentos US 2004/0063715 e WO 2007/058942 divulgam outras imidazo[1,2-a]pirazinas para utilização no tratamento de infecções virais.
O documento 2004/0220189 e sua continuação em parte US 2005/009832 divulgam imidazo[1,2-a]pirazinas úteis no tratamento de transtornos relacionados com a actividade anormal da proteína cinase.
Em Bonnet *et al. J. Med. Chem.* 35 (1992) páginas 3353-3358 são divulgadas a síntese e a actividade anti-broncoespástica de certas imidazo[1,2-a]pirazinas.
O documento WO 2008/079460 divulga compostos que inibem cinases envolvidas em interacções celulares hospedeiro-patogénio que estão associadas ou causam infecções patogénicas, incluindo infecções virais.
O documento WO 2008/030795 divulga compostos que inibem a actividade catalítica de tirosina cinases e são úteis para tratar doenças proliferativas.
Surpreendentemente, as imidazopirazinas aqui divulgadas têm pouco ou nenhum efeito nas cinases dependentes de ciclina e mais surpreendentemente são eficazes como agentes antivirais contra vários vírus diferentes, que incluem, mas não estão limitados a HCV, HRV, Sb e CVB.

**SUMÁRIO DA INVENÇÃO**

A presente divulgação e invenção descreve novos compostos de imidazopirazina, pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis, metabolitos farmaceuticamente activos, sais farmaceuticamente aceitáveis, e seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis, que são úteis no tratamento ou prevenção de uma infecção viral, em particular uma

infecção por vírus da hepatite C (HCV), num doente em necessidade dos mesmos.

Num primeiro aspecto a invenção refere-se a um composto de acordo com as Fórmulas (VA) ou (VB)




em que

$R^2$, $R^4$ e $R^5$ são independentemente seleccionados de H, Me e Et;

$R^{6a}$ é $SO_2R^8$;

$R^{7a}$ é seleccionado de OH, $OCH_3$, halogéneo, $NH_2$, $CH_2$-OH e $NHCOR^8$;

cada $R^{7b}$ é seleccionado de OH, halogéneo, CN, $NO_2$, $C_1$-$C_6$ alquilo, $C_1$-$C_6$ alcoxi, $C_1$-$C_6$ alcoxi substituído, $CF_3$, $OCF_3$, $C_1$-$C_6$ alquil-OH, $NHSO_2R^9$, $NHCOR^8$, e $NR^9R^{10}$;

$R^8$ é $C_1$-$C_6$ alquilo ou $NR^9R^{10}$;

$R^9$ e $R^{10}$ são cada um independentemente seleccionados de H e $C_1$-$C_6$ alquilo; e

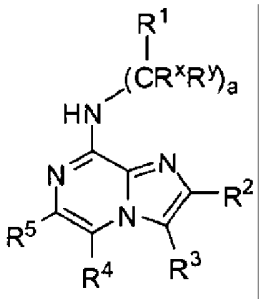
c é 0 ou 1;

em que $C_1$-$C_6$ alcoxi substituído refere-se a $OCF_3$, $OCH_2CF_3$, $OCH_2Ph$, $OCH_2$-C1clopropilo, $OCH_2CH_2OH$, ou $OCH_2CH_2NMe_2$.

A presente divulgação proporciona um método para tratar uma infecção viral, o referido método compreendendo

administrar ao doente uma quantidade terapeuticamente ou profilaticamente eficaz de um composto de imidazopirazina da invenção.

Num aspecto geral, a divulgação refere-se a compostos de Fórmula I



(I)

em que

$R^1$ é seleccionado de alquilo, alquilo substituído, arilo, arilo substituído, heteroarilo, heteroarilo substituído, ciclo-heteroarilo e ciclo-heteroarilo substituído;

$R^2$ e $R^4$ podem ser o mesmo ou diferentes e são cada um independentemente seleccionados de H, alquilo e halo;

$R^3$ é seleccionado de halo, arilo, arilo substituído, heteroarilo e heteroarilo substituído;

$R^5$ é seleccionado de H, halo, alquilo, arilo e arilo substituído;

Cada $R^x$ e $R^y$ pode ser o mesmo ou diferente e são cada um independentemente seleccionados de H e alquilo;

a é seleccionado de 0, 1 ou 2;

ou um seu sal, solvato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável;

e seus estereoisómeros, variantes isotópicas e tautómeros.

Num outro aspecto, a presente invenção proporciona composições farmacêuticas que compreendem um composto imidazopirazina da invenção, e um veículo excipiente ou diluente farmacêutico. Neste aspecto da invenção, a

composição farmacêutica pode compreender um ou mais dos compostos da invenção aqui descritos. Além disso, os compostos da presente invenção úteis nas composições farmacêuticas e utilizações aqui divulgadas, são todos farmaceuticamente aceitáveis tal como preparados e utilizados.

Num outro aspecto esta divulgação proporciona um método para tratar um mamífero susceptível ou a sofrer de uma afecção de entre as aqui listadas e, particularmente uma afecção, tal como pode ser associada a uma infecção viral, particularmente por HCV e/ou um picornavírus, método esse que compreende a administração de uma quantidade eficaz de uma ou mais das composições farmacêuticas descritas acima.

Ainda noutro aspecto do método de tratamento, esta divulgação proporciona um método para tratar um mamífero susceptível ou a sofrer de uma infecção viral, e compreende a administração de uma quantidade eficaz para o tratamento da afecção ou prevenção da afecção de uma ou mais das composições farmacêuticas descritas acima.

Em aspectos adicionais, a presente invenção proporciona métodos para sintetizar os compostos da invenção, representativos, com protocolos de síntese e as vias divulgadas mais tarde neste documento.

Em conformidade, é um objectivo principal desta invenção proporcionar uma nova série de compostos, que podem tratar ou prevenir uma infecção viral. Ainda um objectivo adicional desta invenção é proporcionar composições farmacêuticas que são eficazes no tratamento ou prevenção de uma infecção viral.

Outros objectivos e vantagens tornar-se-ão evidentes para os especialistas na técnica a partir de uma consideração da descrição detalhada que se segue.

**Descrição Detalhada da Invenção**

**Definições**

Os termos que se seguem têm a intenção de ter os significados apresentados com os mesmos e são úteis para a compreensão da descrição e âmbito pretendido da presente invenção.

Ao descrever a invenção e divulgação, que pode incluir compostos, composições farmacêuticas que contêm esses compostos e métodos de utilização de tais compostos e composições, os termos que se seguem, quando presentes, têm os seguintes significados, a menos que seja indicado o contrário. Deve ser também entendido que quando aqui descritas quaisquer das unidades definidas a seguir podem ser substituídas com uma variedade de substituintes, e que as respectivas definições destinam-se a incluir estas unidades substituídas no seu âmbito tal como definido adiante. Salvo indicação em contrário, o termo "substituído" deve ser definido como estabelecido adiante. Deve ser ainda entendido que os termos "grupos" e "radicais" podem ser considerados intercambiáveis, quando aqui utilizados.

Os artigos "um" e "uma" podem ser utilizados aqui para referir a um ou a mais do que um (isto é, pelo menos um) dos objectos gramaticais do artigo. A título de exemplo, "um análogo" significa um análogo ou mais do que um análogo.

'Acilo' ou 'alcanoílo' refere-se a um radical $-C(O)R^{20}$, em que $R^{20}$ é hidrogénio, $C_1$-$C_8$ alquilo, $C_3$-$C_{10}$, cicloalquilo, $C_3$-$C_{10}$ cicloalquilmetilo, ciclo-heteroalquilo de 4-10 membros, arilo, arilalquilo, heteroarilo de 5-10 membros ou heteroarilalquilo, tal como aqui definido. Exemplos representativos incluem, mas não estão limitados a, formilo, acetilo, ciclo-hexilcarbonilo, ciclo-

hexilmetilcarbonilo, benzoílo e benzilcarbonilo. Grupos 'acilo' exemplificativos são -C(O)H, -C(O)-$C_1$-$C_8$ alquilo, -C(O)-$(CH_2)_t$($C_6$-$C_{10}$ arilo), -C(O)-$(CH_2)_t$(heteroarilo de 5-10 membros), -C(O)-$(CH_2)_t$($C_3$-$C_{10}$ cicloalquilo), e -C(O)-$(CH_2)_t$(ciclo-heteroalquilo de 4-10 membros), em que t é um número inteiro de 0 a 4.

'Acilo substituído' ou 'alcanoílo substituído' refere-se a um radical -C(O)$R^{21}$, em que $R^{21}$ representa, independentemente,

- $C_1$-$C_8$ alquilo, substituído com halogéneo ou hidroxi; ou
- $C_3$-$C_{10}$ cicloalquilo, ciclo-heteroalquilo de 4-10 membros, $C_6$-$_{C10}$ arilo, arilalquilo, heteroarilo de 5-10 membros ou heteroarilalquilo, cada um dos quais é substituído por $C_1$-$C_4$ alquilo não substituído, halogéneo, $C_1$-$C_4$ alcoxi não substituído, $C_1$-$C_4$ haloalquilo não substituído, $C_1$-$C_4$ hidroxialquilo não substituído, ou $C_1$-$C_4$ haloalcoxi não substituído ou hidroxi.

'Acilamino' refere-se a um radical -N$R^{22}$C(O)$R^{23}$, em que $R^{22}$ é hidrogénio, $C_1$-$C_8$ alquilo, $C_3$-$C_{10}$ cicloalquilo, ciclo-heteroalquilo de 4-10 membros, $C_6$-$C_{10}$ arilo, arilalquilo, heteroarilo de 5-10 membros ou heteroarilalquilo, e $R^{23}$ é hidrogénio, $C_1$-$C_8$ alquilo, $C_3$-$C_{10}$ cicloalquilo, ciclo-heteroalquilo de 4-10 membros, $C_6$-$C_{10}$ arilo, arilalquilo, heteroarilo de 5-10 membros ou heteroarilalquilo, como aqui definido. 'Acilamino' exemplificativo inclui, mas não está limitado a, formilamino, acetilamino, ciclo-hexilcarbonilamino, ciclo-hexilmetilcarbonilamino, benzoilamino e benzilcarbonilamino. Grupos 'acilamino' exemplificativos são -N$R^{21'}$C(O)-$C_1$-$C_8$-alquilo, -N$R^{21'}$C(O)-$(CH_2)_t$($C_6$-$C_{10}$ arilo), -N$R^{21'}$C(O)-$(CH_2)_t$(heteroarilo de 5-10 membros), -N$R^{21'}$C(O)-$(CH_2)_t$($C_3$-$C_{10}$ cicloalquilo), e -N$R^{21'}$C(O)-$(CH_2)_t$(ciclo-heteroalquilo de 4-10 membros), em

que t é um número inteiro de 0 a 4, cada $R^{21}$ representa, independentemente, H ou $C_1$-$C_8$ alquilo.

'Acilamino substituído' refere-se a um radical $-NR^{24}C(O)R^{25}$, em que:

$R_{24}$ é, independentemente,

- H, $C_1$-$C_8$ alquilo, substituído com halo ou um grupo hidroxi; ou
- $C_3$-$C_{10}$ cicloalquilo, ciclo-heteroalquilo de 4-10 membros, $C_6$-$C_{10}$ arilo, arilalquilo, heteroarilo de 5-10 membros ou heteroarilalquilo, cada um dos quais é substituído por $C_1$-$C_4$ alquilo não substituído, halogéneo, $C_1$-$C_4$ não substituído, alcoxi $C_1$-$C_4$ haloalquilo não substituído, $C_1$-$C_4$ hidroxialquilo não substituído, ou $C_1$-$C_4$ haloalcoxi não substituído ou um grupo hidroxi; e

$R^{25}$ é, independentemente,

- H, $C_1$-$C_8$ alquilo, substituído com halo ou hidroxi; ou
- $C_3$-$C_{10}$ cicloalquilo, ciclo-heteroalquilo de 4-10 membros, C6-C10 arilo, arilalquilo, heteroarilo de 5-10 membros ou heteroarilalquilo, cada um dos quais é substituído por $C_1$-$C_4$ alquilo não substituído, halo, $C_1$-$C_4$ alcoxi não substituído, $C_1$-$C_4$ haloalquilo não substituído, $C_1$-$C_4$ hidroxialquilo não substituído, ou $C_1$-$C_4$ haloalcoxi não substituído ou hidroxilo;

desde que pelo menos um de $R2^4$ e $R^{25}$ seja diferente de H.

'Alcoxi' refere-se ao grupo $-OR^{26}$ em que $R^{26}$ é $C_1$-$C_8$ alquilo. Grupos alcoxi particulares são metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi, e 1,2-dimetilbutoxi. Grupos alcoxi particulares são alcoxi inferior, isto é, com entre 1 e 6 átomos de carbono. Outros grupos alcoxi ainda mais particulares têm entre 1 e 4 átomos de carbono.

'Alcoxi substituído' refere-se a um grupo alcoxi substituído com um ou mais daqueles grupos aqui citados na definição de "substituído", e em particular refere-se a um grupo alcoxi com 1 ou mais substituintes, por exemplo, de 1 a 5 substituintes, e particularmente de 1 a 3 substituintes, em particular 1 substituinte, seleccionado do grupo que consiste em amino, amino substituído, $C_6$-$C_{10}$ arilo, -O-arilo, carboxilo, ciano, $C_3$-$C_{10}$ cicloalquilo, ciclo-heteroalquilo de 4-10 membros, halogéneo, heteroarilo de 5-10 membros, hidroxilo, nitro, tioalcoxi, tio-O-arilo, tiol, alquil-S(O)-, aril-S(O)-, alquil-$S(O)_2$- e aril-$S(O)_2$-. Grupos 'alcoxi substituído' exemplificativos são os grupos -O-$(CH_2)_t$($C_6$-$C_{10}$ arilo), -O-$(CH_2)_t$(heteroarilo de 5-10 membros), -O-$(CH_2)_t$($C_3$-$C_{10}$ cicloalquilo), e -O-$(CH_2)_t$(ciclo-heteroalquilo de 4-10 membros), em que t é um número inteiro de 0 a 4 e quaisquer grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo ou ciclo-heretoarilo presentes, podem eles próprios ser substituídos por $C_1$-$C_4$ alquilo não substituído, halo, $C_1$-$C_4$ alcoxi não substituído, $C_1$-$C_4$ haloalquilo não substituído, $C_1$-$C_4$ hidroxialquilo não substituído, ou $C_1$-$C_4$ haloalcoxi não substituído ou um grupo hidroxi. Grupos 'alcoxi substituídos' particulares exemplificativos são $OCF_3$, $OCH_2CF_3$, $OCH_2Ph$, $OCH_2$-ciclopropilo, $OCH_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2NMe_2$.

'Alcoxicarbonilo' refere-se a um radical -C(O)-$OR^{27}$, em que $R^{27}$ representa um grupo $C_1$-$C_8$ alquilo, $C_3$-$C_{10}$ cicloalquilo, $C_3$-$C_{10}$ cicloalquilalquilo, ciclo-heteroalquilo de 4-10 membros, aralquilo, ou heteroarilalquilo de 5-10 membros tal como aqui definido. Grupos exemplificativos de "alcoxicarbonilo" são grupos C(O)O-$C_1$-$C_8$ alquilo, -C(O)O-$(CH_2)_t$($C_6$-$C_{10}$ arilo), -C(O)O-$(CH_2)_t$(heteroarilo de 5-10 membros), -C(O)O-$(CH_2)_t$($C_3$-$C_{10}$ cicloalquilo), e -C(O)O-

$(CH_2)_t$(ciclo-heteroalquilo de 4-10 membros), em que t é um número inteiro de 1 a 4.

'Alcoxicarbonilo substituído' refere-se a um radical -C(O)-$OR^{28}$, em que $R^{28}$ representa:

- $C_1$-$C_8$ alquilo, $C_3$-$C_{10}$ cicloalquilo, $C_3$-$C_{10}$ cicloalquilalquilo, ou ciclo-heteroalquilalquilo de 4-10 membros, cada um dos quais é substituído com halo, amino substituído ou não substituído, ou hidroxi; ou
- $C_6$-$C_{10}$ aralquilo ou heteroarilalquilo de 5-10 membros, cada um dos quais é substituído por $C_1$-$C_4$ não substituído, alquilo, halo, $C_1$-$C_4$ não substituído, alcoxi não substituído, $C_1$-$C_4$ haloalquilo, $C_1$-$C_4$ hidroxialquilo não substituído, ou $C_1$-$C_4$ haloalcoxi não substituído ou hidroxilo.

'-O-aril-carbonilo' refere-se a um radical -C(O)-$OR^{29}$, em que $R^{29}$ representa um $C_6$-$C_{10}$ arilo, como aqui definido. Grupo exemplificativo de "-O-arilcarbonilo", é -C(O)O-($C_6$-$C_{10}$ arilo).

'-O-aril-carbonilo substituído' refere-se a um radical -C(O)-$OR^{30}$, em que $R^{30}$ representa um grupo $C_6$-$C_{10}$ arilo, substituído com $C_1$-$C_4$ alquilo não substituído com, halo, $C_1$-$C_4$ alcoxi não substituído, haloalquilo $C_1$-$C_4$ não substituído, hidroxialquilo $C_1$-$C_4$ não substituído, ou $C_1$-$C_4$ haloalcoxi não substituído ou hidroxilo.

'Hetero-O-arilcarbonilo' refere-se a um radical -C(O)$OR^{31}$, em que $R^{31}$ representa um heteroarilo de 5-10 membros, como aqui definido.

'Hetero-O-aril-carbonilo substituído" refere-se a um radical -C(O)-$OR^{32}$, em que $R^{32}$ representa um heteroarilo de 5-10 membros, substituído com $C_1$-$C_4$ alquilo não substituído, halo, $C_1$-$C_4$ alcoxi não substituído, $C_1$-$C_4$ haloalquilo não substituído, $C_1$-$C_4$ hidroxialquilo não

substituído, ou $C_1$-$C_4$ haloalcoxi não substituído ou hidroxilo.

'Alquilo' "significa hidrocarboneto alifático linear ou ramificado que tem 1 a 20 átomos de carbono. Um alquilo particular tem 1 a 12 átomos de carbono. Um outro grupo particular tem 1 a 8 átomos de carbono. Mais em particular é um grupo alquilo inferior que possui 1 a 6 átomos de carbono. Um outro grupo particular tem 1 a 4 átomos de carbono. Grupos exemplificativos de cadeia linear incluem metilo, etilo n-propilo e n-butilo. Ramificado significa que um ou mais grupos alquilo inferior tais como metilo, etilo, propilo ou butilo são ligados a uma cadeia linear de alquilo, exemplos de grupos de cadeia ramificada incluem isopropilo, isobutilo, t-butilo e isoamilo.

'Alquilo substituído' refere-se a um grupo alquilo tal como definido acima, substituído com um ou mais desses grupos aqui citados na definição de "substituído", e em particular refere-se a um grupo alquilo com 1 ou mais substituintes, por exemplo, de 1 a 5 substituintes, e especialmente de 1 a 3 substituintes, em particular 1 substituinte, seleccionado a partir do grupo que consiste em acilo, acilamino, aciloxi (-O-acilo ou $-OC(O)R^{20}$), alcoxi, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilamino (-NR"-alcoxicarbonilo ou $-NH-C(O)-OR^{27}$), amino, amino substituído, aminocarbonilo (carbamoílo ou amido ou $-C(O)-NR"_2$), aminocarbonilamino ($-NR"-C(O)-NR"_2$), aminocarboniloxi ($-OC(O)-NR"_2$), aminossulfonilo, sulfonilamino, arilo, O-arilo, azido, carboxilo, ciano cicloalquilo, halogéneo, hidroxi, heteroarilo, nitro, tiol, -S-alquilo, -S-arilo, -S(O)-alquilo, -S(O)-arilo, $-S(O)_2$-alquilo, e $-S(O)_2$-arilo. Numa forma de realização particular 'alquilo substituído' refere-se a um grupo C1-C8 alquilo substituído com halo, ciano, nitro,

trifluorometilo, trifluorometoxi, azido, -NR'"$SO_2$R", $SO_2$NR"-R'", -C(O)R", -C(O)OR", -OC(O)R", -NR"C(O)R", -C(O)NR"R'", -NR"R'", ou -(CR'" R"")$_m$OR'"; em que cada R" é seleccionado independentemente de H, $C_1$-$C_8$ alquilo, -($CH_2$)$_t$($C_6$-$C_{10}$ arilo), -($CH_2$)$_t$(heteroarilo de 5-10 membros), -($CH_2$)$_t$($C_3$-$C_{10}$ cicloalquilo), e -($CH_2$)$_t$(ciclo-heteroalquilo de 4-10 membros), em que t é um número inteiro de 0 a 4 e quaisquer grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo ou ciclo-heteroalquilo presentes, podem eles próprios ser substituídos por $C_1$-$C_4$ alquilo não substituído, halo, $C_1$-$C_4$ alcoxi não substituído, $C_1$-$C_4$ haloalquilo não substituído, $C_1$-$C_4$ hidroxialquilo não substituído, ou $C_1$-$C_4$ haloalcoxi não substituído ou hidroxi. Cada um de R'" e R"" representa, independentemente, H ou $C_1$-$C_8$ alquilo.

'Amino' refere-se ao radical -$NH_2$.

'Amino substituído' refere-se a um grupo amino substituído com um ou mais desses grupos aqui citados na definição de 'substituído', e em particular refere-se ao grupo -N($R3^3$)$_2$ onde cada $R^{33}$ é independentemente seleccionado de:

- hidrogénio, $C_1$-$C_8$ alquilo, $C_6$-$C_{10}$ arilo, heteroarilo de 5-10 membros, ciclo-heteroalquilo de 4-10 membros, ou $C_3$-$C_{10}$ cicloalquilo; ou
- $C_1$-$C_8$ alquilo, substituído com halo ou hidroxi; ou
- ($CH_2$)$_t$($C_6$-$C_{10}$ arilo), -($CH_2$)$_t$(heteroarilo de 5-10 membros), -($CH_2$)$_t$($C_3$-$C_{10}$ cicloalquilo), ou -($CH_2$)$_t$(ciclo-heteroalquilo de 4-10 membros) em que t é um número inteiro entre 0 e 8, cada um dos quais é substituído por $C_1$-$C_4$ não substituído, alquilo, halo, $C_1$-$C_4$ não substituído, alcoxi não substituído, $C_1$-$C_4$ haloalquilo, $C_1$-$C_4$ hidroxialquilo não substituído, ou $C_1$-$C_4$ haloalcoxi não substituído ou um grupo hidroxi, ou

- ambos os grupos $R^{33}$ estão unidos para formar um grupo alcileno.

Quando ambos os grupos $R^{33}$ são hidrogénio, $-N(R^{33})_2$ é um grupo amino. Exemplos de grupos 'amino substituído' são $-NR^{33'}-C_1-C_8$ alquilo, $-NR^{33'}-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ arilo), $-NR^{33'}-(CH_2)_t$(heteroarilo de 5-10 membros), $-NR^{33'}-(CH_2)_t(C_3-C_{10}$ cicloalquilo), e $-NR^{33'}-(CH_2)_t$(ciclo-heteroalquilo de 4-10 membros), em que t é um número inteiro de 0 a 4, cada $R^{33'}$ representa, independentemente, H ou $C_1-C_8$ alquilo; e quaisquer grupos alquilo presentes, podem eles próprios ser substituídos por halo, amino substituído ou não substituído, ou hidroxi; e quaisquer grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo ou ciclo-heteroalquilo apresentes, podem eles próprios ser substituídos por $C_1-C_4$ alquilo não substituído, halo, $C_1-C_4$ alcoxi não substituído, $C_1-C_4$ haloalquilo não substituído, $C_1-C_4$ hidroxialquilo não substituído, ou $C_1-C_4$ haloalcoxi não substituído ou hidroxi. Para evitar dúvidas, o termo "amino substituído" inclui os grupos alquilamino, alquilamino substituído, alquilarilamino, alquilarilamino substituído, arilamino, arilamino substituído, dialquilamino e dialquilamino substituído, tal como definido adiante.

'Alquilamino' refere-se ao grupo $-NHR^{34}$, em que $R^{34}$ é $C_1-C_8$ alquilo.

'Alquilamino substituído' refere-se ao grupo $-NHR^{35}$, em que $R^{35}$ é $C_1-C_8$ alquilo; e o grupo alquilo é substituído com halo, amino substituído ou não substituído, hidroxi, $C_3-C_{10}$ cicloalquilo, ciclo-heteroalquilo de 4-10 membros, $C_6-C_{10}$ arilo, heteroarilo de 5-10 membros, aralquilo ou heteroaralquilo; e quaisquer grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo ou ciclo-heteroalquilo presentes, podem eles próprios ser substituídos por $C_1-C_4$ alquilo não

substituído, halo, $C_1$-$C_4$ alcoxi não substituído, $C_1$-$C_4$ haloalquilo não substituído, $C_1$-$C_4$ hidroxialquilo não substituído, ou $C_1$-$C_4$ haloalcoxi não substituído ou hidroxi.

'Alquilarilamino' refere-se ao grupo $-NR^{36}R^{37}$, em que $R^{36}$ é $C_6$-$C_{10}$ arilo e $R^{37}$ é $C_1$-$C_8$ alquilo.

'Alquilarilamino substituído' refere-se ao grupo $-NR^{38}R^{39}$, em que $R^{38}$ é $C_6$-$C_{10}$ arilo e $R^{39}$ é $C_1$-$C_8$ alquilo; e o grupo alquilo é substituído por halo, amino substituído ou não substituído, hidroxi, $C_3$-$C_{10}$ cicloalquilo, ciclo-heteroalquilo de 4-10 membros, $C_6$-$C_{10}$ arilo, heteroarilo de 5-10 membros, aralquilo ou heteroaralquilo; e quaisquer grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo ou ciclo-heteroalquilo presentes, podem eles próprios ser substituídos por $C_1$-$C_4$ alquilo não substituído, halo, ciano, $C_1$-$C_4$ alcoxi não substituído, $C_1$-$C_4$ haloalquilo não substituído, $C_1$-$C_4$ hidroxialquilo não substituído, ou $C_1$-$C_4$ haloalcoxi não substituído ou hidroxi.

'Arilamino' significa um radical $-NHR^{40}$, em que $R^{40}$ é seleccionado de $C_6$-$C_{10}$ arilo e heteroarilo de 5-10 membros, tal como aqui definido.

'Arilamino substituído' refere-se ao grupo $-NHR^{41}$, em que $R^{41}$ é independentemente seleccionado de $C_6$-$C_{10}$ arilo e heteroarilo de 5-10 membros, e quaisquer grupos arilo ou heteroarilo presentes, podem eles próprios ser substituídos por $C_1$-$C_4$ alquilo não substituído, halo, ciano, $C_1$-$C_4$ alcoxi não substituído, $C_1$-$C_4$ haloalquilo não substituído, $C_1$-$C_4$ hidroxialquilo não substituído, ou $C_1$-$C_4$ haloalcoxi não substituído ou hidroxi.

'Dialquilamino' refere-se ao grupo $-NR^{42}R^{43}$, em que cada um de $R^{42}$ e $R^{43}$ é seleccionado independentemente de $C_1$-$C_8$ alquilo.

'Dialquilamino substituído' refere-se ao grupo $-NR^{44}R^{45}$, em que cada um de $R^{44}$ e $R^{45}$ é seleccionados independentemente de $C_1$-$C_8$ alquilo; e o grupo alquilo é independentemente substituído com halo, hidroxi, $C_3$-$C_{10}$ cicloalquilo, ciclo-heteroalquilo de 4-10 membros, $C_6$-$C_{10}$ arilo, heteroarilo de 5-10 membros, aralquilo ou heteroaralquilo; e quaisquer grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo ou grupos ciclo-heteroalquilo presentes, podem eles próprios ser substituídos por $C_1$-$C_4$ alquilo não substituído, halo, $C_1$-$C_4$ alcoxi não substituído, $C_1$-$C_4$ haloalquilo não substituído, $C_1$-$C_4$ hidroxialquilo não substituído, ou $C_1$-$C_4$ haloalcoxi não substituído ou hidroxi.

'Diarilamino' refere-se ao grupo $-NR^{46}R^{47}$, em que cada um de $R^{46}$ e $R^{47}$ é seleccionado independentemente de $C_6$-$C_{10}$ arilo.

'Aminossulfonilo' ou 'Sulfonamida' refere-se ao radical $-S(O_2)NH_2$.

'Aminossulfonilo substituído' ou 'sulfonamida substituída' refere-se a um radical tal como $-S(O_2)N(R^{48})_2$ em que cada $R^{48}$ é independentemente seleccionado de:

- H, $C_1$-$C_8$ alquilo, $C_3$-$C_{10}$ cicloalquilo, ciclo-heteroalquilo de 4-10 membros, $C_6$-$C_{10}$ arilo, aralquilo, heteroarilo de 5-10 membros, e heteroaralquilo; ou
- $C_1$-$C_8$ alquilo substituído com halo ou hidroxi; ou
- $C_3$-$C_{10}$ cicloalquilo, ciclo-heteroalquilo de 4-10 membros, $C_6$-$C_{10}$ arilo, aralquilo, heteroarilo de 5-10 membros, ou heteroaralquilo, substituído por $C_1$-$C_4$ alquilo não substituído, halo, $C_1$-$C_4$ alcoxi não substituído, $C_1$-$C_4$ haloalquilo não substituído, $C_1$-$C_4$ hidroxialquilo não substituído, ou $C_1$-$C_4$ haloalcoxi não substituído ou hidroxi; desde que pelo menos um $R^{48}$ seja diferente de H.

Exemplos de grupos 'aminosulfonilo substituído' ou 'sulfonamida substituída' são $-S(O_2)N(R^{48'})-C_1-C_8$ alquilo, $-S(O_2)N(R^{48'})-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ arilo), $-S(O_2)N(R^{48'})-(CH_2)_t$ (heteroarilo de 5-10 membros), $-S(O_2)N(R^{48'})-(CH_2)t(C_3-C_{10}$ cicloalquilo), e $-S(O_2)N(R^{48'})-(CH_2)_t$(ciclo-heteroalquilo de 4-10 membros), em que t é um número inteiro de 0 a 4; cada $R^{48'}$ representa, independentemente H ou um grupo alquilo $C_1-C_8$; e quaisquer grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo ou ciclo-heteroalquilo presentes, podem eles próprios ser substituídos por $C_1-C_4$ alquilo não substituído, halo, $C_1-C_4$ alcoxi não substituído, $C_1-C_4$ haloalquilo não substituído, $C_1-C_4$ hidroxialquilo não substituído, ou $C_1-C_4$ haloalcoxi não-substituído ou hidroxi.

'Aralquilo' ou 'arilalquilo' refere-se a um grupo alquilo, como definido acima, substituído com um ou mais grupos arilo, como definido acima. grupos aralquilo ou arilalquilo particulares os são grupos alquilo substituídos com um grupo arilo.

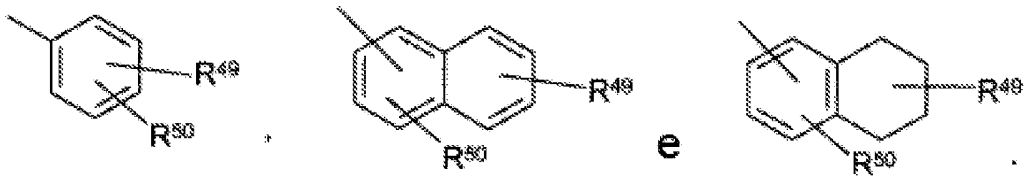
'Aralquilo substituído' ou 'arilalquilo substituído' refere-se a um grupo alquilo, como definido acima, substituído com um ou mais grupos arilo; e pelo menos um de qualquer grupo arilo presente, pode ele próprio ser substituído por $C_1-C_4$ alquilo não substituído, halo, ciano, $C_1-C_4$ alcoxi não substituído, $C_1-C_4$ haloalquilo não substituído, $C_1-C_4$ hidroxialquilo não substituído, ou $C_1-C_4$ haloalcoxi não substituído ou hidroxi.

'Arilo' refere-se a um grupo hidrocarboneto aromático monovalente derivado pela remoção de um átomo de hidrogénio de um único átomo de carbono de um sistema de anel aromático precursor. Em particular, arilo refere-se a uma estrutura de anel aromático, mono-cíclico ou poli-cíclico que inclui 5 a 12 membros no anel, mais usualmente de 6 a 10. Quando o grupo arilo é um sistema de anel

monocíclico, o mesmo preferencialmente contém 6 átomos de carbono. Grupos arilo típicos incluem, mas não estão limitados a, grupos derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benzeno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiadeno, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno e trinaftaleno. Grupos arilo particulares incluem fenilo, naftilo, indenilo, tetra-hidronaftilo.

'Arilo substituído' refere-se a um grupo arilo substituído com um ou mais daqueles grupos aqui citados na definição de 'substituído', e em particular refere-se a um grupo arilo que pode ser opcionalmente substituído com um ou mais substituintes, por exemplo 1 a 5 substituintes, particularmente 1 a 3 substituintes, em particular 1 substituinte. Particularmente, 'arilo substituído' refere-se a um grupo arilo substituído com um ou mais dos grupos seleccionados de halo, $C_1$-$C_8$ alquilo, $C_1$-$C_8$ haloalquilo, $C_1$-$C_8$ haloalcoxi, ciano, hidroxi, $C_1$-$C_8$ alcoxi, e amino.

Exemplos de arilos substituídos representativos incluem o seguinte




Nestas fórmulas um de $R^{49}$ e $R^{50}$ pode ser hidrogénio e pelo menos um de $R^{49}$ e $R^{50}$ é cada um independentemente seleccionado de alquilo $C_1$-$C_8$, ciclo-heteroalquilo de 4-10

membros, alcanoílo, alcoxi $C_1$-$C_8$, hetero-O-arilo, alquilamino, arilamino, heteroarilamino, $NR^{51}COR^{52}$, $NR^{51}SOR^{52}$, $NR^{51}SO_2R^{52}$, COOalquilo, COOarilo, $CONR^{51}R^{52}$, $CONR^{51}R^{52}$, $NR^{51}R^{52}$, $SO_2NR^{51}R^{52}$, S-alquilo, SOalquilo, $SO_2$alquilo, Sarilo, SOarilo, $SO_2$arilo; ou $R^{49}$ e $R^{50}$ podem ser unidos para formar um anel cíclico (saturado ou insaturado) de 5 a 8 átomos, contendo opcionalmente um ou mais heteroátomos seleccionados do grupo N, O ou S. $R^{51}$ e $R^{52}$ são independentemente hidrogénio, $C_1$-$C_8$ alquilo, $C_1$-$C_4$ haloalquilo, $C_3$-$C_{10}$ cicloalquilo, ciclo-heteroalquilo de 4-10 membros, $C_6$-$C_{10}$ arilo, arilo substituído, heteroarilo de 5-10 membros.

'Arilalquiloxi' refere-se a um radical -O-alquilarilo, em que alquilarilo é como aqui definido.

'Arilalquiloxi substituído refere-se a um radical -O-alquilarilo, em que alquilarilo é como aqui definido; e todos os grupos arilo presentes, podem eles próprios ser substituídos por $C_1$-$C_4$-alquilo não substituído, halo, ciano, $C_1$-$C_4$ alcoxi não substituído, $C_1$-$C_4$ haloalquilo não substituído, $C_1$-$C_4$-hidroxialquilo não substituído, ou $C_1$-$C_4$ haloalcoxi não substituído, ou hidroxi.

'Azido' refere-se ao radical $-N_3$.

'Carbamoílo ou amido' refere-se ao radical $-C(O)NH_2$.

'Carbamoílo substituído' ou 'amido substituído' refere-se ao radical $-C(O)N(R^{53})_2$ em que cada $R^{53}$ é, independentemente,

- H, $C_1$-$C_8$ alquilo, $C_3$-$C_{10}$ cicloalquilo, ciclo-heteroalquilo de 4-10 membros, $C_6$-$C_{10}$ arilo, aralquilo, heteroarilo de 5-10 membros, e heteroaralquilo; ou
- $C_1$-$C_8$ alquilo substituído com halo ou hidroxi; ou
- $C_3$-$C_{10}$ cicloalquilo, ciclo-heteroalquilo de 4-10 membros, $C_6$-$C_{10}$ arilo, aralquilo, heteroarilo de 5-10 membros, ou

heteroaralquilo, cada um dos quais é substituído por C1-C4 alquilo não substituído, halo, $C_1$-$C_4$ alcoxi não substituído, $C_1$-$C_4$ haloalquilo não substituído, $C_1$-$C_4$ hidroxialquilo não substituído, ou $C_1$-$C_4$ haloalcoxi não substituído ou hidroxi;

desde que pelo menos um $R^{53}$ é diferente de H.

Exemplos de grupos 'amido/carbamoílo substituído' são -C(O)$NR^{53'}$-$C_1$-$C_8$ alquilo, -C(O)$NR^{53'}$-$(CH_2)_t$($C_6$-$C_{10}$ arilo), -C(O)$N^{53'}$-$(CH_2)_t$(heteroarilo de 5-10 membros), -C(O)$NR^{53'}$-$(CH_2)_t$($C_3$-$C_{10}$ cicloalquilo), e -C(O)$NR^{53'}$-$(CH_2)_t$(ciclo-heteroalquilo de 4-10 membros), em que t é um número inteiro de 0 a 4, cada $R^{53}$ representa, independentemente, H ou um grupo alquilo $C_1$-$C_8$ e quaisquer grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo ou ciclo-heteroalquilo presentes, podem eles próprios ser substituídos por $C_1$-$C_4$ alquilo não substituído, halo, $C_1$-$C_4$ alcoxi não substituído, $C_1$-$C_4$ haloalquilo não substituído, $C_1$-$C_4$ hidroxialquilo não substituído, ou $C_1$-$C_4$ haloalcoxi não substituído ou hidroxi.

'Carboxi' refere-se ao radical -C(O)OH.

'Cicloalquilo' refere-se a grupos hidrocarbilo não aromáticos cíclicos que têm entre 3 e 10 átomos de carbono. Tais grupos cicloalquilo incluem, a título de exemplo, estruturas de anel simples tais como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo e ciclooctilo.

'Cicloalquilo substituído' refere-se a um grupo cicloalquilo como definido acima, substituído com um ou mais daqueles grupos aqui citados na definição de 'substituído', e em particular refere-se a um grupo cicloalquilo que tem um ou mais substituintes, por exemplo, de 1 a 5 substituintes, e especialmente de 1 a 3 substituintes, em particular 1 substituinte.

'Ciano' refere-se ao radical -CN.

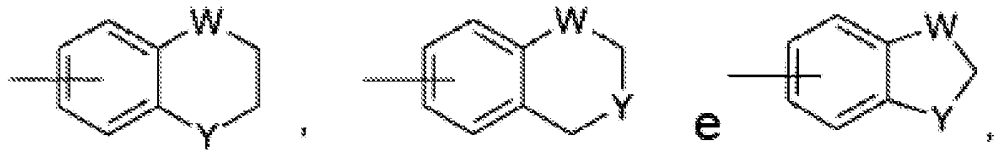
'Halo' ou 'halogéneo' refere-se a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) e iodo (I). Os grupos halo em particular são ambos flúor ou cloro.

'Hetero' quando utilizado para descrever um composto ou um grupo presente num composto significa que um ou mais átomos de carbono no grupo ou composto foram substituídos por um heteroátomo de azoto, oxigénio, ou enxofre. Hetero pode ser aplicado a qualquer dos grupos hidrocarbilo como descritos acima tais como alquilo, por exemplo, heteroalquilo, cicloalquilo, por exemplo, ciclo-heteroalquilo, arilo, por exemplo, heteroarilo, cicloalcenilo, por exemplo, ciclo-heteroalcenilo e semelhantes que têm de 1 a 5, e especialmente de 1 a 3 heteroátomos .

'Heteroarilo' significa uma estrutura de anel aromático, mono-cíclico ou policíclico, que inclui um ou mais heteroátomos e 5 a 12 membros do anel, mais geralmente 5 a 10 membros do anel. O grupo heteroarilo pode ser, por exemplo, um anel monocíclico de cinco membros ou seis membros ou uma estrutura bicíclica formada de anéis fundidos de cinco e seis membros, ou dois anéis fundidos de seis membros ou, a título de mais um exemplo, dois anéis fundidos de cinco membros. Cada anel pode conter até quatro heteroátomos seleccionados tipicamente de azoto, enxofre e oxigénio. Tipicamente, o anel heteroarilo irá conter até 4 heteroátomos, mais tipicamente até 3 heteroátomos, mais usualmente até 2, por exemplo, um único heteroátomo. Numa forma de realização, o anel heteroarilo contém pelo menos um átomo de azoto no anel. Os átomos de azoto nos anéis heteroarilo podem ser básicos, como no caso de um imidazole ou piridina, ou essencialmente não-básicos, como no caso de um indole ou azoto pirrol. Em

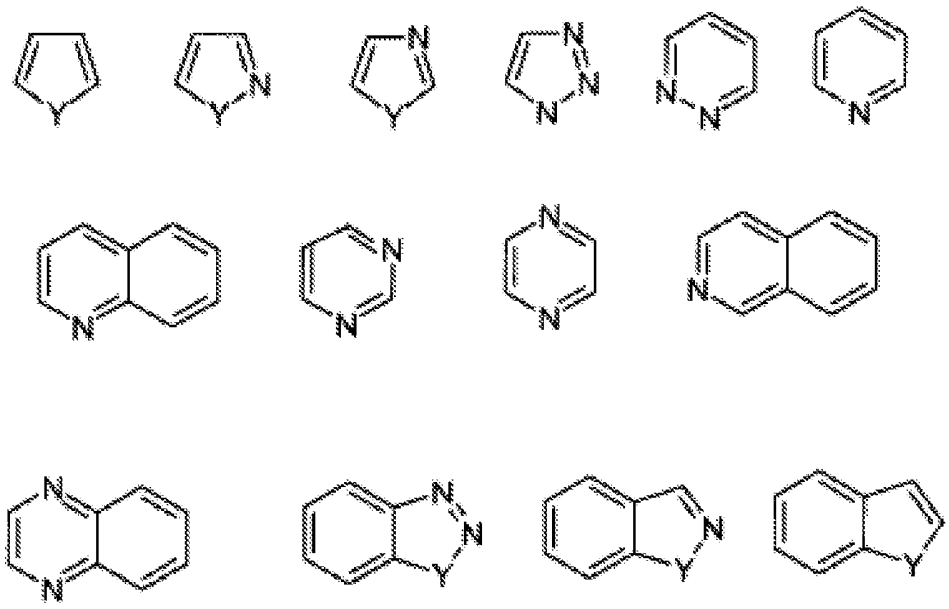
geral, o número de átomos de azoto básicos presentes no grupo heteroarilo, incluindo quaisquer substituintes do grupo amino do anel, será menor do que cinco. Exemplos de grupos heteroarilo monocíclicos de cinco membros incluem, mas não estão limitados aos grupos pirrole, furano, tiofeno, imidazole, furazano, oxazole, oxadiazole, oxatriazole, isoxazole, tiazole, isotiazole, pirazole, triazole e tetrazole. Exemplos de grupos heteroarilo monocíclicos de seis membros incluem, mas não estão limitados a piridina, pirazina, piridazina, pirimidina e triazina. Exemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contêm um anel fundido de cinco membros a outro anel de cinco membros incluem, mas não estão limitados a imidazotiazole e imidazoimidazole. Exemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contêm um anel fundido de seis membros a um anel de cinco membros incluem, mas não estão limitados aos grupos benzfurano, benztiofeno, benzimidazole, benzoxazole, isobenzoxazole, benzisoxazole, benzotiazole, benzisotiazole, isobenzofurano, indole, isoindole, isoindolona, indolizina, indolina, isoindolina, purina (por exemplo, adenina, guanina), indazole, pirazolopirimidina, triazolopirimidina, benzodioxole e pirazolopiridina. Exemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contêm dois anéis fundidos de seis membros incluem, mas não estão limitados aos grupos quinolina, isoquinolina, cromano, tiocromano, cromeno, isocromeno, cromano, isocromano, benzodioxano, quinolizina, benzoxazina, benzodiazina, piridopiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, ftalazina, naftiridina e pteridina. Em particular os grupos heteroarilo são aqueles derivados de tiofeno, pirrole, benzotiofeno, benzofurano, indole, piridina, quinolina, imidazole, oxazole e pirazina.

Exemplos de arilo representativo que têm heteroátomos que contêm substituição incluem o seguinte:



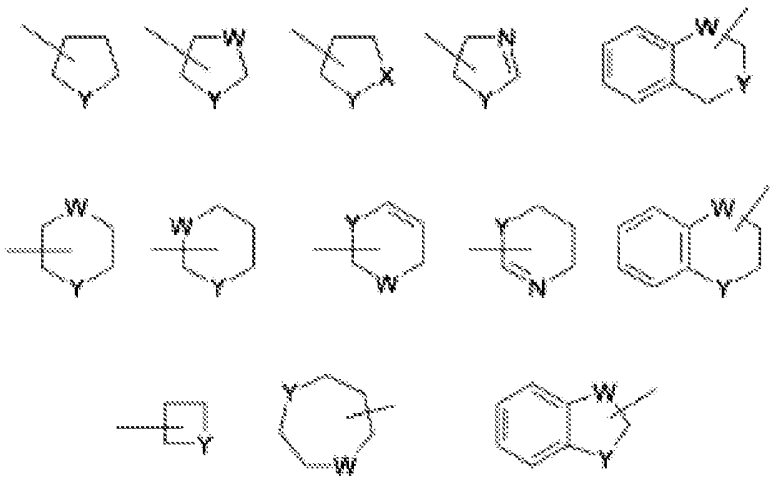
em que cada W é seleccionado de $C(R^{54})_2$, $NR^{54}$, O e S, e cada Y é seleccionado de carbonilo, $NR^{54}$, O e S, e $R^{54}$ é independentemente hidrogénio, $C_1$-$C_8$ alquilo, $C_3$-$C_{10}$ cicloalquilo, ciclo-heteroalquilo de 4-10 membros, $C_6$-$C_{10}$ arilo, e heteroarilo de 5-10 membros.

Exemplos de heteroarilos representativos incluem o seguinte:



em que cada Y é seleccionado de carbonilo, N, $NR^{55}$, O e S, e $R^{55}$ é independentemente hidrogénio, $C_1$-$C_8$ alquilo, $C_3$-$C_{10}$ cicloalquilo, ciclo-heteroalquilo de 4-10 membros, $C_6$-$C_{10}$ arilo, e heteroarilo de 5-10 membros.

Tal como aqui utilizado, o termo 'ciclo-heteroalquilo' refere-se a um anel não aromático, heterocíclico estável, de 4-10 membros de e/ou que inclui anéis que contêm um ou mais heteroátomos independentemente seleccionados de N, O e S, a ele fundido. Um sistema de anel heterocíclico fundido pode incluir anéis carbocíclicos e precisa apenas incluir um anel heterocíclico. Exemplos de anéis heterocíclicos incluem, mas não estão limitados a, morfolina, piperidina (por exemplo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo e 4-piperidinilo), pirrolidina (por exemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo e 3-pirrolidinilo), pirrolidona, pirano (2H-pirano ou 4H-pirano), di-hidrotiofeno, di-hidropirano, di-hidrofurano, di-hidrotiazole, tetra-hidrofurano, tetra-hidrotiofeno, dioxano, tetra-hidropirano (por exemplo, 4-tetrahidropiranilo), imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazina, e N-alquil piperazinas, tais como N-metil piperazina. Outros exemplos incluem tiomorfolina e o seu S-óxido e S, S-dióxido (em particular tiomorfolina). Ainda outros exemplos incluem azetidina, piperidona, piperazona, e N-alquil-piperidinas tais como N-metil-piperidina. Exemplos particulares de grupos ciclo-heteroalquilo são mostrados nos exemplos ilustrativos que se seguem:



em que cada W é seleccionado de $CR^{56}$, $C(R^{56})_2$, $NR^{56}$, O e S, e cada Y é seleccionado de $NR^{56}$, O e S, e $R^{56}$ é independentemente hidrogénio, $C_1$-$C_8$ alquilo, $C_3$-$C_{10}$ cicloalquilo, ciclo-heteroalquilo de 4-10 membros, $C_6$-$C_{10}$ arilo, heteroarilo de 5-10 membros. Estes anéis ciclo-heteroalquilo podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais grupos seleccionados do grupo que consiste em acilo, acilamino, aciloxi (-O-acilo ou $-OC(O)R^{20}$), alcoxi, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilamino (-NR"-alcoxicarbonilo ou $-NH-C(O)-OR^{27}$), amino, amino substituído, aminocarbonilo (amido ou $-C(O)-NR"_2$), aminocarbonilamino ($-NR"-C(O)-NR"_2$), aminocarboniloxi ($-OC(O)-NR"_2$), aminossulfonilo, sulfonilamino, arilo, -O-arilo, azido, carboxilo, ciano, cicloalquilo, halogéneo, hidroxi, nitro, tiol, -S-alquilo, -S-arilo, -S(O)-alquilo, -S(O)-arilo, $-S(O)_2$-alquilo, e $-S(O)_2$-arilo. Grupos substituintes incluem carbonilo ou tiocarbonilo, que fornecem, por exemplo, derivados de lactama e ureia.

'Hidroxi' refere-se ao radical -OH.

'Nitro' refere-se ao radical $-NO_2$.

'Substituído' refere-se a um grupo no qual um ou mais átomos de hidrogénio são cada um deles independentemente

substituído com o(s) mesmo(s) substituinte(s) ou diferente (s). Os substituintes típicos podem ser seleccionados do grupo que consiste em:

halogéneo, $-R^{57}$, $-O^-$, =0, $-OR^{57}$, $-SR^{57}$, $-S^-$, =S, $-NR^{57}R^{58}$, $=NR^{57}$, $-CCl_3$, $-CF_3$, -CN, -OCN, -SCN, -NO, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{57}$, $-OS(O_2)O^-$, $-OS(O)_2R^{57}$, $-P(O)(O)_2$, $-P(O)(OR^{57})(O^-)$, $-OP(O)(OR^{57})(OR^{58})$, $-C(O)R^{57}$, $-C(S)R^{57}$, $-C(O)OR^{57}$, $-C(O)NR^{57}R^{58}$, $-C(O)O^-$, $-C(S)OR^{57}$, $-NR^{59}C(O)NR^{57}R^{58}$, $-NR^{59}C(S)NR^{57}R^{58}$, $-NR^{60}C(NR^{59})NR^{57}R^{58}$ e $-C(NR^{59})NR^{57}R^{58}$;

em que cada $R^{57}$, $R^{58}$, $R^{59}$ e $R^{60}$ são independentemente:

- hidrogénio, $C_1$-$C_8$ alquilo, $C_6$-$C_{10}$ arilo, arilalquilo, $C_3$-$C_{10}$ cicloalquilo, ciclo-heteroalquilo de 4-10 membros, heteroarilo de 5-10 membros, heteroarilalquilo; ou
- $C_1$-$C_8$ alquilo substituído com halo ou hidroxi; ou
- $C_6$-$C_{10}$ arilo, heteroarilo de 5-10 membros, $C_6$-$C_{10}$ cicloalquilo ou ciclo-heteroalquilo de 4-10 membros substituído por $C_1$-$C_4$ alquilo não substituído, halo, $C_1$-$C_4$ alcoxi não substituído, $C_1$-$C_4$ haloaquilo não substituído, $C_1$-$C_4$ hidroxialquilo não substituído, ou $C_1$-$C_4$ haloalcoxi não substituído ou hidroxi.

Numa forma de realização particular, os grupos substituídos são substituídos com um ou mais substituintes, particularmente com 1 a 3 substituintes, em particular, com um grupo substituinte.

Noutra forma de realização particular, o grupo ou grupos substituintes são seleccionados de: halo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, azido, $-NR"'SO_2R"$, $-SO_2NR"R"$, $-C(O)R"$, $-C(O)OR"$, $-OC(O)R"$, $-NR"'C(O)R"$, $-C(O)NR"R"'$, $-NR"R'"$, $-(CR'"R'")_mOR'"$, em que, cada R" é independentemente seleccionado de H, $C_1$-$C_8$ alquilo, $-(CH_2)_t(C_6$-$C_{10}$ arilo), $-(CH_2)_t$(heteroarilo de 5-10 membros), -

$(CH_2)_t(C_3-C_{10}$ cicloalquilo), e $-(CH_2)_t$(ciclo-heteroalquilo de 4-10 membros), em que t é um número inteiro de 0 a 4; e

- quaisquer grupos alquilo presentes, podem eles próprios ser substituídos por halogéneo ou hidroxi; e
- quaisquer grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo ou ciclo-heteroalquilo presentes, podem eles próprios ser substituídos por $C_1-C_4$ alquilo não substituído, halo, $C_1-C_4$ alcoxi não substituído, $C_1-C_4$ haloalquilo não substituído, $C_1-C_4$ hidroxialquilo não substituído, ou $C_1-C_4$ haloalcoxi não substituído ou hidroxi. Cada R" representa, independentemente, H ou $C_1-C_6$ alquilo.

'Sulfanilo substituído' refere-se ao grupo $-SR^{61}$, em que $R^{61}$ é seleccionado de:

$C_1-C_8$ alquilo, $C_3-C_{10}$ cicloalquilo, ciclo-heteroalquilo de 4-10 membros, $C_6-C_{10}$ arilo, aralquilo, heteroarilo de 5-10 membros, e heteroaralquilo; ou

- $C_1-C_8$ alquilo substituído com halo, amino substituído ou não substituído, ou hidroxi; ou
- $C_3-C_{10}$ cicloalquilo, ciclo-heteroalquilo de 4-10 membros, $C_6-C_{10}$ arilo, aralquilo, heteroarilo de 5-10 membros, ou heteroaralquilo, cada um dos quais é substituído por $C_1-C_4$ não substituído, alquilo, halo, $C_1-C_4$ alcoxi não substituído, $C_1-C_4$ haloalquilo não substituído, $C_1-C_4$ hidroxialquilo não substituído, ou $C_1-C_4$ haloalcoxi não substituído ou hidroxi.

Exemplos de grupos 'sulfanilo substituído' são $-S-(C_1-C_8$ alquilo) e $-S-(C_3-C_{10}$ cicloalquilo), $-S-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ arilo), $-S-(CH_2)_t$(heteroarilo de 5-10 membros), $-S-(CH_2)_t(C_3-C_{10}$ cicloalquilo), e $-S-(CH_2)_t$(ciclo-heteroalquilo de 4-10 membros), em que t é um número inteiro de 0 a 4 e quaisquer grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo ou ciclo-heteroalquilo presentes, podem eles próprios ser

substituídos por $C_1$-$C_4$ alquilo não substituído, halo, $C_1$-$C_4$ alcoxi não substituído, $C_1$-$C_4$ haloalquilo não substituído, $C_1$-$C_4$ hidroxialquilo não substituído, ou $C_1$-$C_4$ haloalcoxi não substituído ou hidroxi. O termo 'sulfanilo substituído' inclui os grupos 'alquilsulfanilo' ou 'alquiltio', 'alquiltio substituído' ou 'alquilsulfanilo substituído', 'cicloalquilsulfanilo' ou 'cicloalquiltio', 'cicloalquilsulfanilo substituído' ou 'cicloalquiltio substituído', 'arilsulfanilo' ou 'ariltio' e 'heteroarilsulfanilo' 'heteroariltio', como definido adiante.

'Alquiltio' ou 'alquilsulfanilo' refere-se a um radical -$SR^{62}$, em que $R^{62}$ é um alquilo $C_1$-$C_8$ ou um grupo como aqui definido. Exemplos representativos incluem, mas não estão limitados a, metiltio, etiltio, propiltio e butiltio.

'Alquiltio substituído' ou 'alquilsulfanilo substituído' refere-se ao grupo -$SR^{63}$ em que $R^{63}$ é um alquilo $C_1$-$C_8$, substituído com halo, amino substituído ou não substituído, ou hidroxi.

'Cicloalquiltio' ou 'cicloalquilsulfanilo' refere-se a um radical -$SR^{64}$, em que $R^{64}$ é um $C_3$-$C_{10}$ cicloalquilo ou um grupo como aqui definido. Exemplos representativos incluem, mas não estão limitados a, ciclopropiltio, ciclo-hexiltio e ciclopentiltio.

'Cicloalquiltio substituído' ou 'cicloalquilsulfanilo substituído' refere-se ao grupo -$SR^{65}$, em que $R^{65}$ é um $C_3$-$C_{10}$ cicloalquilo, substituído com halo, amino substituído ou não substituído, ou hidroxi.

'Ariltio' ou 'arilsulfanilo' refere-se a um radical -$SR^{66}$, em que $R^{66}$ é um grupo $C_6$-$C_{10}$ arilo, como aqui definido.

'Heteroariltio' ou 'heteroarilsulfanilo' refere-se a um radical -$SR^{67}$ em que $R^{67}$ é um grupo heteroarilo de 5-10 membros, tal como aqui definido.

'Sulfinilo substituído' refere-se ao grupo $-S(O)R^{68}$, em que $R^{68}$ é seleccionado de:

$C_1$-$C_8$ alquilo, $C_3$-$C_{10}$ cicloalquilo, ciclo-heteroalquilo de 4-10 membros, $C_6$-$C_{10}$ arilo, aralquilo, heteroarilo de 5-10 membros, e heteroaralquilo; ou

- $C_1$-$C_8$ alquilo substituído com halo, amino substituído ou não substituído, ou hidroxi; ou
- $C_3$-$C_{10}$ cicloalquilo, ciclo-heteroalquilo de 4-10 membros, $C_6$-$C_{10}$ arilo, aralquilo, heteroarilo de 5-10 membros, ou heteroaralquilo, substituído por $C_1$-$C_4$ alquilo não substituído, halo, $C_1$-$C_4$ alcoxi não substituído, $C_1$-$C_4$ haloalquilo não substituído, $C_1$-$C_4$ hidroxialquilo não substituído, ou $C_1$-$C_4$ não substituído, ou hidroxi.

Exemplos de grupos 'sulfinilo substituído' são $-S(O)-(C_1$-$C_8)$ e $-S(O)-(C_3$-$C_{10}$ cicloalquilo), $-S(O)-(CH_2)_t(C_6$-$C_{10}$ arilo), $-S(O)-(CH_2)_t$(heteroarilo de 5-10 membros), $-S(O)-(CH_2)_t(C_3$-$C_{10}$ cicloalquilo), e $-S(O)-(CH_2)_t$(ciclo-heteroalquilo de 4-10 membros), em que t é um número inteiro de 0 a 4 e quaisquer grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo ou ciclo-heteroalquilo presentes, podem eles próprios ser substituídos por $C_1$-$C_4$ alquilo não substituído, halo, $C_1$-$C_4$ alcoxi não substituído, $C_1$-$C_4$ haloalquilo não substituído, $C_1$-$C_4$ hidroxialquilo não substituído, ou $C_1$-$C_4$ haloalcoxi não substituído, ou hidroxi. O termo sulfinilo substituído inclui os grupos 'alquilsulfinilo', 'alquilsulfinilo substituído' 'cicloalquilsulfinilo', 'cicloalquilsulfinilo substituído' 'arilsulfinilo' e 'heteroarilsulfinilo' tal como aqui definido.

'Alquilsulfinilo' refere-se a um radical $-S(O)R^{69}$, em que $R^{69}$ é um $C_1$-$C_8$ alquilo, como aqui definido. Exemplos representativos incluem, mas não estão limitados a,

metilsulfinilo, etilsulfinilo, propilsulfinilo e butilsulfinilo.

'Alquilsulfinilo substituído refere-se a um radical -$S(O)R^{70}$, em que $R^{70}$ é um grupo $C_1$-$C_8$ alquilo, como aqui definido, substituído com halo, amino substituído ou não substituído, ou hidroxi.

'Cicloalquilsulfinilo' refere-se a um radical -$S(O)R^{71}$, em que $R^{71}$ é um grupo cicloalquilo $C_3$-$C_{10}$ ou um grupo como aqui definido. Exemplos representativos incluem, mas não estão limitados a, ciclopropilsulfinilo, ciclopentilsulfinilo e ciclo-hexilsulfinilo.

'Cicloalquilsulfinilo substituído' refere-se ao grupo -$S(O)R^{72}$, em que $R^{72}$ é um grupo cicloalquilo $C_3$-$C_{10}$, substituído com halo, amino substituído ou não substituído, ou hidroxi.

'Arilsulfinilo' refere-se a um radical -$S(O)R^{73}$, em que $R^{73}$ é um grupo $C_6$-$C_{10}$ arilo, como aqui definido.

'Heteroarilsulfinilo' refere-se a um radical -$S(O)R^{74}$, em que $R^{74}$ é um grupo heteroarilo de 5-10 membros, tal como aqui definido.

'Sulfonilo substituído' refere-se ao grupo -$S(O)_2R^{75}$, em que $R^{75}$ é seleccionado de:

$C_1$-$C_8$ alquilo, $C_3$-$C_{10}$ cicloalquilo, ciclo-heteroalquilo de 4-10 membros, $C_6$-$C_{10}$ arilo, aralquilo, heteroarilo de 5-10 membros, e heteroaralquilo; ou

- $C_1$-$C_8$ alquilo substituído com halo, amino substituído ou não substituído, ou hidroxi; ou
- $C_3$-$C_{10}$ cicloalquilo, ciclo-heteroalquilo de 4-10 membros, $C_6$-$C_{10}$ arilo, aralquilo, heteroarilo de 5-10 membros, ou heteroaralquilo, cada um dos quais é substituído por $C_1$-$C_4$ alquilo não substituído, halo, $C_1$-$C_4$ alcoxi não substituído, $C_1$-$C_4$ haloalquilo não substituído, $C_1$-$C_4$

hidroxialquilo não substituído, ou haloalcoxi não substituído $C_1$-$C_4$ ou hidroxi.

Exemplos de grupos 'sulfonilo substituído' são $-S(O)_2-(C_1-C_8$ alquilo) e $-S(O)-(C_3-C_{10}$ cicloalquilo), $-S(O)_2-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ arilo), $-S(O)_2-(CH_2)_t$(heteroarilo de 5-10 membros), $-S(O)_2-(CH_2)_t(C_3-C_{10}$ cicloalquilo), e $-S(O)_2-(CH_2)_t$(ciclo-heteroalquilo de 4-10 membros), em que t é um número inteiro de 0 a 4 e quaisquer grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo ou ciclo-heteroalquilo presentes, podem eles próprios ser substituídos por $C_1$-$C_4$ alquilo não substituído, halo, $C_1$-$C_4$ alcoxi não substituído, $C_1$-$C_4$ haloalquilo não substituído, $C_1$-$C_4$ hidroxialquilo não substituído, ou $C_1$-$C_4$ haloalcoxi não substituído ou hidroxi. O termo sulfonilo substituído inclui os grupos alquilsulfonilo, alquilsulfonilo substituído, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo substituído, cicloalquilsulfonilo e heteroarilsulfonilo.

'Alquilsulfonilo' refere-se a um radical $-S(O)_2R^{76}$, em que $R^{76}$ é um $C_1$-$C_8$ alquilo, como aqui definido. Exemplos representativos incluem, mas não estão limitados a, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo e butilsulfonilo.

'Alquilsulfonilo substituído' refere-se a um radical $-S(O)_2R^{77}$, em que $R^{77}$ é um grupo $C_1$-$C_8$ alquilo, como aqui definido, substituído com halo, amino substituído ou não substituído, ou hidroxi.

'Cicloalquilsulfonilo' refere-se a um radical $-S(O)_2R^{78}$, em que $R^{78}$ é um grupo cicloalquilo $C_3$-$C_{10}$ ou um grupo como aqui definido. Exemplos representativos incluem, mas não estão limitados a, ciclopropilsulfonilo, ciclo-hexilsulfonilo e ciclopentilsulfonilo.

'Cicloalquilsulfonilo substituído' refere-se ao grupo $-S(O)_2R^{79}$, em que $R^{79}$ é um grupo cicloalquilo $C_3$-$C_{10}$,

substituído com halo, amino substituído ou não substituído, ou hidroxi.

'Arilsulfonilo' refere-se a um radical $-S(O)_2R^{80}$ em que $R^{80}$ é um grupo $C_6$-$C_{10}$ arilo, como aqui definido.

'Heteroarilsulfonilo' refere-se a um radical $-S(O)_2R^{81}$, em que $R^{81}$ é um grupo heteroarilo de 5-10 membros, tal como aqui definido.

'Sulfo' ou 'ácido sulfónico' refere-se a um radical tal como $-SO_3H$.

'Sulfo substituído' ou 'éster de ácido sulfónico' refere-se ao grupo $-S(O)_2OR^{82}$, em que $R^{82}$ é seleccionado de:

$C_1$-$C_8$ alquilo, $C_3$-$C_{10}$ cicloalquilo, ciclo-heteroalquilo de 4-10 membros, $C_6$-$C_{10}$ arilo, aralquilo, heteroarilo de 5-10 membros, e heteroaralquilo; ou

- $C_1$-$C_8$ alquilo substituído com halo, amino substituído ou não substituído, ou hidroxi; ou
- $C_3$-$C_{10}$ cicloalquilo, ciclo-heteroalquilo de 4-10 membros, $C_6$-$C_{10}$ arilo, aralquilo, heteroarilo de 5-10 membros, ou heteroaralquilo, cada um dos quais é substituído por $C_1$-$C_4$ não substituído, alquilo, halogénio, $C_1$-$C_4$ alcoxi não substituído, $C_1$-$C_4$ haloalquilo não substituído, $C_1$-$C_4$ hidroxialquilo não substituído, ou $C_1$-$C_4$ haloalcoxi não substituído ou hidroxi.

Exemplos de grupos 'sulfo substituído' ou 'éster de ácido sulfónico' são $-S(O)_2-O-(C_1-C_8$ alquilo) e $-S(O)_2-O-(C_3-C_{10}$ cicloalquilo), $-S(O)_2-O-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ arilo), $-S(O)_2-O-(CH_2)_t$(heteroarilo de 5-10 membros), $-S(O)_2-O-(CH_2)_t(C_3-C_{10}$ cicloalquilo), e $-S(O)_2-O-(CH_2)_t$(ciclo-heteroalquilo de 4-10 membros), em que t é um número inteiro de 0 a 4 e quaisquer grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo ou ciclo-heteroalquilo presentes, podem eles próprios ser substituídos por $C_1$-$C_4$ alquilo não substituído, halo, $C_1$-$C_4$ alcoxi não substituído, $C_1$-$C_4$ haloalquilo não substituído,

$C_1$-$C_4$ hidroxialquilo não substituído ou $C_1$-$C_4$ haloalcoxi não substituído ou hidroxi.

'Tiol' refere-se ao grupo -SH.

Um especialista na técnica de síntese orgânica reconhecerá que o número máximo de heteroátomos quimicamente possível num anel heterocíclico estável, seja aromático ou aromático não, é determinado pelo tamanho do anel, o grau de insaturação e que a valência dos heteroátomos. De um modo geral, um anel heterocíclico pode ter um a quatro heteroátomos, desde que o anel heteroaromático seja quimicamente viável e estável.

'Farmaceuticamente aceitável' significa aprovado ou aprovável por uma agência reguladora do Governo Federal ou de um governo estadual ou a agência correspondente em outros países que não os Estados Unidos, ou que esteja listado na Farmacopeia dos Estados Unidos ou outra farmacopeia geralmente reconhecida para uso em animais, e mais particularmente, em seres humanos.

'Sal farmaceuticamente aceitável' refere-se a um sal de um composto da invenção que é farmaceuticamente aceitável e que possua a actividade farmacológica desejada do composto precursor. Em particular, estes sais são atóxicos e podem ser sais de adição de ácidos e sais de adição de base inorgânicos ou orgânicos. Especificamente, tais sais incluem: (1) sais de adição de ácidos, formados com ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e similares; ou formados com ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanóico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)

benzóico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanossulfónico, ácido etanossulfónico, ácido 1,2-etano-dissulfónico, ácido 2-hidroxietanossulfónico, ácido benzenossulfónico, ácido 4-clorobenzenossulfónico, ácido 2-naftalenossulfónico, ácido 4-toluenossulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbiciclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido gluco-heptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciário, lauril ácido sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftóico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico e similares; ou (2) sais formados quando um protão ácido presente no composto precursor é substituído por um ião metálico, por exemplo, um ião de metal alcalino, um ião alcalino-terroso, ou um ião alumínio; ou coordena com uma base orgânica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina e outras semelhantes. Os sais ainda incluem, apenas a título de exemplo, sódio, potássio, cálcio, magnésio, amónio, tetra-alquilamónio, e semelhantes; e quando o composto contém uma funcionalidade básica, sais de ácidos atóxicos orgânicos ou inorgânicos, tais como cloridrato, bromidrato, tartarato, mesilato, acetato, maleato, oxalato e semelhantes. O termo "catião farmaceuticamente aceitável" refere-se a um contra-ião catiónico aceitável de um grupo acídico funcional. Tais catiões são exemplificados por catiões de sódio, potássio, cálcio, magnésio, amónio, tetra-alquilamónio, e semelhantes.

'Veículo farmaceuticamente aceitável' refere-se a um diluente, adjuvante, excipiente ou veículo com o qual um composto da invenção é administrado.

'Pró-fármacos' refere-se a compostos, incluindo os derivados dos compostos da invenção e divulgação, que têm

grupos cliváveis e se tornam, por solvólise ou sob condições fisiológicas os compostos da invenção que são farmaceuticamente activos *in vivo*. Tais exemplos incluem, mas não estão limitados a, derivados ésteres de colina e outros, ésteres de N-alquilmorfolina e outros.

'Solvato' refere-se a formas do composto que estão associadas a um solvente, normalmente através de uma reacção de solvólise. Esta associação física inclui ligação de hidrogénio. Solventes convencionais incluem água, etanol, ácido acético e semelhantes. Os compostos da presente invenção podem ser preparados, por exemplo, na forma cristalina e podem ser solvatados ou hidratados. Os solvatos adequados incluem solvatos farmaceuticamente aceitáveis, tais como hidratos, e além disso, incluem tanto solvatos estequiométricos como solvatos não estequiométricos. Em certos casos, o solvato será capaz de isolamento, por exemplo quando uma ou mais moléculas de solvente são incorporadas na rede do cristal do sólido cristalino. 'Solvato' abrange tanto a fase de solução como solvatos isoláveis. Solvatos representativos incluem hidratos, etanolatos e metanolatos.

'Indivíduos' inclui seres humanos. Os termos 'humano', 'doente' e 'indivíduo' são aqui utilizados de forma indistinta.

'Quantidade terapeuticamente eficaz' significa a quantidade de um composto que, quando administrado a um indivíduo para o tratamento de uma doença, é suficiente para efectuar esse tratamento para a doença. A 'quantidade terapeuticamente eficaz' pode variar dependendo do composto, da doença e da sua gravidade, e da idade, peso, etc., do indivíduo a ser tratado.

'Prevenir' ou 'prevenção' refere-se a uma redução do risco de contrair ou desenvolver uma doença ou distúrbio (isto

é, fazendo com que pelo menos um dos sintomas clínicos da doença não se desenvolva num indivíduo que pode ser exposto a um agente causador da doença, ou com predisposição para a doença antes do início da doença.

O termo 'profilaxia' está relacionado com a 'prevenção', e refere-se a uma medida ou procedimento cuja finalidade é evitar, ao invés de tratar ou curar uma doença. Exemplos não-limitativos de medidas profiláticas podem incluir a administração de vacinas; a administração de heparina de baixo peso molecular em doentes hospitalares em risco de trombose, devido, por exemplo, à imobilização; e a administração de um agente anti-malária, tal como a cloroquina, antes de uma visita a uma região geográfica onde a malária é endémica, ou o risco de contrair malária é alto.

'Tratar' ou 'tratamento' de qualquer doença ou distúrbio refere-se, numa forma de realização, ao melhoramento da doença ou distúrbio (isto é, deter a doença ou reduzir a manifestação, extensão ou a gravidade de, pelo menos, um dos seus sintomas clínicos). Numa outra forma de realização 'tratar' ou 'tratamento' refere-se ao melhoramento de pelo menos um parâmetro físico, que pode não ser perceptível pelo indivíduo. Em ainda outra forma de realização, 'tratar' ou 'tratamento' refere-se a modular a doença ou distúrbio, seja fisicamente (por exemplo, a estabilização de um sintoma perceptível), fisiologicamente, (por exemplo, a estabilização de um parâmetro físico), ou ambos. Numa outra forma de realização, 'tratar' ou 'tratamento' refere-se a retardar a progressão da doença.

Os 'compostos da presente invenção' e expressões equivalentes, destinam-se a abranger os compostos de Fórmula(s) (VA), (VB), (VIA), (VIB), (VIIA) e (VIIB), tal

como aqui reivindicado, cuja expressão inclui, os seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Do mesmo modo, a referência a intermediários, quer os mesmos sejam ou não reivindicados, pretende abranger os seus sais e solvatos, onde o contexto assim o permitir.

Quando intervalos são aqui referidos, por exemplo, mas sem limitação, $C_1$-$C_8$ alquilo, a citação de um intervalo deve ser considerada como uma representação de cada membro do referido intervalo.

Outros derivados dos compostos desta invenção têm actividade tanto na sua forma ácida como derivados de ácido, mas sob a forma de ácido sensíveis muitas vezes oferecem vantagens de solubilidade, compatibilidade com o tecido, ou libertação retardada no organismo de mamífero (ver, Bundgard, H., *Design of Produgs*, pp 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdão, 1985). Os pró-fármacos incluem derivados ácidos bem conhecidos dos praticantes da técnica, tais como, por exemplo, ésteres preparados por reacção do ácido precursor com um álcool adequado, ou amidas preparadas por reacção do composto ácido precursor com uma amina substituída ou não substituída, ou ácido anidridos, ou anidridos mistos. Ésteres simples alifáticos ou aromáticos, amidas e anidridos derivados de grupos ácidos pendentes nos compostos desta invenção são pró-fármacos particularmente úteis. Em alguns casos é desejável para preparar pró-fármacos do tipo éster duplo tais como os ésteres (aciloxi)alquil ésteres ou ((alcoxicarbonil) oxi)alquilésters. Tais pró-fármacos particulares são o $C_1$ a $C_8$ alquilo, $C_2$-$C_8$ alcenilo, arilo, $C_7$-$C_{12}$ arilo substituído, e ésteres $C_7$-$C_{12}$ arilalquilo dos compostos da invenção.

Tal como aqui utilizado, o termo 'variante isotrópica' refere-se a um composto que contém proporções não naturais

de isótopos num ou mais dos átomos que constituem tais compostos. Por exemplo, uma 'variante isotrópica' de um composto pode conter um ou mais isótopos não radioactivos, tais como por exemplo, o deutério ($^{2}$H ou D), carbono-13 ($^{13}$C), azoto-15 ($^{15}$N), ou similar. Deve ser entendido que, num composto em que tal substituição isotópica é feita, os átomos a seguir, quando presentes, podem variar, de modo que, por exemplo, qualquer hidrogénio, pode ser $^{2}$H/D, qualquer carbono pode ser $^{13}$C, ou qualquer átomo de azoto pode ser $^{15}$N, e que a presença e a colocação de tais átomos podem ser determinadas dentro da perícia na técnica. Da mesma forma, a divulgação pode incluir a preparação de variantes isotópicas com radioisótopos, no caso, por exemplo, em que os compostos resultantes podem ser utilizados para estudos de distribuição de fármaco e/ou de substrato de tecido. Os isótopos radioactivos de trítio, isto é, $^{3}$H, e carbono-14, isto é, $^{14}$C, são particularmente úteis para esta finalidade, tendo em conta a sua facilidade de incorporação e rápidos meios de detecção. Além disso, podem ser preparados compostos que são substituídos com isótopos emissores de positrões, tais como 11C, 18F, 15O e 13N, e seriam úteis em estudos de Tomografia por Emissão de Positrões (PET, do inglês *Positron Emission Tomography*)) para examinar a ocupação dos receptores do substrato.

Todas as variantes isotópicas dos compostos aqui proporcionados, radioactivas ou não, destinam-se a ser abrangidas no âmbito da invenção.

Deve também ser entendido que os compostos que têm a mesma fórmula molecular mas que diferem na natureza ou sequência da ligação dos seus átomos ou no arranjo dos seus átomos no espaço são denominados 'isómeros'. Os isómeros que

diferem no arranjo dos seus átomos no espaço são designados 'estereoisómeros'.

Os estereoisómeros que não são imagens de espelho um do outro são denominados 'diastereómeros' e aqueles que são imagens de espelho não-sobreponíveis um do outro são denominados 'enantiómeros'. Quando um composto tem um centro assimétrico, por exemplo, está ligado a quatro grupos diferentes, um par de enantiómeros é possível. Um enantiómero pode ser caracterizado pela configuração absoluta do seu centro assimétrico e é descrito pelas regras de sequenciação R e S de Cahn e Prelog, ou pela maneira na qual a molécula gira o plano da luz polarizada e designado como dextrógiro ou levógiro (isto é, como isómeros (+) ou (-) respectivamente). Um composto quiral pode existir quer como um enantiómero individual quer como uma sua mistura. Uma mistura que contém proporções iguais dos enantiómeros é denominada uma 'mistura racémica'.

'Tautómeros' referem-se a compostos que são formas intercambiáveis de uma estrutura de composto em particular, e que variam no deslocamento de átomos e electrões de hidrogénio. Assim, duas estruturas podem estar em equilíbrio através do movimento de n electrões e um átomo (geralmente H). Por exemplo, os enóis e cetonas são tautómeros, porque são rapidamente interconvertidos por meio de tratamento com um ácido ou base. Outro exemplo de tautomerismo são as formas aci e nitro de fenilnitrometano, que são igualmente formadas por tratamento com ácido ou base.

As formas tautoméricas podem ser relevantes para a obtenção da reactividade química e actividade biológica óptimas de um composto de interesse.

Os compostos desta invenção podem possuir um ou mais centros assimétricos; tais compostos podem, portanto, ser

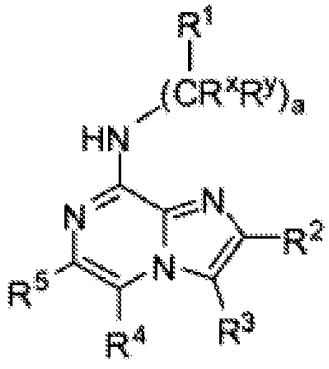
produzidos como estereoisómeros (R) ou (S) individuais ou como suas misturas.

A menos que indicado de outra maneira, a descrição ou designação de um composto particular na memória descritiva e reivindicações destina-se a incluir tanto os enantiómeros individuais e suas misturas, racémicas ou não. Os métodos para a determinação da estereoquímica e a separação de estereoisómeros são bem conhecidas na técnica.

**OS COMPOSTOS**

A presente invenção é baseada na constatação de que os compostos imidazopirazina da invenção são úteis para o tratamento de infecções virais, em particular, HCV, HRV, Sb, e/ou CVB. A presente invenção também proporciona composições farmacêuticas que compreendem os compostos da invenção.

Num aspecto geral, a invenção refere-se a compostos de Fórmula (I) geral



(I)

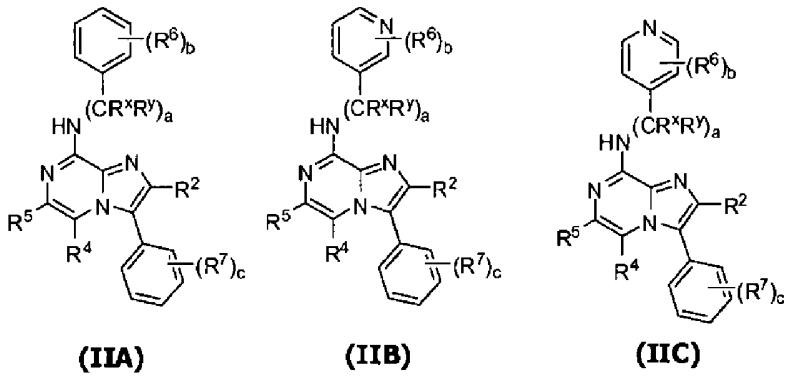
em que

$R^1$ é seleccionado a partir de alquilo, alquilo substituído, arilo, arilo substituído, heteroarilo, ciclo-heteroalquilo e ciclo-heteroalquilo substituído;

$R^2$ e $R^4$ podem ser o mesmo ou diferentes e são cada um independentemente seleccionados de H, alquilo e halo;
$R^3$ é seleccionado de halo, arilo, arilo substituído, heteroarilo e heteroarilo substituído;
$R^5$ é seleccionado de H, halo, alquilo, arilo e arilo substituído;
cada $R^x$ e $R^y$ pode ser o mesmo ou diferentes e são cada um independentemente seleccionados de H e alquilo; e
a é seleccionado de 0, 1 ou 2;
ou um seu sal, solvato ou pró-fármaco, farmaceuticamente aceitável;
ou estereoisómeros, variantes isotópicas e seus tautómeros.

Numa forma de realização particular da divulgação, no que diz respeito aos compostos de acordo com a Fórmula (I):
$R^1$ é seleccionado de $C_1$-$C_6$ alquilo, $C_1$-$C_6$ alquilo, $C_6$-$C_{10}$ arilo, $C_6$-$C_{10}$ arilo substituído, heteroarilo de 5-10 membros, heteroarilo substituído de 5-10 membros, ciclo-heteroalquilo de 4-10 membros e ciclo-heteroalquilo substituído 4-10 membros;
$R_2$ e $R_4$ podem ser o mesmo ou diferentes e são cada um independentemente seleccionados de H, $C_1$-$C_6$ alquilo e halo;
$R_3$ é seleccionado de halo, $C_6$-$C_{10}$ arilo, $C_6$-$C_{10}$ arilo substituído, heteroarilo de 5-10 membros e heteroarilo substituído de 5-10 membros;
$R^5$ é seleccionado de H, halo, $C_1$-$C_6$ alquilo, $C_6$-$C_{10}$ arilo e $C_6$-$C_{10}$ arilo substituído;
cada $R^x$ e $R^y$ pode ser o mesmo ou diferentes e são cada um independentemente seleccionados de H e $C_1$-$C_6$ alquilo; e
a é seleccionado de 0, 1 ou 2;
ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Numa forma de realização particular, a invenção refere-se a compostos de acordo com as Fórmulas (IIA)-(IIC) adiante:



**(IIA)** **(IIB)** **(IIC)**

em que

$R^x$, $R^y$, $R^2$, $R^4$, $R^5$ e a são como definidos para a Fórmula (I) acima;

cada $R^6$ pode ser o mesmo ou diferente e é seleccionado de halo, OH, $C_1$-$C_6$ alquilo, $C_1$-$C_6$ alquilo substituído, $C_1$-$C_6$ haloalquilo, $C_1$-$C_6$ alcoxi, $C_1$-$C_6$ alcoxi substituído, CN, $C_1$-$C_6$ alquilo -OH, $SO^2R^8$, $CO_2R^8$, $COR^8$ e $NHSO_2R^8$;

Cada $R^7$ pode ser o mesmo ou diferente e é seleccionado de OH, halo, CN, $NO_2$, $C_1$-$C_6$ alquilo, $C_1$-$C_6$ alquilo substituído, $C_1$-$C_6$ alcoxi, $C_1$-$C_6$ alcoxi substituído, $CF_3$, $OCF_3$, $C_1$-$C_6$-alquil-OH, $NHSO_2R^9$, $COR^8$, $NHCOR^8$, e $NR^9R^{10}$;

$R^8$ é seleccionado de H, $C_1$-$C_6$ alquilo, $C_1$-$C_6$ alquilo substituído, e $NR^9R^{10}$;

$R^9$ e $R^{10}$ podem ser o mesmo ou diferentes e são seleccionados de H, alquilo $C_1$-$C_6$, e $C_1$-$C_6$ alquilo substituído; e

b e c são cada um seleccionados de 0, 1, 2 ou 3.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito aos compostos da divulgação de acordo com qualquer uma das Fórmulas (IIA)-(IIC), $R^2$, $R^4$ e $R^5$ são seleccionados de H, Me, e Et.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito aos compostos da divulgação de acordo com qualquer uma das Fórmulas (IIA)-(IIC), $R^2$, $R^4$ e $R^5$ são seleccionados de H e Me.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito aos compostos da divulgação de acordo com qualquer uma das Fórmulas (IIA)-(IIC) $R^x$ e $R^y$ são ambos H.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito aos compostos da divulgação de acordo com qualquer uma das Fórmulas (IIA)-(IIC), $R^6$ é seleccionado de halogéneo, $CF_3$, $C_1$-$C_6$ alquilo, $C_1$-$C_6$ alquilo substituído, $C_1$-$C_6$ alcoxi, $C_1$-$C_6$ alcoxi substituído, $C_1$-$C_6$ alquil-OH, $SO_2R^8$, e $COR^8$.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito aos compostos da divulgação de acordo com qualquer uma das Fórmulas (IIA)-(IIC), $R^6$ é seleccionado de halogéneo, $C_1$-$C_6$ alquilo, $C_1$-$C_6$ alquilo substituído, $C_1$-$C_6$ alcoxi, $C_1$-$C_6$ alcoxi substituído, $C_1$-$C_6$ alquil-OH, e $SO_2R^8$.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito aos compostos da divulgação de acordo com qualquer uma das Fórmulas (IIA)-(IIC), $R^6$ é seleccionado de halogéneo, $C_1$-$C_6$ alquilo, $C_1$-$C_6$ alcoxi, $C_1$-$C_6$ alquil-OH $COR^8$, e $SO_2R^8$.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito aos compostos da divulgação de acordo com qualquer uma das Fórmulas (IIA)-(IIC), $R^6$ é seleccionado de halogéneo, $C_1$-$C_6$ alquilo, $C_1$-$C_6$ alcoxi, $C_1$-$C_6$ alquil-OH e $SO_2R^8$.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito aos compostos da divulgação de acordo com qualquer uma das Fórmulas (IIA)-(IIC), $R^6$ é $SO_2R^8$, em que $R^8$ é $C_1$-$C_6$ alquilo, ou $NR^9R^{10}$.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito aos compostos da divulgação de acordo com qualquer uma das Fórmulas (IIA)-(IIC), $R^7$ é seleccionado de OH, $NO_2$, $C_1$-$C_6$

alcoxi, $C_1$-$C_6$ alcoxi substituído, halogéneo, $C_1$-$C_6$ alquilo, $C_1$-$C_6$ alquilo substituído, $NR^9R^{10}$, $NHSO_2R^8$ e $NHCOR^8$.

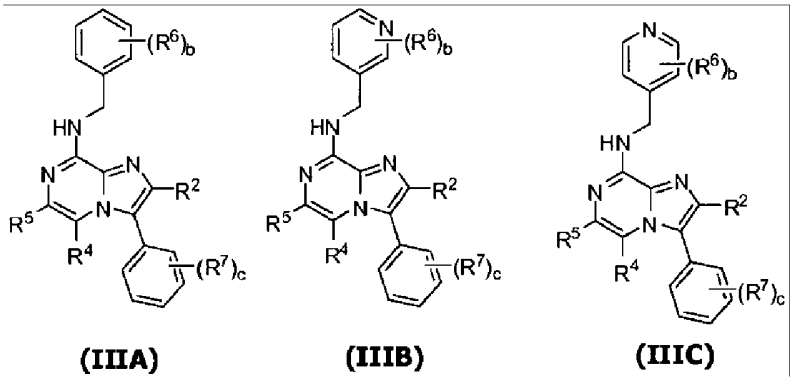
Numa forma de realização particular, no que diz respeito aos compostos da divulgação de acordo com qualquer uma das Fórmulas (IIA)-(IIC), $R^7$ é seleccionado de OH, $NO_2$, $NH_2$, $C_1$-$C_6$alcoxi, halogéneo, $C_1$-$C_6$ alquilo, $NHSO_2R^8$ e $NHCOR^8$; em que $R^8$ é $C_1$-$C_6$ alquilo.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito aos compostos da divulgação de acordo com qualquer uma das Fórmulas (IIA)-(IIC), $R^7$ é seleccionado de OH, $NO_2$ $NH_2$, e $COR^8$; em que $R^8$ é $C_1$-$C_6$ alquilo.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito aos compostos da divulgação de acordo com qualquer uma das Fórmulas (IIA)-(IIC), $R^7$ é seleccionado de OH, $NO_2$, $NH_2$, OMe, halogéneo, $NHSO_2R^8$ e $NHCOR^8$; em que $R^3$ é $C_1$-$C_6$, alquilo.

Numa forma de realização particular, os compostos da divulgação são de acordo com a Fórmula (IIB) ou (IIC).

Numa forma de realização particular, a divulgação refere-se a compostos de acordo com as Fórmulas (IIIA)-(IIIC) adiante:




em que

$R^2$, $R^4$ e $R^5$ são como definidos para a Fórmula (I) acima;

cada $R^6$ pode ser o mesmo ou diferente e é seleccionado de halo, OH, $C_1$-$C_6$ alquilo, $C_1$-$C_6$ alquilo substituído, $CF_3$, $C_1$-$C_6$ alcoxi, $C_1$-$C_6$ alcoxi substituído, CN, $C_1$-$C_6$ alquil-OH, $SO_2R^8$, $CO_2R^8$, $COR^8$, e $NHSO_2R^8$;

cada $R^7$ pode ser o mesmo, ou diferente e é seleccionado a OH, halo, CN, $NO_2$, $C_1$-$C_6$ alquilo, $C_1$-$C_6$ alquilo substituído, $C_1$-$C_6$ alcoxi, C1-C6 alcoxi substituído, $CF_3$, $OCF_3$, alquil-OH, $NHSO_2R^9$, $COR^8$, $NHCOR^8$, e $NR^9R^{10}$;

$R^8$ é seleccionado de H, $C_1$-$C_6$ alquilo, $C_1$-$C_6$ alquilo substituído, e $NR_9R_{10}$;

$R^9$ e $R^{10}$ podem ser o mesmo ou diferentes e são seleccionados de H, alquilo $C_1$-$C_6$, e $C_1$-$C_6$ alquilo substituído, e b e c são seleccionados de 0, 1, 2 ou 3.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito a compostos de acordo com qualquer uma das Fórmulas (IIIA)-(IIIC):

$R_2$, $R_4$ e $R_5$ são como definidos para a Fórmula (I) acima;

cada $R^6$ pode ser o mesmo ou diferente e é seleccionado de halo, OH, $C_1$-$C_6$ alquilo, $C_1$-$C_6$ alquilo substituído, $CF_3$, $C_1$-$C_6$ alcoxi, $C_1$-$C_6$ alcoxi substituído, CN, $C_1$-$C_6$ alquil-OH, $SO_2R^8$, $CO_2R^8$, $COR^8$, e $NHSO_2R^8$;

Cada $R^7$ pode ser o mesmo ou diferente e é seleccionado de OH, halo, CN, $NO_2$, $C_1$-$C_6$ alquilo, $C_1$-$C_6$ alquilo substituído, $C_1$-$C_6$ alcoxi, $C_1$-$C_6$ alcoxi substituído, $CF_3$, $OCF_3$, alquil-OH, $NHSO_2R^9$, $COR^8$, $NHCOR^8$ e $NR^9R^{10}$;

$R^8$ é seleccionado de H, $C_1$-$C_6$ alquilo, e $NR^9R^{10}$;

$R^9$ e $R^{10}$ podem ser o mesmo ou diferentes e são seleccionados de H e $C_1$-$C_6$ alquilo e $C_1$-$C_6$ alquilo substituído; e b e c são seleccionados de 0, 1, 2 ou 3.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito a compostos de acordo com qualquer uma das Fórmulas (IIIA)-(IIIC):

$R_2$, $R_4$ e $R_5$ são como definidos para a Fórmula (I) acima;

cada R6 pode ser o mesmo ou diferente e é seleccionado de halo, OH, $C_1$-$C_6$ alquilo, $CF_3$, $C_1$-$C_6$ alcoxi, CN, $C_1$-$C_6$ alquil-OH, $SO_2R^8$, $CO_2R^8$, $COR^8$ e $NHSO_2R^8$;

cada R7 pode ser o mesmo ou diferente e é seleccionado de OH, halo, CN, $NO_2$, $C_1$-$C_6$ alquilo, $C_1$-$C_6$ alcoxi, $CF_3$, $OCF_3$, alquil-OH, $NHSO_2R^9$, $COR^8$, $NHCOR^8$, e $NR^9R^{10}$;

$R^8$ é seleccionado de H, $C_1$-$C_6$ alquilo, $NR^9R^{10}$;

$R^9$ e $R^{10}$ podem ser o mesmo ou diferentes e são seleccionados de H e $C_1$-$C_6$ alquilo; e b e c são seleccionados de 0, 1, 2 ou 3.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito a compostos de acordo com qualquer uma das Fórmulas (IIIA)-(IIIC):

$R_2$, $R_4$ e $R_5$ são como definidos para a Fórmula (I) acima;

cada $R^6$ pode ser o mesmo ou diferente e é seleccionado de halo, OH, $C_1$-$C_6$ alquilo, $CF_3$, $C_1$-$C_6$ alcoxi, CN, $C_1$-$C_6$ alquil-OH, $SO_2R^8$, $CO_2R^8$, $COR^8$, e $NHSO_2R^8$;

cada $R^7$ pode ser o mesmo, ou diferente e é seleccionado de OH, halo, CN, $NO_2$, $C_1$-$C_6$ alquilo, $C_1$-$C_6$ alcoxi, $CF_3$, $OCF_3$, alquil-OH, $NHSO_2R^9$, $NHCOR^8$, e $NR_9R^{10}$;

$R^8$ é seleccionado de H, $C_1$-$C_6$ alquilo, $NR^9R^{10}$;

$R^9$ e $R^{10}$ podem ser o mesmo ou diferentes e são seleccionados de H e $C_1$-$C_6$ alquilo; e b e c são seleccionados de 0, 1, 2 ou 3.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito a compostos de acordo com qualquer uma das Fórmulas (IIIA)-(IIIC):

$R^2$, $R^4$ e $R^5$ são como definidos para a Fórmula (I) acima;

Cada $R^6$ pode ser o mesmo ou diferente e é seleccionado de halo, OH, $C_1$-$C_6$ alquilo, $C_1$-$C_6$ alquilo substituído, $C_1$-$C_6$ haloalquilo, $C_1$-$C_6$ alcoxi, $C_1$-$C_6$ alcoxi substituído, CN, $C_1$-$C_6$ alquil-OH, $SO_2R^8$, $CO_2R^8$, $COR^8$ e $NHSO_2R^8$;

cada $R^7$ pode ser o mesmo ou diferente e é seleccionado de OH, halo, CN, $NO_2$, $C_1$-$C_6$ alquilo, $C_1$-$C_6$ alquilo substituído, $C_1$-$C_6$ alcoxi, $C_1$-$C_6$ alcoxi substituído, $C_1$-$C_6$ haloalquilo, $OCF_3$, alquil-OH, $NHSO_2R^9$, $NHCOR^8$, e $NR^9R^{10}$;

$R^8$ é seleccionado de H, $C_1$-$C_6$ alquilo, $C_1$-$C_6$ alquilo substituído, e $NR^9R^{10}$;

$R^9$ e $R^{10}$ podem ser o mesmo ou diferentes e são seleccionados de H, e $C_1$-$C_6$ alquilo, e $C_1$-$C_6$ alquilo substituído;

b e c são seleccionados de 0, 1, 2 ou 3.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito a compostos de acordo com qualquer uma das Fórmulas (IIIA)-(IIIC):

$R^2$, $R^4$ e $R^5$ são como definidos para a Fórmula (I) acima;

cada $R^6$ pode ser o mesmo ou diferente e é seleccionado de halo, OH, $C_1$-$C_6$ alquilo, $C_1$-$C_6$ haloalquilo, $C_1$-$C_6$ alcoxi, CN, $C_1$-$C_6$ alquil-OH, $SO_2R_8$, $CO_2R_8$, $COR_8$ e $NHSO_2R_8$;

cada $R^7$ pode ser o mesmo ou diferente e é seleccionado de OH, halo, CN, $NO_2$, $C_1$-$C_6$ alquilo, $C_1$-$C_6$ alcoxi $C_1$-$C_6$, $C_1$-$C_6$ haloalquilo, $CF_3$, $OCF_3$, alquil-OH, $NHSO_2R^9$, $NHCOR^8$, e $NR^9R^{10}$;

$R^8$ é seleccionado de H, $C_1$-$C_6$ alquilo, e $NR^9R^{10}$;

$R^9$ e $R^{10}$ podem ser o mesmo ou diferentes e são seleccionados de H e alquilo $C_1$-$C_6$ alquilo; e b e c são seleccionados de 0, 1, 2 ou 3.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito a compostos de acordo com qualquer uma das Fórmulas (IIIA)-(IIIC):

$R^2$, $R^4$ e $R^5$ são como definidos para a Fórmula (I) acima;

cada R6 pode ser o mesmo ou diferente e é seleccionado de halo, OH, $C_1$-$C_6$ alquilo, $C_1$-$C_6$ alquilo substituído, CF3, $C_1$-$C_6$ alcoxi, $C_1$-$C_6$ alcoxi substituído, CN, $C_1$-$C_6$ alquil-OH, $SO_2R^8$, $CO_2R^8$, $COR^8$, e $NHSO^2R^8$;

cada R7 pode ser o mesmo ou diferente e é seleccionado de OH, halo, CN, $NO^2$, $C_1$-$C_6$ alquilo, $C_1$-$C_6$ alquilo substituído, $C_1$-$C_6$ alcoxi, $C_1$-$C_6$ alcoxi substituído, $CF_3$, $OCF_3$, alquil-OH, $NHSO_2R^9$, $NHCOR^8$, e $NR^9R^{10}$;

$R^8$ é seleccionado de H, $C_1$-$C_6$ alquilo, $C_1$-$C_6$ alquilo substituído, e $NR^9R^{10}$;

$R^9$ e $R^{10}$ podem ser o mesmo ou diferentes e são seleccionados de H, $C_1$-$C_6$ alquilo, e $C_1$-$C_6$ alquilo substituído; e b e c são seleccionados de 0, 1, 2 ou 3.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito a compostos de acordo com qualquer uma das Fórmulas (IIIA)-(IIIC):

$R^2$, $R^4$ e $R^5$ são como definidos para a Fórmula (I) acima;

cada $R^6$ pode ser o mesmo ou diferente e é seleccionado de halo, OH, $C_1$-$C_6$ alquilo, $CF_3$, $C_1$-$C_6$ alcoxi, CN, $C_1$-$C_6$ alquil-OH, $SO_2R^8$, $CO_2R^8$, $COR^8$, e $NHSO_2R^8$;

cada $R^7$ pode ser o mesmo ou diferente e é seleccionado de OH, halo, CN, $NO_2$, $C_1$-$C_6$ alquilo, $C_1$-$C_6$ alcoxi, $CF_3$, $OCF_3$, alquil-OH, $NHSO_2R^9$, $NHCOR^8$, e $NR^9R^{10}$;

$R^8$ é seleccionado de H, $C_1$-$C_6$ alquilo, $NR^9R^{10}$;

$R^9$ e $R^{10}$ podem ser o mesmo ou diferente e são seleccionados de H, e $C_1$-$C_6$ alquilo; e b e c são seleccionados de 0, 1, 2 ou 3.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito a compostos de acordo com qualquer uma das Fórmulas (IIIA)-(IIIC), $R^2$, $R^4$ e $R^5$ são seleccionados de H, Me, e Et.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito a compostos de acordo com qualquer uma das Fórmulas (IIIA)-(IIIC), $R^2$, $R^4$ e $R^5$ são seleccionados de H e Me.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito a compostos de acordo com qualquer uma das Fórmulas (IIIA)-(IIIC), $R^6$ é seleccionado de halogéneo, $C_1$-$C_6$ alquilo, $C_1$-$C_6$

alquilo substituído, $C_1$-$C_6$ alcoxi, $C_1$-$C_6$ alcoxi substituído, $C_1$-$C_6$ alquil-OH, $SO_2R^8$ e $COR^8$.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito a compostos de acordo com qualquer uma das Fórmulas (IIIA)-(IIIC), $R^6$ é seleccionado de halogéneo, $C_1$-$C_6$ alquilo, $C_1$-$C_6$ alquilo substituído, $C_1$-$C_6$ alcoxi, $C_1$-$C_6$ alcoxi substituído, $C_1$-$C_6$ alquil-OH, e $SO_2R^8$.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito a compostos de acordo com qualquer uma das Fórmulas (IIIA)-(IIIC), $R^6$ é seleccionado de halogéneo, $C_1$-$C_6$ alquilo, $C_1$-$C_6$ alcoxi, $C_1$-$C_6$ alquil-OH e $SO_2R^8$.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito a compostos de acordo com qualquer uma das Fórmulas (IIIA)-(IIIC), $R^6$ é seleccionado de halogéneo, $C_1$-$C_6$ alquilo, $C_1$-$C_6$ alcoxi, $C_1$-$C_6$ alquil-OH, $COR^8$ e $SO_2R^8$.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito a compostos de acordo com qualquer uma das Fórmulas (IIIA)-(IIIC), $R^6$ é $SO_2R^8$, em que $R^8$ é $C_1$-$C_6$ alquilo ou $NR^9R^{10}$.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito a compostos de acordo com qualquer uma das Fórmulas (IIIA)-(IIIC), $R^7$ é seleccionado de OH, $NO_2$ $C_1$-$C_6$ alcoxi, $C_1$-$C_6$ alcoxi substituído, halogéneo, $C_1$-$C_6$ alquilo, $C_1$-$C_6$ alquilo substituído, $NR^9R^{10}$, $NHSO_2R^8$ e $NHCOR^8$.

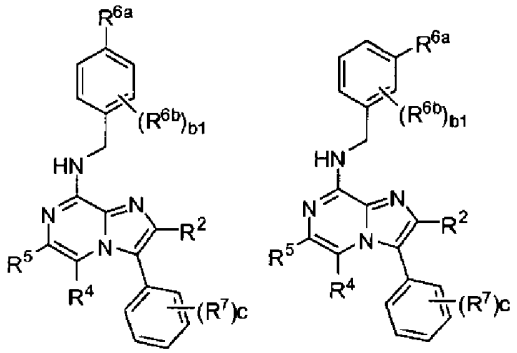
Numa forma de realização particular, no que diz respeito a compostos de acordo com qualquer uma das Fórmulas (IIIA)-(IIIC), $R^7$ é seleccionado de OH, $NO_2$, $NH_2$, $C_1$-$C_6$ alcoxi, halogéneo, $C_1$-$C_6$ alquilo, $NHSO_2R^8$ e $NHCOR^8$; em que $R^8$ é $C_1$-$C_6$ alquilo.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito a compostos de acordo com qualquer uma das Fórmulas (IIIA)-(IIIC), $R^7$ é seleccionado de OH, $NO_2$ $NH_2$, e $COR^8$; em que $R^8$ é $C_1$-$C_6$ alquilo.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito a compostos de acordo com qualquer uma das Fórmulas (IIIA)-(IIIC), $R^7$ é seleccionado de OH, $NO_2$, $NH_2$, OMe, halogéneo, $NHSO_2R^8$ e $NHCOR^8$; em que $R^8$ é $C_1$-$C_6$ alquilo.

Numa forma de realização particular, os compostos da divulgação são de acordo com a Fórmula (IIIB) ou (IIIC).

Numa forma de realização particular, a presente divulgação refere-se a compostos de acordo com a Fórmula (IVA) ou (IVB) adiante:




em que

$R^2$, $R^4$, $R^5$, e $R^7$ são definidos como para as Fórmulas (I) e (IIA)-(IIC) acima;

$R^{6a}$ é seleccionado de halo, OH, $C_1$-$C_6$ alquilo, $C_1$-$C_6$ alquilo substituído, $CF_3$, $C_1$-$C_6$ alcoxi, $C_1$-$C_6$ alcoxi substituído, CN, $C_1$-$C_6$ alquil-OH, $SO_2R^8$, $CO_2R^8$, $COR^8$, e $NHSO_2R^8$;

cada $R^{6b}$ pode ser o mesmo ou diferente e é seleccionado de halo, OH, $C_1$-$C_6$ alquilo, substituído $C_1$-$C_6$ alquilo, $CF_3$, $C_1$-$C_6$ alcoxi, substituído $C_1$-$C_6$ alcoxi, CN, $C_1$-$C_6$ alquil-OH, $SO_2R^8$, $CO_2R^8$, $COR^8$, e $NHSO_2R^8$;

b1 é 0, 1, ou 2; e

c é 0, 1, 2 ou 3.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito aos compostos da divulgação de acordo com a Fórmula (IVA) ou (IVB), $R^2$, $R^4$ e $R^5$ são seleccionados de H, Me, e Et.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito aos compostos da divulgação de acordo com a Fórmula (IVA) ou (IVB), $R^2$, $R^4$ e $R^5$ são seleccionados de H e Me.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito aos compostos da divulgação de acordo com a Fórmula (IVA) ou (IVB), $R^{6a}$ é seleccionado de halo, OH, $C_1$-$C_6$ alquilo, $C_1$-$C_6$ alquilo substituído, $CF_3$, $C_1$-$C_6$ alcoxi, $C_1$-$C_6$ alcoxi substituído, $C_1$-$C_6$ alquil-OH e $SO_2R^8$, em que $R^8$ é $C_1$-$C_6$ alquilo e $NR^9R^{10}$.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito aos compostos da divulgação de acordo com a Fórmula (IVA) ou (IVB), $R^{6a}$ é $SO_2R^8$, em que $R^8$ é $C_1$-$C_6$ alquilo ou $NR^9R^{10}$.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito aos compostos da divulgação de acordo com a Fórmula (IVA) ou (IVB), $R^{6a}$ é $SO_2R^8$, em que $R^8$ é $NR^9R^{10}$ e $R^9$ e $R^{10}$ são cada um independentemente seleccionados de H e $C_1$-$C_6$ alquilo.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito aos compostos da divulgação de acordo com a Fórmula (IVA) ou (IVB), $R^{6a}$ é $SO_2R^8$, em que $R^8$ é $C_1$-$C_6$ alquilo.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito aos compostos da divulgação de acordo com a Fórmula (IVA) ou (IVB), $R^{6b}$ é seleccionado de halogéneo, $C_1$-$C_6$ alquilo, $C_1$-$C_6$ alcoxi e OH.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito aos compostos da divulgação de acordo com qualquer uma das Fórmulas (IVA) ou (IVB), $R^7$ é seleccionado de OH, $NO_2$, $C_1$-$C_6$ alcoxi, $C_1$-$C_6$ alcoxi substituído, halogéneo, $C_1$-$C_6$ alquilo, $C_1$-$C_6$ alquilo substituído, $NR^9R^{10}$, $NHSO_2R^8$ e $NHCOR^8$.

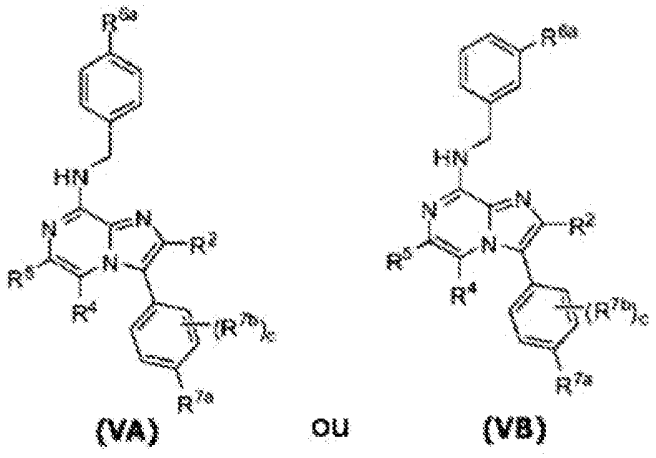
Numa forma de realização particular, no que diz respeito aos compostos da divulgação de acordo com qualquer uma das

Fórmulas (IVA) ou (IVB), $R^7$ é seleccionado de OH, $NO_2$, $NH_2$, $C_1$-$C_6$ alcoxi, halogéneo, $C_1$-$C_6$ alquilo, $NHSO_2R^8$ e $NHCOR^8$; em que $R^8$ é $C_1$-$C_6$ alquilo.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito aos compostos da divulgação de acordo com qualquer uma das Fórmulas (IVA) ou (IVB), $R^7$ é seleccionado de OH, $NO_2$, $NH_2$, e $COR^8$; em que $R^8$ é $C_1$-$C_6$ alquilo.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito aos compostos da divulgação de acordo com qualquer uma das Fórmulas (IVA) ou (IVB), $R^7$ é seleccionado de OH, $NO_2$, $NH_2$, OMe, halogéneo, $NHSO_2R^8$ e $NHCOR^8$; em que $R^8$ é $C_1$-$C_6$ alquilo.

Numa forma de realização particular, a presente invenção e divulgação refere-se a compostos de acordo com as Fórmulas (VA) ou (VB) adiante:




Numa forma de realização particular, a presente divulgação refere-se a compostos de acordo com as Fórmulas (VA) ou (VB),

em que

$R^2$, $R^4$, $R^5$, e $R^{6a}$ são como definido para as Fórmulas (I) e (IIA)-(IIC) acima;

$R^{7a}$ é seleccionado de H, OH, $OCH_3$, halogéneo, $NH_2$, $CH_2$-OH e $NHCOR_8$;

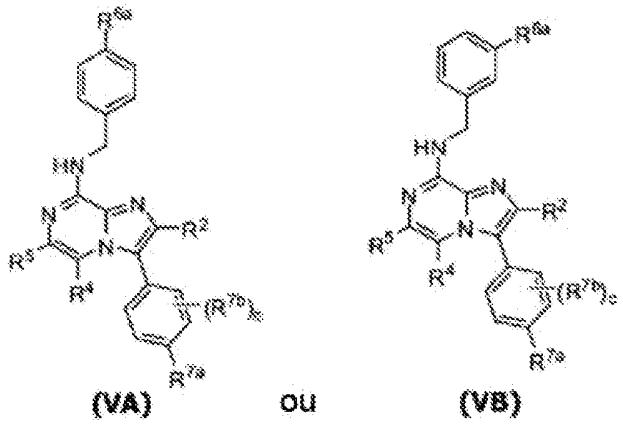
cada $R^{7b}$ é seleccionado de OH, halo, CN, $NO_2$ $C_1$-$C_6$ alquilo, $C_1$-$C_6$ alquilo substituído, $C_1$-$C_6$ alcoxi, $C_1$-$C_6$ alcoxi substituído, $CF_3$, $OCF_3$, alquil-OH, $NHSO_2R^9$, $NHCOR^8$, e $NR^9R^{10}$;

$R^8$ é seleccionado de H, $C_1$-$C_6$ alquilo, $C_1$-$C_6$ alquilo substituído, e $NR^9R^{10}$;

$R^9$ e $R^{10}$ podem ser o mesmo ou diferentes e são seleccionados de H, $C_1$-$C_6$ alquilo, e $C_1$-$C_6$ alquilo substituído; e

c é 0 ou 1.

Num primeiro aspecto a invenção refere-se a um composto de acordo com as Fórmulas (VA) ou (VB)




em que

$R^2$, $R^4$ e $R^5$ são independentemente seleccionados de H, Me e Et;

$R^{6a}$ é $SO_2R^8$;

$R^{7a}$ é seleccionado de OH, $OCH_3$, halogéneo, $NH_2$, $CH_2$-OH e $NHCOR^8$;

cada $R^{7b}$ é seleccionado de OH, halogéneo, CN, $NO_2$, $C_1$-$C_6$ alquilo, $C_1$-$C_6$ alquilo substituído, $C_1$-$C_6$ alcoxi, $CF_3$, $OCF_3$, $C_1$-$C_6$ alquil-OH, $NHSO_2R^9$, $NHCOR^8$, e $NR^9R^{10}$;

$R^8$ é $C_1$-$C_6$ alquilo ou $NR^9R^{10}$;

$R^9$ e $R^{10}$ são cada um independentemente seleccionados de H e $C_1$-$C_6$ alquilo; e

c é 0 ou 1;

em que $C_1$-$C_6$ alcoxi substituído refere-se a $OCF_3$, $OCH_2CF_3$, $OCH_2Ph$, $OCH_2$-ciclopropilo, $OCH_2CH_2OH$ ou $OCH_2CH_2NMe_2$.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito aos compostos de acordo com a Fórmula (VA) ou (VB), $R^2$, $R^4$ e $R^5$ são seleccionados de H, Me, e Et.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito aos compostos de acordo com a Fórmula (VA) ou (VB), $R^2$, $R^4$ e $R^5$ são seleccionados de H e Me.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito aos compostos de acordo com a Fórmula (VA) ou (VB), $R^{6a}$ é seleccionado de halo, OH, $C_1$-$C_6$ alquilo, substituído $C_1$-$C_6$ alquilo, $CF_3$, $C_1$-$C_6$ alcoxi, substituído $C_1$-$C_6$ alcoxi, $C_1$-$C_6$ alquil-OH e $SO_2R^8$, em que $R^8$ é $C_1$-$C_6$ alquilo ou $NR^9R^{10}$.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito aos compostos de acordo com a Fórmula (VA) ou (VB), $R^{6a}$ é $SO_2R^8$, onde $R^8$ é $C_1$-$C_6$ alquilo ou $NR^9R^{10}$.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito aos compostos de acordo com a Fórmula (VA) ou (VB), $R^{6a}$ é $SO_2R^8$, em que $R^8$ é $NR^9R^{10}$ e $R^9$ e $R^{10}$ são cada independentemente seleccionados de H e $C_1$-$C_6$ alquilo.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito aos compostos de acordo com a Fórmula (VA) ou (VB), $R^{6a}$ é $SO_2R^8$, em que $R^8$ é $C_1$-$C_6$ alquilo.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito aos compostos da divulgação de acordo com a Fórmula (VA) ou (VB), $R^{6a}$ é seleccionado de halogéneo, $C_1$-$C_6$ alquilo, $C_1$-$C_6$ alcoxi e OH.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito aos compostos da divulgação de acordo com a Fórmula (VA) ou (VB), $R^{7a}$ é seleccionado de H, OH, $NH_2$ e OMe.

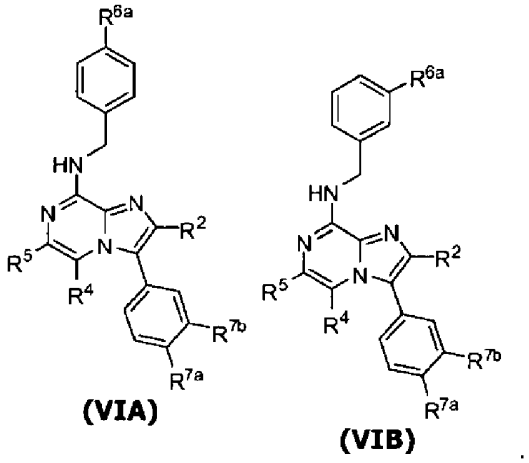
Numa forma de realização particular, no que diz respeito aos compostos da divulgação de acordo com a Fórmula (VA)

ou (VB), $R^{7b}$ é seleccionado de OH, halo, $NO_2$ $NH_2$, $C_1$-$C_6$ alquilo, substituído $C_1$-$C_6$ alquilo, $C_1$-$C_6$ alcoxi, substituído $C_1$-$C_6$ alcoxi, $C_1$-$C_6$ alquil-OH, $NHSO_2R^9$ e $NHCOR^8$.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito aos compostos de acordo com a Fórmula (VA) ou (VB), $R^{7b}$ é seleccionado de OH, halo, $NO_2$ $NH_2$, $C_1$-$C_6$ alquilo, $C_1$-$C_6$ alcoxi, $C_1$-$C_6$ alquil-OH, $NHSO_2R^9$ e $NHCOR^8$.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito aos compostos de acordo com a Fórmula (VA) ou (VB), c é 0.

Numa forma de realização particular, a presente invenção e divulgação referem-se a compostos de acordo com a Fórmula (VIA) ou (VIB) adiante:




.

Numa forma de realização particular, a presente divulgação refere-se a compostos de acordo com as Fórmulas (VIA) ou (VIB),

em que

$R^2$, $R^4$, $R^5$, são como definido para a Fórmula (I) acima;

$R^{6a}$ é seleccionado de H, $SO_2R^8$, $NHSO_2R^8$, $CO_2H$ e $CH_2OH$;

$R^8$ é seleccionado de H, alquilo e $NR^9R^{10}$;

$R^9$ e $R^{10}$ podem ser o mesmo ou diferentes e são seleccionados de H e alquilo;

$R^{7b}$ é seleccionado de H, OH, halogéneo, $OCH_3$, $CF_3$, $OCF_3$, $NO_2$ $CH_3$, $CH_2$-OH, $CH_3$, $-NHSO_2R^8$ e $-COR_8$; e

$R^{7a}$ é seleccionado de H, OH, $OCH_3$, halogéneo, $NH_2$, $-CH_2$-OH e $-NHCOR^8$.

Numa forma de realização particular, a presente invenção refere-se a compostos de acordo com as Fórmulas (VIA) ou (VIB),

em que

$R^2$, $R^4$ e $R^5$ são independentemente seleccionados de H, Me e Et;

$R^{6a}$ é $SO_2R^8$;

$R^{7a}$ é seleccionado de OH, $OCH_3$, halogéneo, $NH_2$, $CH_2$-OH e $-NHCOR^8$;

$R^{7b}$ é seleccionado de H, OH, halogéneo, $OCH_3$, $CF_3$, $OCF_3$, $NO_2$ $CH_3$, $CH_2$-OH, e $-NHSO_2R^8$ ;

$R^8$ é $C_1$-$C_6$ alquilo ou $NR^9R^{10}$; e

$R^9$ e $R^{10}$ são cada independentemente seleccionados de H e $C_1$-$C_6$ alquilo.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito aos compostos de acordo com a Fórmula (VIA) ou (VIB), $R^2$, $R^4$ e $R^5$ são seleccionados de H, Me, e Et.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito aos compostos de acordo com a Fórmula (VIA) ou (VIB), $R^2$, $R^4$ e $R^5$ são seleccionados de H e Me.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito aos compostos de acordo com a Fórmula (VIA) ou (VIB), $R^{6a}$ é $SO_2R^8$, em que $R^8$ é $C_1$-$C_6$ alquilo.

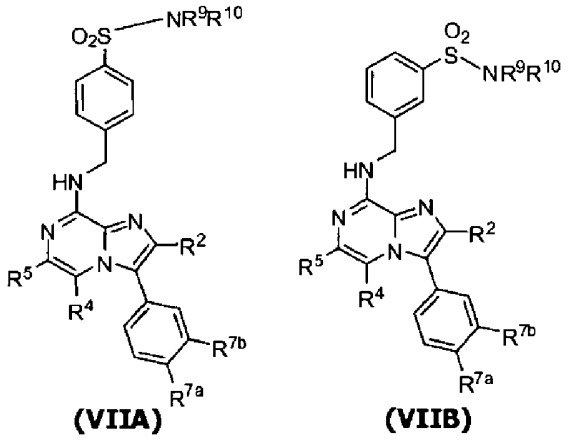
Numa forma de realização particular, no que diz respeito aos compostos de acordo com a Fórmula (VIA) ou (VIB), $R^{6a}$ é $SO_2R^8$, em que $R^3$ é $NR^9R^{10}$.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito aos compostos de acordo com a Fórmula (VIA) ou (VIB), $R^{6a}$ é

$SO_2R^8$, em que $R^8$ é $NR^9R^{10}$ e $R^9$ e $R^{10}$ são cada um independentemente seleccionados de H e $C_1$-$C_6$ alquilo.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito aos compostos da divulgação de acordo com a Fórmula (VIA) ou (VIB), $R^{7a}$ é seleccionado de H, OH, $NH_2$ e OMe.

Numa forma de realização particular, a presente invenção e divulgação referem-se a compostos de acordo com a Fórmula (VIIA) ou (VIIB) adiante:




Numa forma de realização particular, a presente divulgação refere-se a compostos de acordo com as Fórmulas (VIIA) ou (VIIB), em que:

$R^2$, $R^4$, e $R^5$ são como definido para as Fórmulas (I) acima;

$R^9$ e $R^{10}$ podem ser o mesmo ou diferentes e são seleccionados de H e alquilo;

$R^{7b}$ é seleccionado de H, OH, halogéneo, $OCH_3$, $CF_3$, $OCF_3$, $NO_2$ e $CH_3$; e

$R^{7a}$ é seleccionado de H, OH, $OCH_3$, halogéneo e $NH_2$.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito aos compostos da invenção de acordo com a Fórmula (VIIA) ou (VIIB)

$R^2$, $R^4$, e $R^5$ são independentemente seleccionados de H, Me e Et;

$R^9$ e $R^{10}$ podem ser o mesmo ou diferentes e são seleccionados de H e $C_1$-$C_6$ alquilo;

$R^{7b}$ é seleccionado de H, OH, halogéneo, $OCH_3$, $CF_3$, $OCF_3$, $NO_2$ e $CH_3$; e

$R^{7a}$ é seleccionado de OH, $OCH_3$, halogéneo e $NH_2$.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito aos compostos da invenção de acordo com a Fórmula (VIIA) ou (VIIB)

$R^2$, $R^4$, e $R^5$ são independentemente seleccionados de H, Me e Et;

$R^9$ e $R^{10}$ podem ser o mesmo ou diferentes ou e são seleccionados de H e $C_1$-$C_6$ alquilo;

$R^{7b}$ é seleccionado de H, OH, halogéneo, $OCH_3$, $NO_2$ e $CH_3$; e

$R^{7a}$ é seleccionado de OH, $OCH_3$, halogéneo e $NH_2$.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito aos compostos de acordo com qualquer uma das Fórmulas (VIA), (VIB), (VIIA) e (VIIB) descritos acima $R^2$, $R^4$ e $R^5$ são seleccionados de H, Me, e Et.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito aos compostos de acordo com qualquer uma das Fórmulas (VIA), (VIB), (VIIA) e (VIIB) descritos acima $R^2$, $R^4$ e $R^5$ são seleccionados de H e Me.

Numa forma de realização particular, no que diz respeito aos compostos de acordo com qualquer uma das Fórmulas (VIA), (VIB), (VIIA) e (VIIB) acima, $R^2$, $R^4$ e $R^5$ are H.

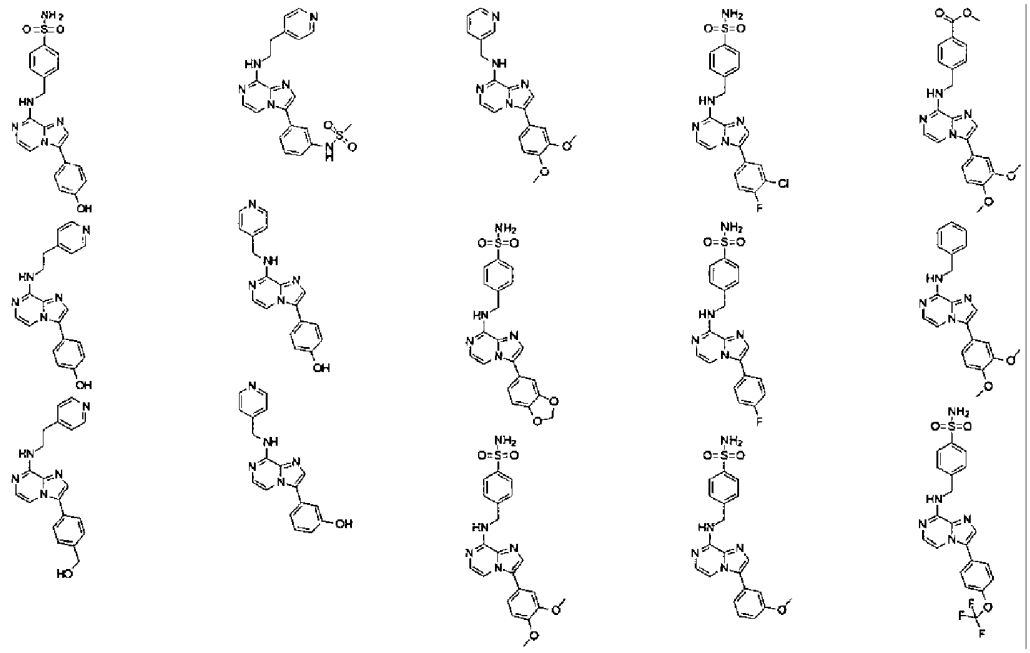
Numa forma de realização particular, no que diz respeito aos compostos de acordo com qualquer uma das Fórmulas (VIA), (VIB), (VIIA) e (VIIB) acima, $R^2$ e $R^4$ são ambos H e $R^5$ é Me.

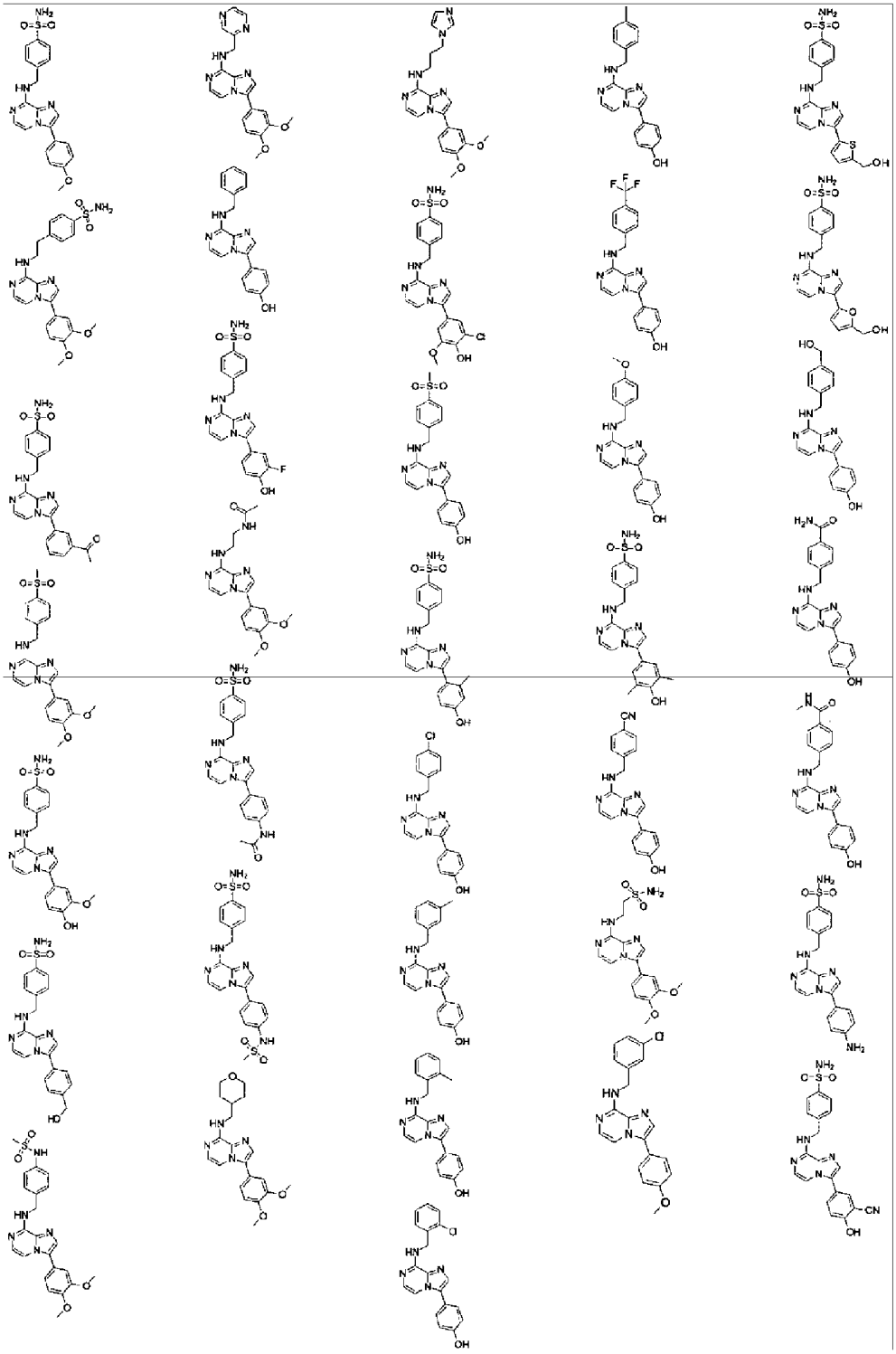
Numa forma de realização particular, no que diz respeito aos compostos de acordo com qualquer uma das Fórmulas (VIA), (VIB), (VIIA) e (VIIB) acima, $R^2$ é H, $R^4$ é Me e $R^5$ é H.

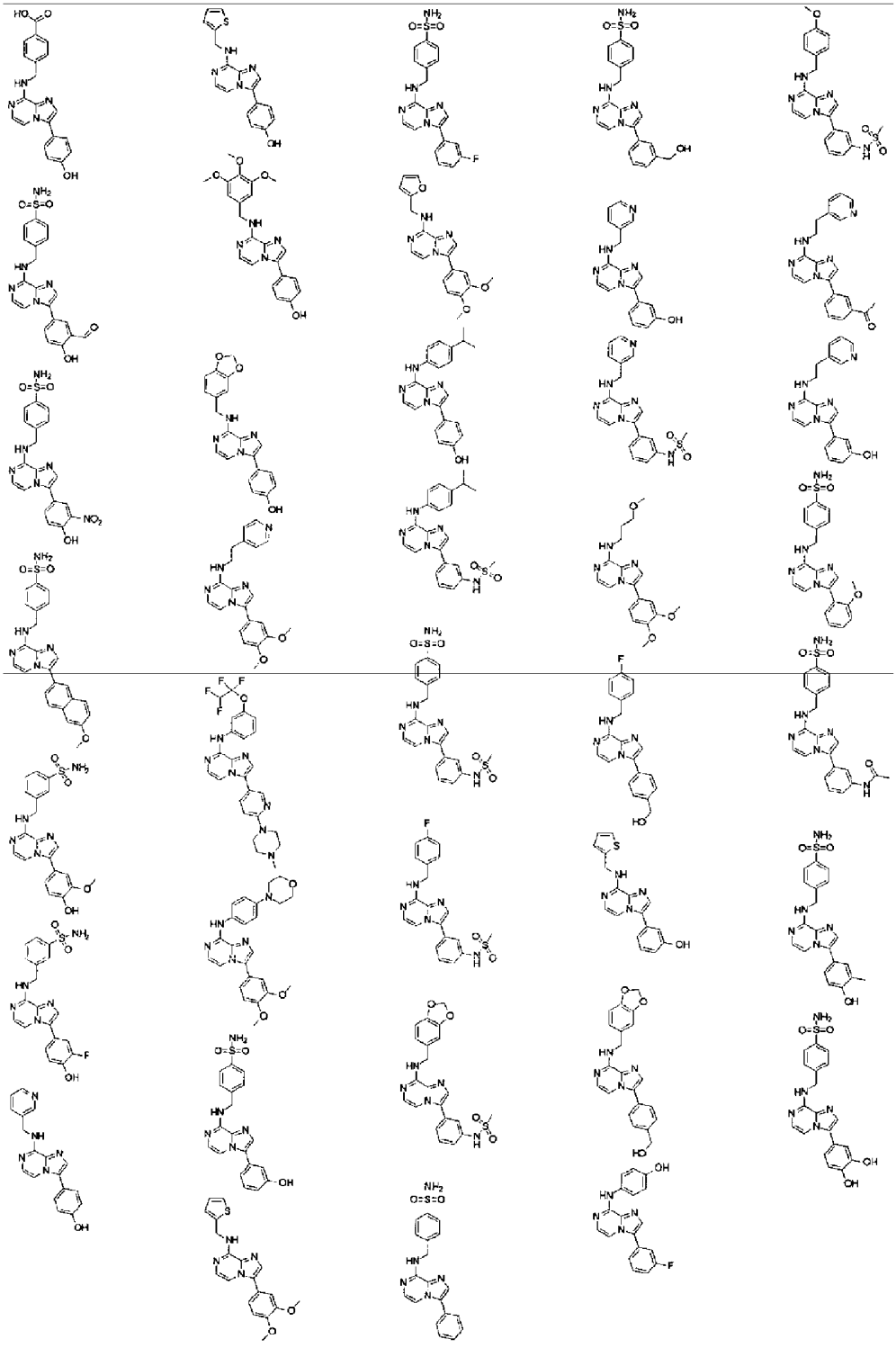
Numa forma de realização particular, no que diz respeito aos compostos de acordo com qualquer uma das Fórmulas (VIA), (VIB), (VIIA) e (VIIB) acima, $R^2$ é Me, $R^4$ é H e $R^5$ é H.

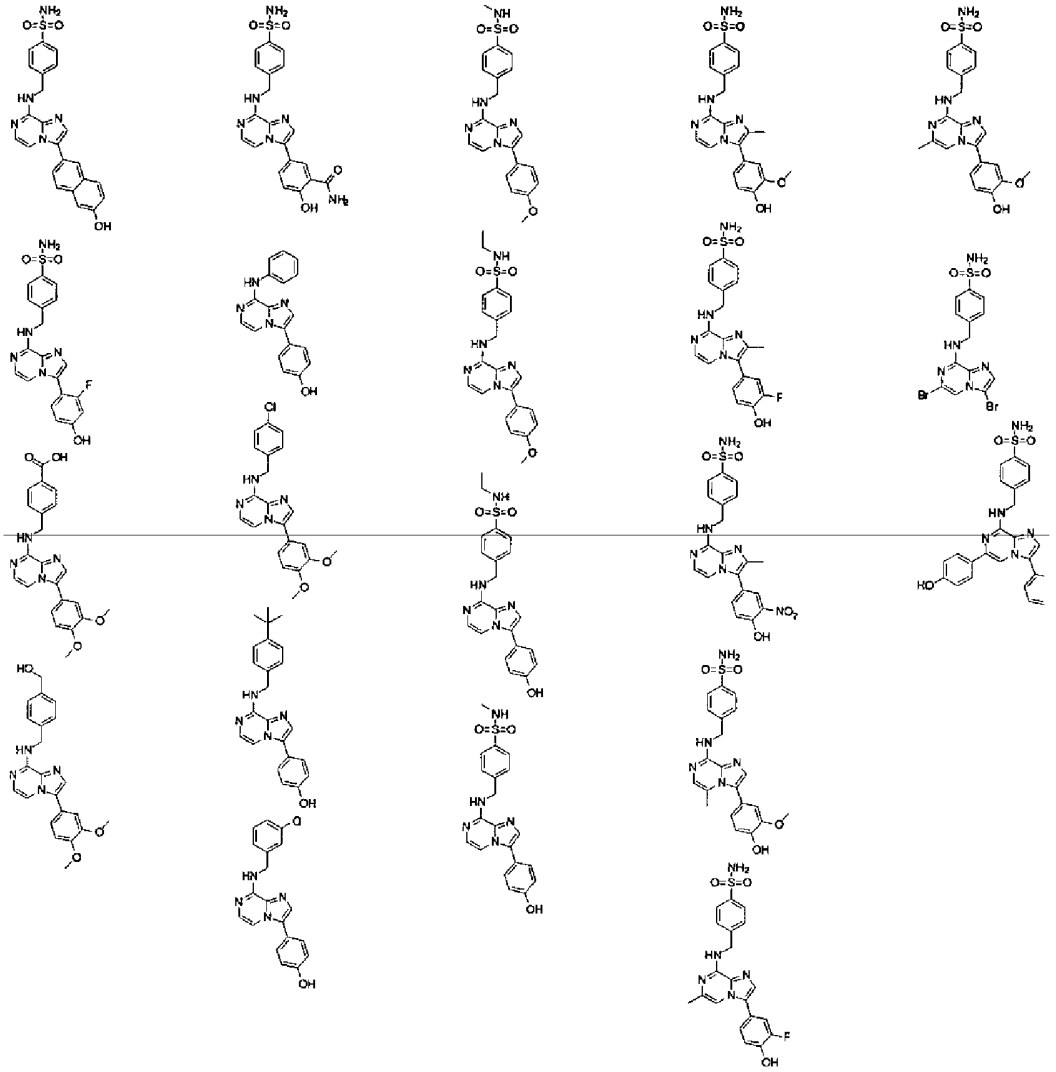
Numa forma de realização particular, no que diz respeito aos compostos da divulgação de acordo com a Fórmula (VIA) ou (VIB), $R^{7a}$ é seleccionado de H, OH, e OMe.

Numa forma de realização particular, a presente invenção e divulgação referem-se a um composto seleccionado de:









Em certos aspectos, a presente divulgação proporciona pró-fármacos e derivados dos compostos de acordo com a fórmula acima. Os pró-fármacos são derivados dos compostos da invenção e divulgação, que têm grupos metabolicamente cliváveis e tornam-se, por solvólise ou sob condições fisiológicas os compostos da invenção e divulgação, os quais são farmaceuticamente activos, *in vivo*. Tais exemplos incluem, mas não estão limitados a, derivados de ésteres de colina e outros, ésteres de N-alquilmorfolina e outros.

Outros derivados dos compostos desta invenção e divulgação têm actividade tanto na sua forma ácido como na sua forma de derivado de ácido, mas a forma sensível a ácido muitas vezes oferece vantagens de solubilidade, compatibilidade de tecido, ou libertação retardada no organismo de um mamífero (ver, Bundgard, H., *Design of Prodrugs*, pp 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdão, 1985). Os pró-fármacos incluem derivados ácidos bem conhecidos dos praticantes da técnica, tais como, por exemplo, ésteres preparados por reacção do ácido precursor com um álcool adequado, ou amidas preparadas por reacção do composto ácido precursor com uma amina substituída ou não substituída, ou anidridos de ácido, ou anidridos mistos. Ésteres alifáticos simples ou aromáticos, amidas e anidridos derivados de grupos ácidos pendentes nos compostos desta invenção são pró-fármacos preferenciais. Em alguns casos é desejável preparar pró-fármacos do tipo éster duplo tais como (aciloxi)alquil ésteres ou ((alcoxicarbonil)oxi) alquilésters. Particularmente úteis são os ésteres de $C_1$ a $C_8$ alquilo, $C_2$-$C_8$ alcenilo, arilo, $C_7$-$C1_2$ arilo substituído, e $C_7$-$C_{12}$ arilalquilo dos compostos da invenção e divulgação.

**COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS**

Quando empregues como produtos farmacêuticos, os compostos da presente invenção são tipicamente administrados sob a forma de uma composição farmacêutica. Tais composições podem ser preparadas de um modo bem conhecido na técnica farmacêutica e compreendem pelo menos um composto activo.

De um modo geral, os compostos da presente invenção são administrados numa quantidade farmaceuticamente eficaz. A quantidade do composto realmente administrada irá normalmente ser determinada por um médico, à luz das circunstâncias relevantes, incluindo a doença a ser

tratada, a via de administração escolhida, o verdadeiro composto administrado, a idade, o peso, e a resposta do doente individual, a gravidade dos sintomas do doente, e outros.

As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser administrados por uma variedade de vias incluindo a via oral, rectal, transdérmica, subcutânea, intravenosa, intramuscular, e intranasal. Dependendo da via de administração pretendida, os compostos desta invenção são preferencialmente formulados como composições injectáveis ou orais ou como pomadas, como loções ou como adesivos, todos para administração transdérmica.

As composições para administração oral podem tomar a forma de soluções líquidas ou suspensões em volume, ou pós em volume. Mais usualmente, no entanto, as composições são apresentadas em formas de dosagem unitária para facilitar a dosagem precisa. O termo "formas de dosagem unitária" refere-se a unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias para seres humanos e outros mamíferos, contendo cada unidade uma quantidade predeterminada de material activo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação com um excipiente farmacêutico adequado. Formas típicas de dosagem unitária incluem ampolas ou seringas pré-carregadas, pré-medidas das composições líquidas ou pílulas, comprimidos, cápsulas ou semelhantes no caso de composições sólidas. Em tais composições, o composto de ácido furansulfónico é geralmente um componente menor (de cerca de 0,1 a cerca de 50% em peso ou preferencialmente de cerca de 1 até cerca de 40% em peso) com o restante sendo vários veículos ou transportadores e auxiliares de processamento úteis para formar a forma de dosagem desejada.

As formas líquidas adequadas para administração oral podem incluir um veículo aquoso ou não aquoso apropriado com tampões, agentes de suspensão e dispersão, corantes, aromatizantes e similares. As formas sólidas podem incluir, por exemplo, qualquer dos seguintes ingredientes, ou compostos de natureza semelhante: um ligante tal como celulose microcristalina, goma de tragacanto ou gelatina; um excipiente tal como amido ou lactose, um agente desintegrante tal como ácido algínico, Primogel, ou amido de milho; um lubrificante, tal como estearato de magnésio; um agente deslizante tal como dióxido de silício coloidal; um agente edulcorante tal como sacarose ou sacarina; ou um agente aromatizante tal como hortelã-pimenta, salicilato de metilo ou aroma de laranja.

As composições injectáveis são normalmente baseadas em solução salina estéril injectável ou solução salina tamponada com fosfato ou outros veículos injectáveis conhecidos na técnica. Tal como anteriormente, o composto activo em tais composições é normalmente um componente menor, frequentemente de cerca de 0,05 a 10% em peso, com o restante sendo o veículo injectável e outros.

As composições transdérmicas são normalmente formuladas como um unguento ou creme tópico contendo o(s) ingrediente(s) activo(s), em geral numa quantidade que varia de cerca de 0,01 até cerca de 20% em peso, de preferência de cerca de 0,1 a cerca de 20% em peso, de preferência de cerca de 0,1 a cerca de 10% em peso, e mais preferencialmente de cerca de 0,5 a cerca de 15% em peso. Quando formulado como um unguento, os ingredientes activos serão normalmente combinados com uma base parafínica ou uma base de unguento miscível em água. Alternativamente, os ingredientes activos podem ser formulados sob a forma de um creme com, por exemplo, uma base de creme óleo-em-

água. Tais formulações transdérmicas são bem conhecidas na técnica e, geralmente, incluem ingredientes adicionais para melhorar a penetração dérmica de estabilidade dos ingredientes activos ou da formulação. Todas essas formulações e ingredientes transdérmicos conhecidos estão incluídos dentro do âmbito desta invenção.

Os compostos desta invenção podem também ser administrados por meio de um dispositivo transdérmico. Deste modo, a administração transdérmica pode ser realizada utilizando um adesivo quer do tipo reservatório ou membrana porosa ou da variedade de uma matriz sólida.

Os componentes acima descritos para composições oralmente administráveis, injectáveis ou topicamente administráveis são meramente representativos. Outros materiais, bem como técnicas de processamento e semelhantes são apresentadas na Parte 8 de *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17a edição, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pensilvânia.

Os compostos desta invenção podem também ser administrados em formas de libertação sustentada ou a partir de sistemas de administração de fármaco de libertação sustentada. Uma descrição de materiais representativos de libertação sustentada pode ser encontrada em *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

Em ainda outra forma de realização, o presente pedido proporciona uma composição de combinação farmacêutica que compreende: a) uma primeira composição farmacêutica que compreende um composto da presente invenção, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável; e b) uma segunda composição farmacêutica que compreende pelo menos um agente activo adicional seleccionado do grupo que consiste em interferões, análogos de ribavirina, inibidores de protease NS3 do HCV, inibidores de alfa-glucosidase 1,

hepatoprotectores, não nucleósidos inibidores de HCV, e outros fármacos para o tratamento de HCV, ou suas misturas.

Numa forma de realização particular, a presente invenção proporciona que um ou mais compostos da presente invenção podem ser combinados com um ou mais compostos seleccionados do grupo que consiste em interferões, por exemplo, rIFN-alfa 2b peguilado, rIFN-alfa 2a peguilado, rIFN-alfa 2b, rIFN-alfa 2a, IFN alfa consenso (Infergen), ferão, reaferão, Intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actimmune, IFN-omega com DUROS, Albuferão, locteron, Albuferão, Rebif, interferão alfa Oral, IFNalpha-2b XL, AVI-005, PEG-Infergen e IFN-beta peguilado; análogos de ribavirina, por exemplo, rebetol, copegus e viramidina (taribavirina); inibidores da polimerase NS5B, por exemplo, NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, Bilb 1941, XTL-2125, MK-0608, NM-107, R7128 (R4048), VCH-759, PF-868554 e GSK625433; inibidores da protease NS3 do HCV, por exemplo, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (telaprevir), BILN-2065, BMS-605339, e ITMN-191; inibidores da alfa-glucosidase 1, como por exemplo, MX-3253 (celgosivir) e UT-231 B; hepatoprotectores, por exemplo, IDN-6556, ME 3738, LB-84451, e MitoQ; inibidores não nucleósidos de HCV, por exemplo, derivados de benzimidazole, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, derivados de fenilalanina, GS-9190, A-831, e A-689; e outros fármacos para o tratamento de HCV, por exemplo, zadaxin, nitazoxanida (Alinea), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, Actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacina, EHC-18, NIM811, DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, Bavituximab, Oglufanida, e VX-497 (merimepodib). É também possível combinar qualquer composto da invenção

com um ou mais outros agentes activos numa forma de dosagem unitária para administração simultânea ou sequencial a um doente. A terapia de combinação pode ser administrada como um regime simultâneo ou sequencial. Quando administrada sequencialmente, a combinação pode ser administrada em duas ou mais administrações. A co-administração de um composto da invenção com um ou mais outros agentes activos, em geral refere-se à administração simultânea ou sequencial de um composto da invenção e um ou mais outros agentes activos, de tal forma que quantidades terapeuticamente eficazes do composto da invenção e um ou mais outros agentes activos estão presentes no corpo do doente.

A co-administração inclui a administração de dosagens unitárias dos compostos da invenção antes ou após a administração de doses unitárias de um ou mais outros agentes activos, por exemplo, a administração dos compostos da presente invenção dentro de segundos, minutos ou horas da administração de um ou mais outros agentes activos. Por exemplo, uma dose unitária de um composto da invenção pode ser administrada primeiro, seguido em segundos ou minutos, pela administração de uma dose unitária de um ou mais outros agentes activos. Em alternativa, uma dose unitária de um ou mais outros agentes activos pode ser administrada primeiro, seguida pela administração de uma dose unitária de um composto da invenção em poucos segundos ou minutos. Em alguns casos, pode ser desejável administrar primeiro uma dose unitária de um composto da presente invenção, seguida, depois de um período de horas (por exemplo, 1-12 horas), pela administração de uma dose unitária de um ou mais outros agentes activos da invenção. Em outros casos, pode ser desejável administrar uma dose unitária de um ou mais

outros agentes activos em primeiro lugar, seguido, depois de um período de horas (por exemplo, 1-12 horas), por administração de uma dose unitária de um composto da invenção.

A terapia combinada pode proporcionar "sinergia" ou "efeito sinérgico", isto é, o efeito obtido quando os ingredientes activos utilizados em conjunto é maior do que a soma dos efeitos que resulta de utilizar os compostos separadamente. Um efeito sinérgico pode ser obtido quando os ingredientes activos são: (1) co-formulados e administrados ou fornecidos simultaneamente numa formulação combinada; (2) administrados pela alternância ou em paralelo como formulações separadas; ou (3) por algum outro regime. Quando administrados em terapia alternada, um efeito sinérgico pode ser obtido quando os compostos são administrados ou fornecidos sequencialmente, por exemplo, em comprimidos pílulas ou cápsulas separados, ou por injecções diferentes em seringas separadas. Em geral, durante a terapia de alternação, uma dosagem eficaz de cada ingrediente activo é administrado sequencialmente, isto é, em série, ao passo que em terapia combinada, dosagens eficazes de dois ou mais ingredientes activos são administrados em conjunto.

Os exemplos de formulação seguintes ilustram composições farmacêuticas representativas que podem ser preparados de acordo com a presente invenção. A presente invenção, no entanto, não está limitada às seguintes composições farmacêuticas.

**Formulação 1 - Comprimidos**

Um composto da invenção é misturado sob a forma de um pó seco com um ligante de gelatina seca numa proporção em peso aproximada de 1:2. Uma quantidade menor de estearato de magnésio é adicionada como lubrificante. A mistura é

formada em comprimidos de 240-270 mg (80-90 mg de composto amida activo por comprimido) numa prensa de comprimidos.

**Formulação 2 – Cápsulas**

Um composto da invenção é misturado sob a forma de um pó seco com um diluente de amido numa proporção em peso aproximada de 1:1. A mistura é colocada em cápsulas de 250 mg (125 mg de composto amida activo por cápsula).

**Formulação 3 – Líquido**

Um composto da presente invenção (125 mg), sacarose (1,75 g) e goma xantana (4 mg) são misturados, passados através um crivo US de uma malha No. 10, e em seguida misturados com uma solução previamente feita de celulose microcristalina e carboximetil celulose sódica (11:89, 50 mg) em água. Benzoato de sódio (10 mg), aroma e cor são diluídos com água e adicionados com agitação. Água suficiente é então adicionada para produzir um volume total de 5 mL.

**Formulação 4 – Comprimidos**

Um composto da invenção é misturado sob a forma de um pó seco com um ligante de gelatina seca numa proporção em peso aproximada de 1:2. Uma quantidade menor de estearato de magnésio é adicionada como lubrificante. A mistura é formada em comprimidos de 450-900 mg (150-300 mg de composto amida activo) numa prensa de comprimidos.

**Formulação 5 – Injecção**

Um composto da invenção é dissolvido ou suspenso num meio aquoso injectável salino estéril tamponado a uma concentração de aproximadamente 5 mg/mL.

**Formulação 6 – Tópica**

Álcool estearílico (250 g) e uma vaselina branca (250 g) são fundidos a cerca de 75 °C e, em seguida, uma mistura de um composto da invenção (50 g) metilparabeno (0,25 g), propilparabeno (0,15 g), lauril sulfato de sódio (10 g), e

propileno glicol (120 g) dissolvido em água (cerca de 370 g) é adicionada e a mistura resultante é agitada até que se solidifique.

**MÉTODOS DE TRATAMENTO**

Os compostos da presente invenção são utilizadas como agentes terapêuticos para o tratamento de infecções virais em mamíferos, em especial o tratamento de flavivírus e outros vírus de ARN de cadeia positiva tais como picornavírus. Mais particularmente, a presente invenção proporciona compostos que podem ser utilizados como agentes terapêuticos para o tratamento de flavivírus e picornavírus, em particular, HCV, HRV, Sb, e/ou CVB, mais particularmente no tratamento de HCV. Por conseguinte, os compostos e as composições farmacêuticas desta invenção encontram utilidade como agentes terapêuticos para a prevenção e/ou tratamento de infecções virais em mamíferos, incluindo seres humanos.

Num método de aspecto de tratamento, a divulgação proporciona um método de tratamento ou profilaxia num mamífero susceptível ou a sofrer de uma infecção viral, por exemplo um flavivírus, tais como HCV e outros vírus de ARN de cadeia positiva, tais como os picornavírus poliovírus (Sb-1) e vírus coxsackie B (CVB-2), cujo método compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a invenção, ou uma ou mais das composições farmacêuticas descritas acima.

Num aspecto adicional da invenção são proporcionados os compostos da presente invenção para utilização como um produto farmacêutico, especialmente no tratamento ou na prevenção das afecções e doenças acima mencionadas. É também aqui proporcionada a utilização dos compostos da presente invenção na preparação de um medicamento para o

tratamento ou prevenção de uma das afecções e doenças acima mencionadas.

Numa outra forma de realização, a presente invenção proporciona um composto da invenção para utilização no tratamento ou prevenção de uma infecção viral. Em particular, a presente invenção proporciona um composto da invenção para utilização no tratamento ou prevenção de flavivírus ou picornavírus. Mais particularmente, a presente invenção proporciona um composto da invenção para utilização no tratamento e/ou prevenção de HCV, HRV, Sb e/ou CVB. Mais particularmente, a presente invenção fornece um composto da invenção para utilização no tratamento e/ou prevenção de HCV.

Ainda noutra forma de realização, o presente pedido proporciona um composto da invenção para utilização na prevenção e/ou tratamento de uma infecção viral, por administração de uma combinação que compreende: a) uma primeira composição farmacêutica que compreende um composto da presente invenção, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável; e b) uma segunda composição farmacêutica que compreende pelo menos um agente activo adicional seleccionado do grupo que consiste em interferões, análogos de ribavirina, inibidores de protease NS3 do HCV, inibidores de alfa-glucosidase 1, hepatoprotectores, inibidores de HCV não nucleósidos, e outros medicamentos para o tratamento de HCV, ou suas misturas.

Em ainda outra forma de realização, o presente pedido proporciona um composto da invenção para utilização na prevenção e/ou tratamento de uma infecção viral, por administração de uma combinação que compreende: a) uma primeira composição farmacêutica que compreende um composto da presente invenção, ou um seu sal

farmaceuticamente aceitável; e b) um ou mais compostos seleccionados do grupo que consiste em, interferões, por exemplo, rIFN-alfa 2b peguilado, rIFN peguilado alfa-2a, alfa-2b rIFN, rIFN-alfa 2a, IFN alfa consenso (infergen), ferão, reaferão, intermax alfa, r-IFN-beta, Infergen+ actimmune, IFN-omega com DUROS, albuferão, locteron, Albuferon, Rebif, interferão alfa Oral, IFNalpha-2b XL, AVI-005, PEG-Infergen, e IFN-beta peguilado; análogos de ribavirina, por exemplo, rebetol, copegus e viramidina (taribavirina); inibidores da polimerase NS5B, por exemplo, NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, XTL-2125, MK-0608, NM-107, R7128 (R4048), VCH-759, PF-868554 e GSK625433; inibidores da protease NS3 do HCV, por exemplo, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (telaprevir), BILN-2065, BMS-605339, e ITMN-191; inibidores de alfa-glicosidase 1, por exemplo, MX-3253 (celgosivir) e UT-231 B; hepatoprotectores, por exemplo, IDN-6556, ME 3738, LB-84.451, e MitoQ; inibidores não nucleósidos de HCV, por exemplo, derivados de benzimidazole, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, derivados de fenilalanina, GS-9190, A-831 e A-689, e outros fármacos para o tratamento de HCV, por exemplo, zadaxina, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacina, EHC-18, NIM811, DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, Bavituximab, Oglufanida, e VX-497 (merimepodib). Os níveis de dosagem de injecção variam de cerca de 0,1 mg/kg/hora até pelo menos 10 mg/kg/hora, todos para desde cerca de 1 até cerca de 120 horas e especialmente 24 a 96 horas. Um bolus de pré-carga de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 10 mg/kg ou mais pode também ser administrado para atingir um nível adequado de estado estacionário. A dose

máxima total não deve exceder cerca de 2 g/dia para um doente humano de 40-80 kg.

Para a prevenção e/ou tratamento de afecções a longo prazo, o regime de tratamento geralmente estende-se ao longo de muitos meses ou anos de modo que a administração oral é a preferida para conveniência e tolerância do doente. Com a administração oral, um a cinco e especialmente dois a quatro e normalmente três doses orais por dia são regimes representativos. Usando estes padrões de dosagem, cada dose proporciona desde cerca de 0,01 até cerca de 20 mg/kg do composto da invenção, com doses preferidas cada fornecendo de cerca de 0,1 a cerca de 10 mg/kg e especialmente cerca de 1 a cerca de 5 mg/kg.

As doses transdérmicas são geralmente seleccionadas para proporcionar níveis sanguíneos semelhantes ou mais baixos do que são obtidos utilizando doses por injecção.

Quando utilizados para prevenir o aparecimento de uma infecção viral, os compostos da presente invenção serão administrados a um doente em risco de desenvolver a doença, em geral, com o conselho e sob a supervisão de um médico, nos níveis de dosagem acima descritos. Os doentes em risco de desenvolver uma infecção viral particular, em geral incluem aqueles que tenham sido expostos ao vírus em questão, ou aqueles que foram identificados por teste ou rastreio genético como sendo particularmente susceptíveis de desenvolver a infecção viral.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados como o único agente activo ou podem ser administrados em combinação com outros agentes, incluindo outros compostos que demonstram a mesma actividade ou uma actividade terapêutica semelhante, e que são determinados como seguros e eficazes para tal administração combinada.

**PROCEDIMENTOS SINTÉTICOS GERAIS**

Os compostos de imidazopirazina da presente invenção podem ser preparados a partir de materiais de partida facilmente disponíveis utilizando os seguintes métodos e procedimentos gerais. Será entendido que, onde condições de processo típicas ou preferidas (isto é, temperaturas de reacção, tempos, proporções molares dos reagentes, solventes, pressões, etc.), são dadas; no entanto, outras condições de processo também podem ser utilizadas, a menos que seja indicado de outra forma. As condições de reacção óptimas podem variar com os reagentes particulares ou solventes utilizados, mas tais condições podem ser determinadas por um especialista na técnica através de procedimentos de optimização de rotina.

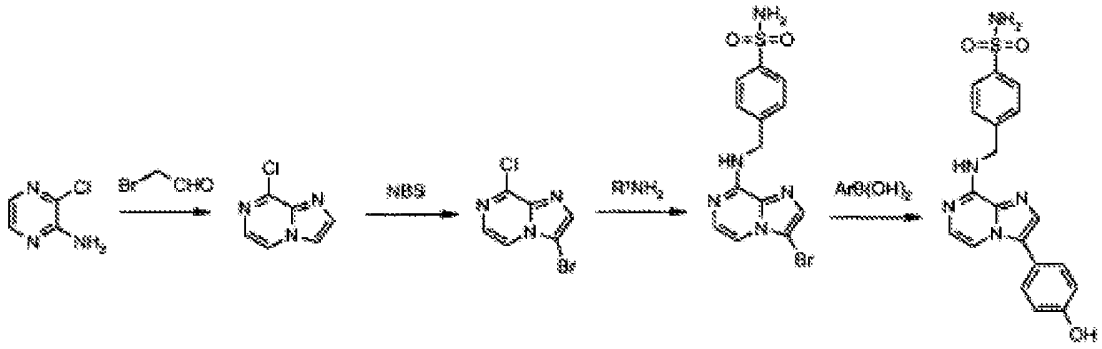
Além disso, como será evidente para os especialistas na técnica, podem ser necessários grupos de protecção convencionais para evitar que determinados grupos funcionais sofram reacções indesejadas. A eleição de um grupo protector adequado para um grupo funcional particular, bem como condições adequadas para protecção e desprotecção são bem conhecidas na técnica. Por exemplo, inúmeros grupos protectores, e a sua introdução e remoção, são descritos em T. W. Greene e P.G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Segunda Edição, Wiley, Nova Iorque, 1991, e referências aí citadas.

Os métodos que se seguem são apresentados com detalhes no que diz respeito à preparação de compostos de imidazopirazina representativos que foram listados acima. Os compostos da invenção e divulgação podem ser preparados a partir de materiais de partida e reagentes conhecidos ou disponíveis no mercado por um especialista na técnica da síntese orgânica.

**Exemplos**

Compostos representativos da invenção e compostos representativos da divulgação podem ser preparados de acordo com as vias sintéticas descritas abaixo.

**Método Geral 1**



**8-Cloro-imidazo [1,2-a] pirazina**

Bromoacetaldeído dietil acetal (200 mL 1,3 mol) e uma solução de HBr a 48% (48 mL) são aquecidos a refluxo durante 1,5 horas, depois vertidos numa suspensão de $NaHCO_3$ (100 g) em propan-2-ol (1,6 L). O sólido resultante é separado por filtração e 2-amino-3-cloropirazina (51,8 g, 0,4 mol) é adicionada à solução, em seguida, aquecida até o refluxo, tempo durante o qual se forma uma solução límpida, que se precipita ao longo de 2 horas. A mistura de reacção é arrefecida e deixada em repouso de um dia para o outro, e o sólido pode ser recolhido por filtração e lavado com propan-2-ol e $Et_2O$. O sólido é adicionado a uma solução saturada de $NaHCO_3$ (500 mL) e DCM (1 L). A fase aquosa é separada do solvente orgânico e re-extraída com DCM (2 x 250 mL). As camadas orgânicas são combinadas e secas sobre $MgSO_4$, filtradas e evaporadas até à secura, para dar um sólido castanho pálido. Os licores de propan-2-ol e $Et_2O$ resultantes da lavagem do bolo de filtração, são evaporados para dar um sólido castanho pálido que é lavado com uma solução saturada de $NaHCO_3$ e extraído com

DCM (X 3). Os dois sólidos foram combinados para dar o composto 8-cloro-imidazo[1,2-a]pirazina (59,1 g, 96%).

**3-Bromo-8-cloro-imidazo[1,2-a] pirazina**

A uma solução de 8-cloro-imidazo[1,2-a]pirazina (1,53 g, 0,01 mol) em DCM (30 mL) é adicionada N-bromosuccinimida (1,78 g, 0,01 mol) e a reacção é agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Após este tempo, a solução é lavada com solução aquosa saturada de $Na_2CO_3$ (2 x 20 mL), seca ($MgSO_4$), filtrada e concentrada sob vácuo para dar 3-bromo-8-cloro-imidazo[1,2-a]pirazina (2,11 g, 96%).

**4-[(3-Bromo-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-metil]-benzeno-sulfonamida**

A uma solução de 3-bromo-8-cloro-imidazo[1,2-a]pirazina (2 g, 8,6 mmol) em $^1$BuOH (5 mL) são adicionados cloridrato de 4-aminometil-benzeno-sulfonamida (2,1 g, 9,5 mmol) e DIPEA (3,7 mL, 21,5 mmol). A reacção é aquecida a 108 °C e agitada durante 16 horas. Após este tempo, a solução é deixada arrefecer, resultando num precipitado branco espesso. O precipitado é filtrado e lavado com éter dietílico para dar 4-[(3-bromo-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-metil]-benzenossulfonamida sob a forma de um sólido branco (1,24 g, 38%).

**Composto 1 da invenção: 4-{[3-(4-hidroxi-fenil)-imidazo [1,2-a]pirazin-8-ilamino]-metil}-benzenossulfonamida**

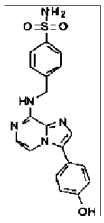
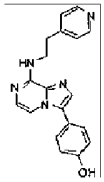
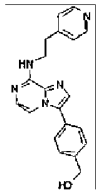
A um tubo de microondas de 5 mL são adicionados ácido 4-[(3-bromo-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-metil]-benzeno-sulfonamida (0,14 g, 0,379 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol (0,084 g, 0,417 mmol), $Na_2CO_3$ (0,1 g, 0,95 mmol), $Pd(OAc)_2$ (aprox. 7 mg, 0,028 mmol), e (oxidi-2,1-fenileno)bis(difenilfosfina) (20 mg, 0,038 mmol). A mistura é suspensa em DMF (3 mL) e água (1 mL) e o recipiente é selado sob uma atmosfera de azoto. O recipiente de reacção é aquecido a 130 °C no forno de

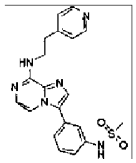
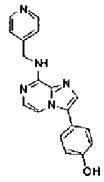
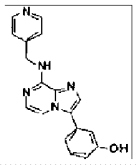
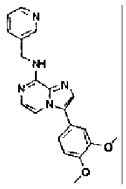
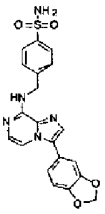
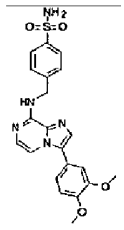
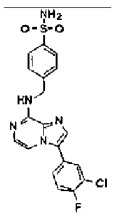
microondas CEM durante 20 minutos, em seguida, deixado arrefecer e filtrado através de Celite e lavado com EtOAc. O filtrado é evaporado e o resíduo é retomado em DMSO e purificado por HPLC prep. O produto, 4-{[3-(4-hidroxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-metil}-benzenosulfonamida, é obtido sob a forma de um sólido branco (32 mg, 19%) (LC-MS m/z 396 $[M+H]^+$).

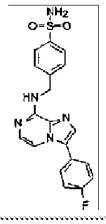
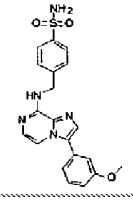
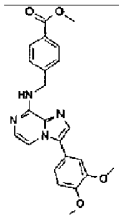
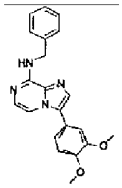
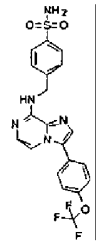
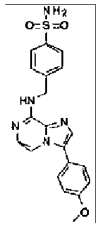
**Compostos 1, 9-11, 16, 19-22, 25, 27, 32, 33, 50, 51, 54, 56, 57, 88, 89, 91, 95, 100-112, 122-124, 135-140, 142-147, 158-163, 165-167, 169, 170, 173 da invenção; e compostos 2-8, 12-15, 17, 18, 23, 24, 26, 28-31, 34-49, 52, 53, 55, 58-87, 90, 92-94, 96-99, 113-121, 125-134, 141, 148-157, 164, 168, 171, 172, 174 e 175 da divulgação**

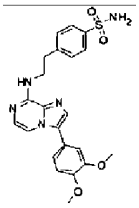
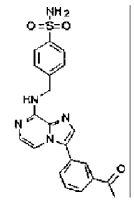
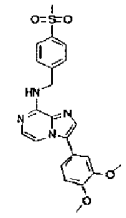
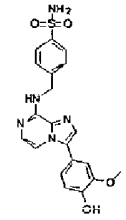
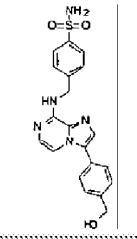
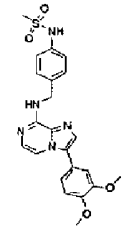
Usando essencialmente os mesmos procedimentos tais como descrito para o Método Geral 1, e composto 1, Compostos 1 da invenção os compostos na **Tabela 1** podem ser preparados

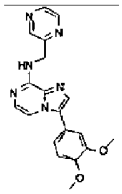
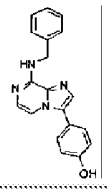
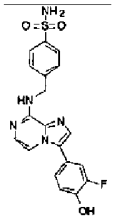
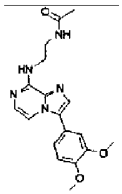
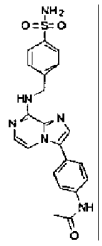
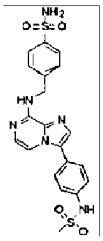
**Tabela 1**

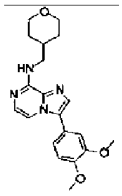
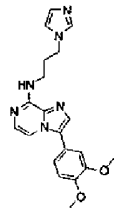
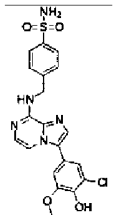
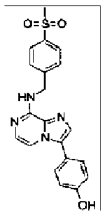
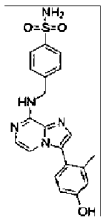
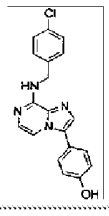
| **Composto Nº** | **estrutura** | **LC-MS:$MH^+$** |
|---|---|---|
| 1 composto da invenção |  | m/z 396 $[M+H]^+$ |
| 2 composto da divulgação |  | m/z 332 $[M+H]^+$ |
| 3 composto da divulgação |  | m/z 346 $[M+H]^+$ |
| 4 composto da divulgação | | m/z 409 $[M+H]^+$ |

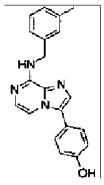
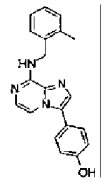
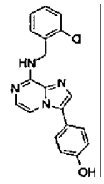
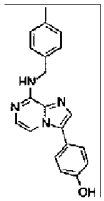
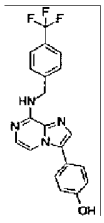
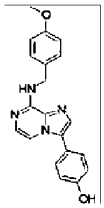
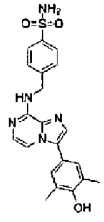
| Composto Nº | estrutura | LC-MS:$MH^+$ |
|---|---|---|
| |  | |
| 5 composto da divulgação |  | m/z 318 $[M+H]^+$ |
| 6 composto da divulgação |  | m/z 318 $[M+H]^+$ |
| 7 composto da divulgação |  | m/z 362 $[M+H]^+$ |
| 8 composto da divulgação |  | m/z 424 $[M+H]^+$ |
| 9 composto da invenção |  | m/z 440 $[M+H]^+$ |
| 10 composto da invenção |  | m/z 432 $[M+H]^+$ |
| 11 composto da invenção | | m/z 398 $[M+H]^+$ |

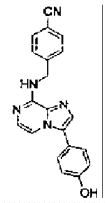
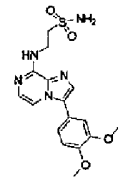
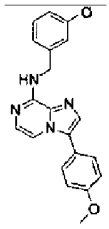
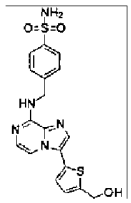
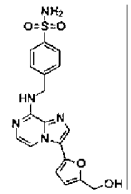
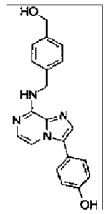
| Composto Nº | estrutura | LC-MS:$MH^+$ |
|---|---|---|
| |  | |
| 12 composto da divulgação |  | m/z 410 $[M+H]^+$ |
| 13 composto da divulgação |  | m/z 419 $[M+H]^+$ |
| 14 composto da divulgação |  | m/z 361 $[M+H]^+$ |
| 15 composto da divulgação |  | m/z 464 $[M+H]^+$ |
| 16 composto da invenção |  | m/z 410 $[M+H]^+$ |
| 17 composto da divulgação | | m/z 454 $[M+H]^+$ |

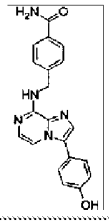
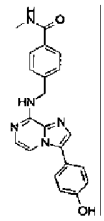
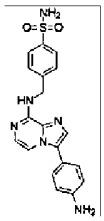
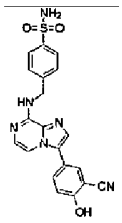
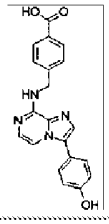
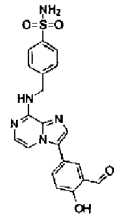
| Composto Nº | estrutura | LC-MS:$MH^+$ |
|---|---|---|
| |  | |
| 18 composto da divulgação |  | m/z 422 $[M+H]^+$ |
| 19 composto da invenção |  | m/z 439 $[M+H]^+$ |
| 20 composto da invenção |  | m/z 426 $[M+H]^+$ |
| 21 composto da invenção |  | m/z 422 $[M+H]^+$ |
| 22 composto da invenção |  | m/z 454 $[M+H]^+$ |
| 23 composto da divulgação | | m/z 363 $[M+H]^+$ |

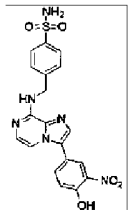
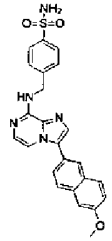
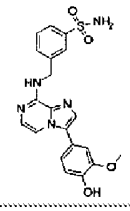
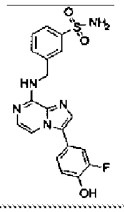
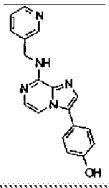
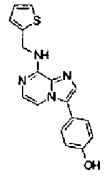
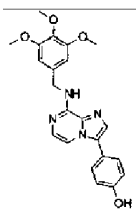
| Composto Nº | estrutura | LC-MS:$MH^+$ |
|---|---|---|
| |  | |
| 24 composto da divulgação |  | m/z 317 $[M+H]^+$ |
| 25 composto da invenção |  | m/z 414 $[M+H]^+$ |
| 26 composto da divulgação |  | m/z 356 $[M+H]^+$ |
| 27 composto da invenção |  | m/z 437 $[M+H]^+$ |
| 28 composto da divulgação |  | m/z 473 $[M+H]^+$ |
| 29 composto da divulgação | | m/z 369 $[M+H]^+$ |

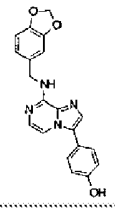
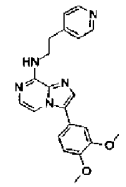
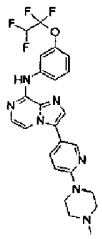
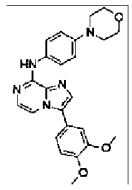
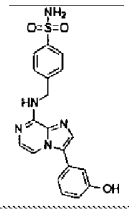
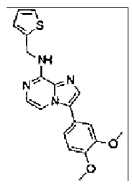
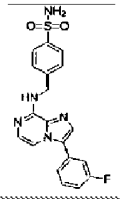
| Composto Nº | estrutura | LC-MS:$MH^+$ |
|---|---|---|
| |  | |
| 30 composto da divulgação |  | m/z 379 $[M+H]^+$ |
| 31 composto da divulgação |  | m/z 460 $[M+H]^+$ |
| 32 composto da invenção |  | m/z 395 $[M+H]^+$ |
| 33 composto da invenção |  | m/z 410 $[M+H]^+$ |
| 34 composto da divulgação |  | m/z 351 $[M+H]^+$ |
| 35 composto da divulgação | | m/z 331 $[M+H]^+$ |

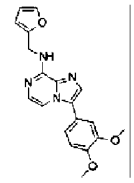
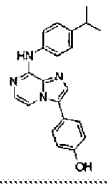
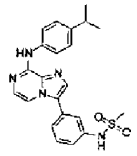
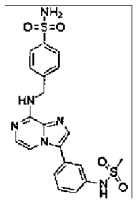
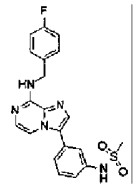
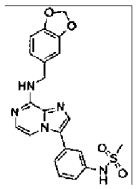
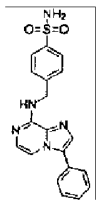
| Composto Nº | estrutura | LC-MS:$MH^+$ |
|---|---|---|
| |  | |
| 36 composto da divulgação |  | m/z 331 $[M+H]^+$ |
| 37 composto da divulgação |  | m/z 351 $[M+H]^+$ |
| 38 composto da divulgação |  | m/z 331 $[M+H]^+$ |
| 39 composto da divulgação |  | m/z 384 $[M+H]^+$ |
| 40 composto da divulgação |  | m/z 347 $[M+H]^+$ |
| 41 composto da divulgação |  | m/z 424 $[M+H]^+$ |

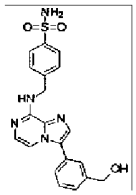
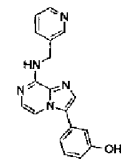
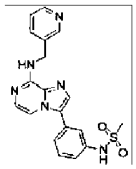
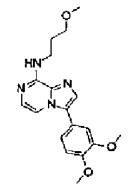
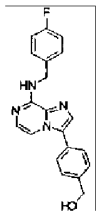
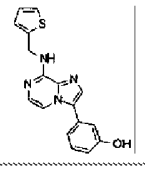
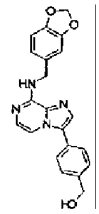
| Composto Nº | estrutura | LC-MS:$MH^+$ |
|---|---|---|
| 42 composto da divulgação |  | m/z 342 $[M+H]^+$ |
| 43 composto da divulgação |  | m/z 378 $[M+H]^+$ |
| 44 composto da divulgação |  | m/z 365 $[M+H]^+$ |
| 45 composto da divulgação |  | m/z 416 $[M+H]^+$ |
| 46 composto da divulgação |  | m/z 400 $[M+H]^+$ |
| 47 composto da divulgação |  | m/z 347 $[M+H]^+$ |
| 48 composto da divulgação | | m/z 360 $[M+H]^+$ |

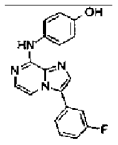
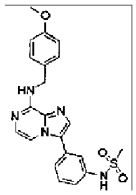
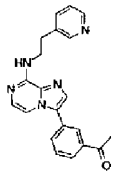
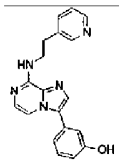
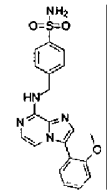
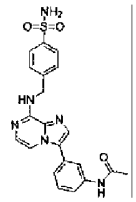
| Composto Nº | estrutura | LC-MS:$MH^+$ |
|---|---|---|
| |  | |
| 49 composto da divulgação |  | m/z 374 $[M+H]^+$ |
| 50 composto da invenção |  | m/z 395 $[M+H]^+$ |
| 51 composto da invenção |  | m/z 421 $[M+H]^+$ |
| 52 composto da divulgação |  | m/z 361 $[M+H]^+$ |
| 53 composto da divulgação |  | m/z 438 $[M+H]^+$ |
| 54 composto da invenção | | m/z 441 $[M+H]^+$ |

| Composto Nº | estrutura | LC-MS:$MH^+$ |
|---|---|---|
| |  | |
| 55 composto da divulgação |  | m/z 460 $[M+H]^+$ |
| 56 composto da invenção |  | m/z 426 $[M+H]^+$ |
| 57 composto da invenção |  | m/z 414 $[M+H]^+$ |
| 58 composto da divulgação |  | m/z 318 $[M+H]^+$ |
| 59 composto da divulgação |  | m/z 323 $[M+H]^+$ |
| 60 composto da divulgação |  | m/z 407 $[M+H]^+$ |

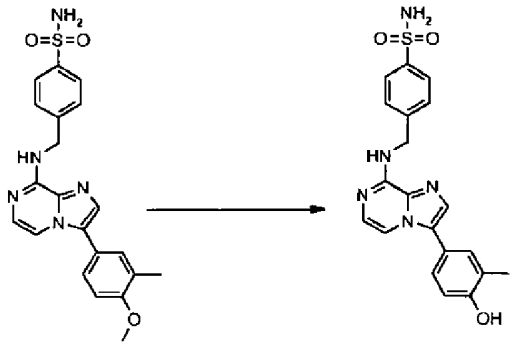
| Composto Nº | estrutura | LC-MS:$MH^+$ |
|---|---|---|
| 61 composto da divulgação |  | m/z 361 $[M+H]^+$ |
| 62 composto da divulgação |  | m/z 376 $[M+H]^+$ |
| 63 composto da divulgação |  | m/z 502 $[M+H]^+$ |
| 64 composto da divulgação |  | m/z 432 $[M+H]^+$ |
| 65 composto da divulgação |  | m/z 396 $[M+H]^+$ |
| 66 composto da divulgação |  | m/z 367 $[M+H]^+$ |
| 67 composto da divulgação |  | m/z 398 $[M+H]^+$ |

| Composto Nº | estrutura | LC-MS:$MH^+$ |
|---|---|---|
| 68 composto da divulgação |  | m/z 351 $[M+H]^+$ |
| 69 composto da divulgação |  | m/z 345 $[M+H]^+$ |
| 70 composto da divulgação |  | m/z 422 $[M+H]^+$ |
| 71 composto da divulgação |  | m/z 473 $[M+H]^+$ |
| 72 composto da divulgação |  | m/z 424 $[M+H]^+$ |
| 73 composto da divulgação |  | m/z 438 $[M+H]^+$ |
| 74 composto da divulgação |  | m/z 380 $[M+H]^+$ |
| 75 composto da divulgação | | m/z 410 $[M+H]^+$ |

| Composto Nº | estrutura | LC-MS:$MH^+$ |
|---|---|---|
| |  | |
| 76 composto da divulgação |  | m/z 316 $[M-H]^-$ |
| 77 composto da divulgação |  | m/z 393 $[M-H]^-$ |
| 78 composto da divulgação |  | m/z 343 $[M+H]^+$ |
| 79 composto da divulgação |  | m/z 349 $[M+H]^+$ |
| 80 composto da divulgação |  | m/z 323 $[M+H]^+$ |
| 81 composto da divulgação |  | m/z 375 $[M+H]^+$ |
| 82 composto da divulgação | | m/z 321 $[M+H]^+$ |

| Composto Nº | estrutura | LC-MS:$MH^+$ |
|---|---|---|
| |  | |
| 83 composto da divulgação |  | m/z 424 $[M+H]^+$ |
| 84 composto da divulgação |  | m/z 358 $[M+H]^+$ |
| 85 composto da divulgação |  | m/z 330 $[M-H]^-$ |
| 86 composto da divulgação |  | m/z 410 $[M+H]^+$ |
| 87 composto da divulgação |  | m/z 437 $[M+H]^+$ |

**Composto 88 da invenção:**

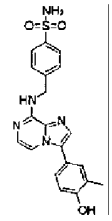
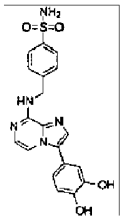
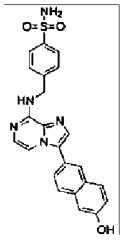


**Composto 88 da invenção: 4-{[3-(4-Hidroxi-3-metil-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-metil)-benzenossulfonamida**

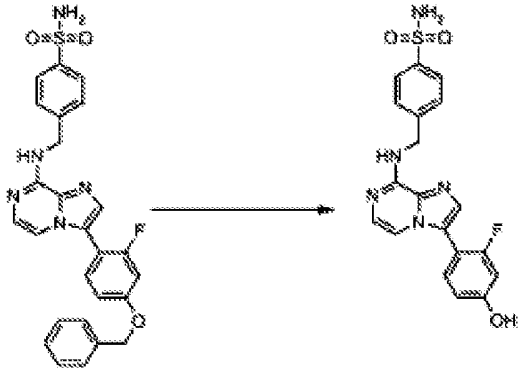
A uma solução de 4-{[3-(4-metoxi-3-metil-fenil)-imidazo [1,2-a]pirazin-8-ilamino]-metil}-benzeno-sulfonamida (0,167 g, 0,39 mmol) em diclorometano (5 mL) a -78 °C foi adicionado tribrometo de boro (3,9 mL, 3,9 mmol, solução 1 M em diclorometano). A reacção foi deixada aquecer gradualmente até à temperatura ambiente, em seguida, neutralizada com uma solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (30 mL). A mistura de reacção foi extraída com acetato de etilo (3 x 30 mL), as camadas orgânicas foram combinadas e secas com sulfato de magnésio, filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi retomado em DMSO e purificado por HPLC prep. O produto, 4-{[3-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-metil}-benzenossulfonamida, é obtido sob a forma de um sólido branco (25 mg, 16%) (LC-MS m/z 410 $[M+H]^+$).

O composto 89 da invenção e o composto da divulgação 90 foram preparados de modo similar.

**Tabela 2**

| Composto Nº | Estrutura | LCMS:$MH^+$ |
|---|---|---|
| 88 composto da invenção |  | m/z 10[M+H]$^+$ |
| 89 composto da invenção |  | m/z 412 [M+H]$^+$ |
| 90 composto da divulgação |  | m/z 460 [M+H]$^+$ |

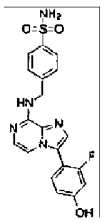
**Composto 91 da invenção**



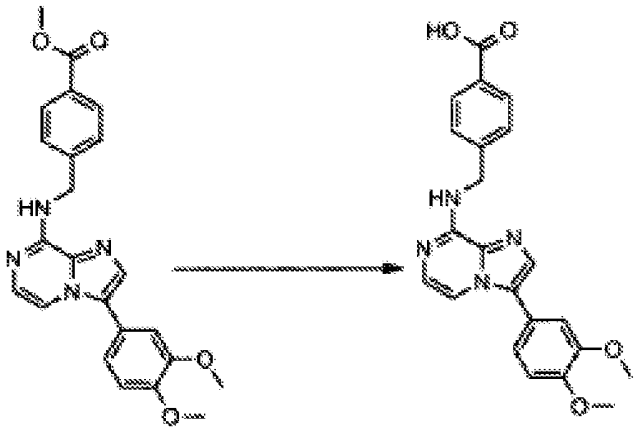
**Composto 91 da invenção: 4-{[3-(2-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-metil}-benzenossulfonamida**

A uma solução de 4-{[3-(2-fluoro-4-hidroxi-fenil)-imidazo [1,2-a]pirazin-8-ilamino]-metil}-benzeno-sulfonamida (0,110 g, 0,218 mmol ) e ciclo-hexadieno (0,41 mL, 4,36 mmol) em etanol (3 mL) foi adicionado hidróxido de paládio sobre carbono (0,03 g, 0,043 mmol, 20% mol). A reacção foi aquecida a refluxo durante 2 horas e depois deixada arrefecer até à temperatura ambiente. A reacção foi filtrada através de celite e concentrada sob vácuo. O material em bruto foi retomado em DMSO e purificado por HPLC prep. O produto, 4-{[3-(2-fluoro-4-hidroxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-metil}-benzeno-sulfonamida, é obtido sob a forma de um sólido branco (20 mg, 22%) (LC-MS m/z 414 $[M+H]^+$).

**Tabela 3**

| **Composto Nº** | **Estrutura** | **LCMS:$MH^+$** |
|---|---|---|
| 91 composto da invenção |  | m/z 414 $[M+H]^+$ |

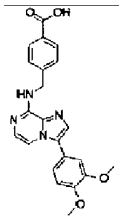
**Composto 92 da divulgação**



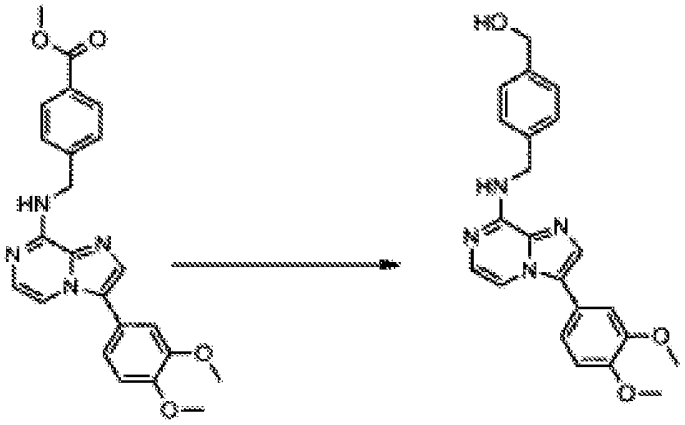
**Composto 92 da divulgação: ácido 4-{[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-imidazo[1,2-a] pirazin-8-ilamino]-metil}-benzóico**

A uma solução de éster metílico do ácido 4-{[-(3,4-dimetoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-metil}-benzóico (0,20 g, 0,48 mmol) em tetra-hidrofurano (4 mL) foi adicionado hidróxido de lítio (0,72 mL, 0,72 mmol, solução 1 M aquoso). A reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas e depois diluída com água (30 mL) e lavada com acetato de etilo (30 mL). A fase aquosa foi acidificada com HCl aquoso 1 M e extraída com acetato de etilo (3 x 30 mL), as camadas orgânicas foram combinadas e secas com sulfato de magnésio, filtradas e concentradas sob vácuo. O produto, ácido 4-{[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-metil}-benzóico, é obtido sob a forma de um sólido esbranquiçado (50 mg, 26%) (LC-MS m/z 405 [M+H]+).

**Tabela 4**

| **Composto Nº** | **Estrutura** | **LCMS:$MH^+$** |
|---|---|---|
| 92 composto da divulgação |  | m/z 405 $[M+H]^+$ |

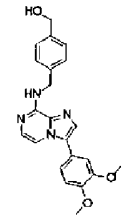
**Composto 93 da divulgação**



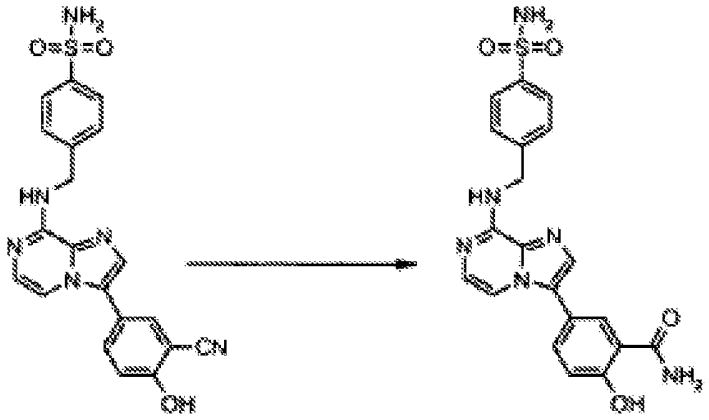
**Composto 93 da divulgação: (4-{[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-metil}-fenil)-metanol**

Hidreto de diisobutilalumínio (1 mL, 1,0 mmol, solução 1 M em diclorometano) foi adicionado gota a gota a uma solução de éster metílico do ácido 4-{[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin]-8-ilamino]-metil}-benzóico (0,10 g, 0,24 mmol) em diclorometano (1 mL) à temperatura ambiente. A mistura de reacção foi agitada durante 1 hora, em seguida diluída com diclorometano (50 mL) e lavada com uma solução aquosa de tartarato de potássio de sódio M (30 mL) e água (30 mL). A camada orgânica foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e concentrada sob vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna usando 1:1 de diclorometano:acetato de etilo como eluente. O produto, (4-{[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-imidazo[1,2-a] pirazin-8-ilamino]-metil}-fenil)-metanol, é obtido sob a forma de um sólido branco (35 mg, 37%) (LC-MS m/z 391 $[M+H]^+$).

**Tabela 5**

| Composto Nº | Estrutura | LCMS:$MH^+$ |
|---|---|---|
| 93 composto da divulgação |  | m/z 391 $[M+H]^+$ |

**Composto 94 da divulgação**

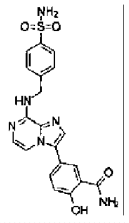


**Composto 94 da divulgação: 2-Hidroxi-5-[8-(4-sulfamoil-benzilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-benzamida**

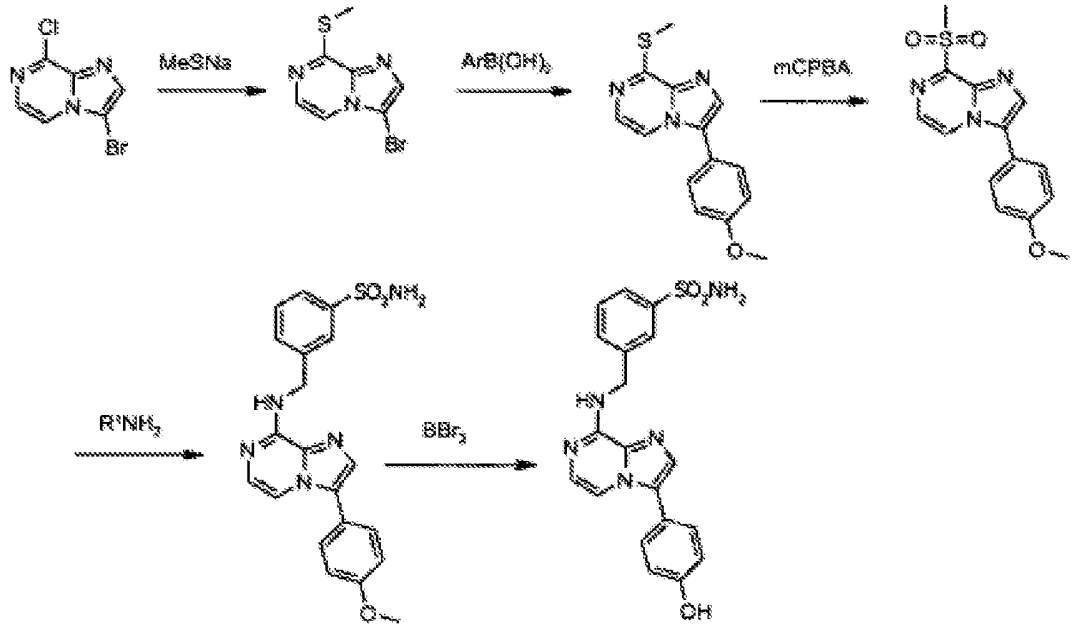
Ácido trifluoroacético (1,5 mL) e ácido sulfúrico conc. (1,5 mL) foram adicionados a 4-{[3-(3-ciano-4-hidroxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-metil}-benzeno-sulfonamida (0,093 g, 0,2 mmol) e a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. A mistura de reacção foi uma solução aquosa neutralizada conc. de carbonato de sódio e extraída com acetato de etilo (2x50 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e secas com sulfato de magnésio, filtradas e concentradas sob vácuo. O material em bruto foi retomado em DMSO e purificado por HPLC prep. O produto, 2-hidroxi-5-[8-(4-sulfamoil-

benzilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-benzamida, é obtido sob a forma de um sólido branco (4,2 mg, 5%) (LC-MS m/z 439 $[M+H]^+$).

**Tabela 6**

| Composto Nº | Estrutura | LCMS:$MH^+$ |
|---|---|---|
| 94 composto da divulgação |  | m/z 439 $[M+H]^+$ |

**Método Geral 2**




**3-Bromo-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazina**

A uma solução de 3-bromo-8-cloro-imidazo[1,2-a]pirazina (4,0 g, 18,2 mmol) em DMF (16 mL) MeSNa (1,52 g, 21,8 mmol) foi adicionado e agitado a 70 °C durante 2 horas. Após este tempo, a solução é deixada a arrefecer, vertida em 16 mL de água, agitada durante 30 minutos e o sólido obtido é separado por filtração e lavado com água (3 x 50

mL). O produto, 3-bromo-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazina foi obtido sob a forma de um sólido bege (3,21 g, 72,3%).

**3-(4-Metoxifenil)-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazina**

Uma mistura de 3-Bromo-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazina (1,06 g, 4,33 mmol), ácido 4-metoxibenzenoborónico (0,79 g, 5,2 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,05 g, 0,22 mmol), (oxidi-2,1-fenileno)bis(difenilfosfina) (233 mg, 0,43 mmol), $K_2CO_3$ 1,5 M em água (5,8 mL, 8,66 mmol) e DMF (12,8 mL) é agitada a 88 °C durante 16 horas. Em seguida, é deixada arrefecer, filtrada através de algodão, diluída com EtOAc e lavada com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica é seca com $MgSO_4$ anidro, filtrada e evaporada. O produto em bruto é purificado por cromatografia em coluna utilizando um gradiente de (Pet. éter 40-60/AcOEt 7/3 a 1/1) para dar 3-(4-metoxi-fenil)-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazina sob a forma de um sólido amarelo pálido (1,0 g, 85%).

**8-Metanossulfonil-3-(4-metoxi-fenil)-imidazo[1,2-a] pirazina**

Sobre uma solução de 3-(4-metoxi-fenil)-8-metil-imidazo [1,2-a]pirazina (1,00 g, 3,69 mmol) em DCM (30 mL) mCPBA (1,60 g, 9,22 mmol) é adicionado e agitado à temperatura ambiente durante 3 horas. Em seguida, a mistura de reacção é diluída com DCM, lavada com $NAHCO_3$ saturado e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica é seca com $MgSO_4$ anidro, filtrada e evaporada para proporcionar um óleo viscoso cor de laranja que foi triturado com AcOEt. O sólido formado é separado por filtração e lavado com AcOEt para se obter 8-metanossulfonil-3-(4-metoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazina sob a forma de um sólido amarelo (765 mg, 68%).

**3-{[3-(4-Metoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-metil}-benzenossulfonamida**

Uma mistura de 8-metanossulfonil-3-(4-metoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazina (0,150 g, 0,495 mmol), sal de TFA 3-aminometil-benzeno-sulfonamida (0,223 g, 0,742 mmol), DIPEA (0,260 mL, 1,50 mmol) em NMP (0,66 mL) é agitada a 100 °C, durante 16 horas. A mistura de reacção é diluída com AcOEt, lavada com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca com $MgSO_4$ anidro, filtrada e evaporada. O produto em bruto é purificado por cromatografia em coluna utilizando um gradiente de (Pet. 40-60/AcOEt éter: 1/1 a 0/1) para dar 3-{[3-(4-metoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-metil}-benzenossulfonamida sob a forma de um sólido amarelo pálido (0,135 g, 67%). LC-MS m/z 410 $[M+H]^+$.

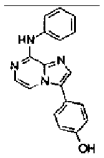
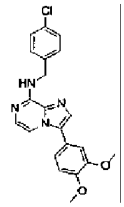
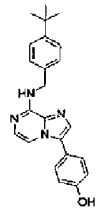
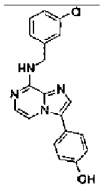
**Composto 95 da invenção: 3-{[3-(4-hidroxi-fenil)-imidazo [1,2-a]pirazin-8-ilamino]-metil}-benzenossulfonamida**

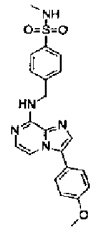
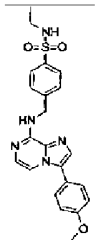
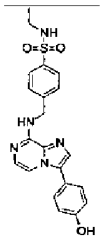
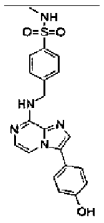
$BBr_3$ (2,81 mL, 1,0 M em DCM, 2,81 mmol) é adicionado a uma suspensão de 3-{[3-(4-metoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-metil}-benzeno-sulfonamida (0,115 g, 0,281 mmol) em DCM (3 mL) a -78 °C sob atmosfera de azoto. A reacção é deixada a aquecer até à temperatura ambiente e é monitorizada por HPLC analítica. Depois de 2 horas a reacção está completa e é arrefecida a -78 °C, neutralizada com uma solução aquosa saturada de $K_2CO_3$. A reacção é diluída com AcOEt, lavada com água, seca com MgSO4 anidro, filtrada e evaporada para dar 0,058 g de 3-{[3-(4-hidroxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-metil}-benzeno-sulfonamida sob a forma de um óleo castanho (52%). Nenhuma purificação adicional foi necessária. LC-MS m/z 396 $[M+H]^+$.

**Compostos 96-99 da divulgação e compostos 100-103 da invenção**

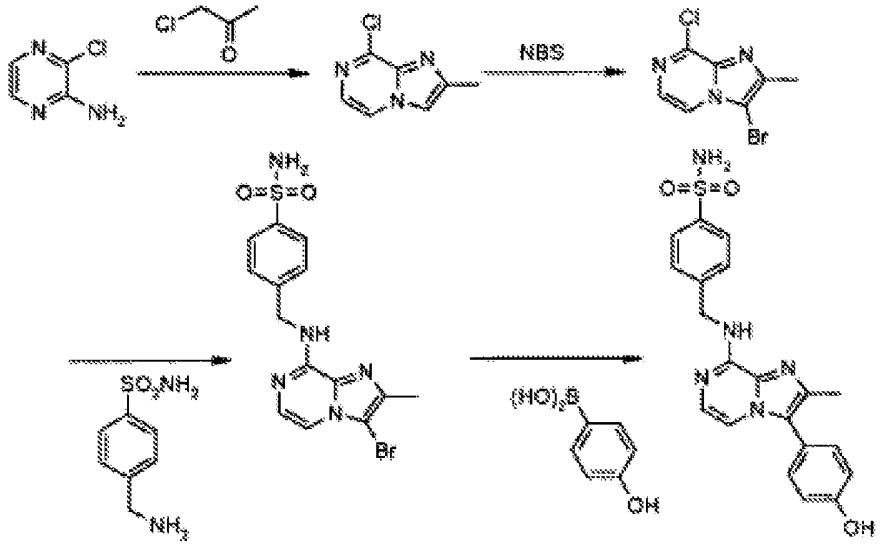
Por essencialmente os mesmos procedimentos descritos para o Método Geral 2 e o Composto 95 acima, podem ser preparados os compostos da Tabela 7.

**Tabela 7**

| **Composto Nº** | **Estrutura** | **LCMS:MH$^+$** |
|---|---|---|
| 96 composto da divulgação |  | m/z 303 $[M+H]^+$ |
| 97 composto da divulgação |  | m/z 395 $[M+H]^+$ |
| 98 composto da divulgação |  | m/z 373 $[M+H]^+$ |
| 99 composto da divulgação |  | m/z 351 $[M+H]^+$ |
| 100 composto da invenção | | m/z 424 $[M+H]^+$ |

| | | |
|---|---|---|
| |  | |
| 101 composto da invenção |  | m/z 438 $[M+H]^+$ |
| 102 composto da invenção |  | m/z 424 $[M+H]^+$ |
| 103 composto da invenção |  | m/z 410 $[M+H]^+$ |

**Método Geral 3**



**8-Cloro-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazina**

Uma solução de 2-amino-3-cloropirazina (10 g, 77,5 mmol), cloroacetona (30 mL, 387 mmol) em MeOH (25 mL) é submetida a refluxo de um dia para o outro a 88 °C. Esta é, então agitada durante 1 hora a 0 °C e algum sólido que se forma, é separado por filtração e lavado duas vezes com MeOH (5 mL). O licor mãe é evaporado, diluído com EtOAc, e lavado com HCl 2 N, água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A água e licor mãe de HCl são evaporados para dar um sólido amarelo que é neutralizado com uma solução saturada de $K_2CO_3$ em água, extraído com DCM, seco com $MgSO_4$ anidro, filtrado e concentrado. O material em bruto é purificado por cromatografia em coluna utilizando um gradiente de (DCM/MeOH: 1/0 a 99/1) para dar 8-cloro-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazina sob a forma de um sólido cor de laranja (1,02 g, 7,7%).

**3-Bromo-8-cloro-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazina**

A uma solução de 8-cloro-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazina (0,7 g, 4,18 mmol) em DCM (20 mL) foi adicionada N-bromosuccinimida (0,74 g, 4,18 mmol) e a reacção foi

agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Após este tempo, a solução é lavada com solução aquosa saturada de $Na_2CO_3$ (2 x 20 mL), seca ($MgSO_4$), filtrada e concentrada sob vácuo para dar 3-bromo-8-cloro-2-metil-imidazo[1,2-a] pirazina (0,771 g, 75%).

**4-[(3-Bromo-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-metil]-benzenosulfonamida**

A uma solução de 3-bromo-8-cloro-2-metil-imidazo[1,2-a]-4-aminometil-pirazina (0,77 g, 3,12 mmol) em $^{i}$BuOH (10 mL) é adicionado cloridrato de benzenossulfonamida (1,04 g, 4,69 mmol) e DIPEA (1,63 mL, 9,36 mmol). A reacção é aquecida a 108 °C e agitada durante 16 horas. Após este tempo, a solução é deixada arrefecer, resultando num precipitado branco espesso. O precipitado é filtrado e lavado com éter dietílico para dar 4-[(3-bromo-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-metil]-benzenossulfonamida sob a forma de um sólido branco (0,37 g, 30%).

**Composto 104 da invenção: 4-{[3-(4-hidroxi-fenil)-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-metil}-benzenossulfonamida**

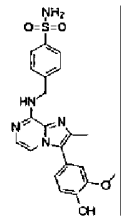
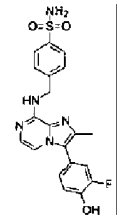
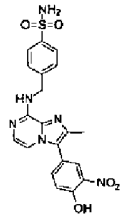
A um tubo de microondas de 5 mL é adicionado ácido 4-[(3-bromo-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-metil]-benzeno-sulfonamida (0,15 g, 0,379 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol (0,084 g, 0,417 mmol), $Na_2CO_3$ (0,1 g, 0,95 mmol), $Pd(OAc)_2$ (aprox. 7 mg, 0,028 mmol), e (oxidi-2,1-fenileno) bis (difenilfosfina) (20 mg, 0,038 mmol). A mistura é suspensa em DMF (3 mL) e água (1 mL) e o recipiente é selado sob uma atmosfera de azoto. O recipiente de reacção é aquecido a 130 °C no forno de microondas CEM durante 20 minutos, em seguida, deixada arrefecer e filtrada através de Celite e lavada com EtOAc. O filtrado é evaporado e o resíduo é retomado em DMSO e purificado por HPLC prep. O produto, 4-{[3-(4-

hidroxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-metil}-benzenossulfonamida, é obtido sob a forma de um sólido branco (15 mg, 10%) LC-MS m/z 410 $[M+H]^+$.

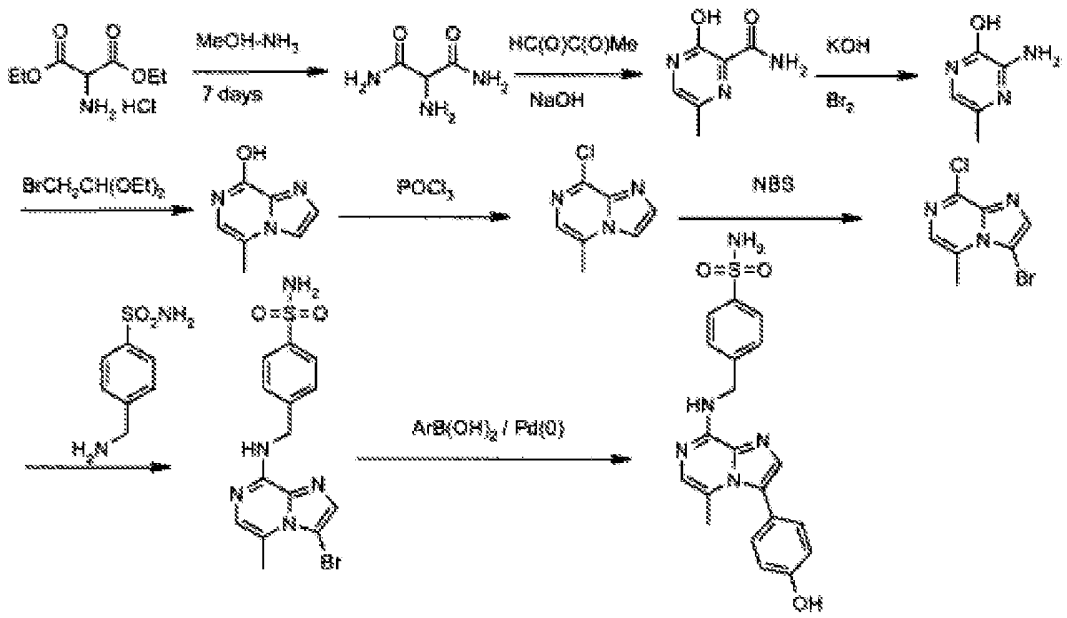
**Exemplos 105-107**

Por essencialmente os mesmos procedimentos tal como descritos anteriormente para o Método Geral 3, e Exemplo 104, podem ser preparados os compostos da **Tabela 8**

**Tabela 8**

| **Composto Nº** | **Estrutura** | **LCMS:$MH^+$** |
|---|---|---|
| 105 composto da invenção |  | m/z 440$[M+H]^+$ |
| 106 composto da invenção |  | m/z 428 $[M+H]^+$ |
| 107 composto da invenção |  | m/z 455 $[M+H]^+$ |

**Método Geral 4**




**2-Amino-malonamida**

Uma solução de cloridrato de aminomalonato de dietilo (50,0 g, 0,237 mol) em amónia metanólica (750 mL, 7N, 5,25 mol) é agitada à temperatura ambiente, durante 7 dias num balão fechado. A filtração e lavagem do sólido com MeOH irá proporcionar 2-amino-malonamida sob a forma de um produto amarelo pálido (25 g, 69%).

**Amida de ácido 3-hidroxi-6-metil-pirazina-2-carboxílico**

Uma solução aquosa de NaOH (10,6 mL, 12,5 N, 0,133 mol) é adicionada gota a gota a uma solução de água de 40% de aldeído pirúvico (24 g, 9,6 g, 0,133 mol) e 2-amino-malonamida (16 g, 0,136 mol) a -20 °C, mantendo a temperatura abaixo de 0 °C. A mistura de reacção é agitada mecanicamente de um dia para o outro à temperatura ambiente e, em seguida, a mistura de reacção é arrefecida a -20 °C e HCl conc. (16 mL, 0,16 mol) é adicionado lentamente, mantendo a temperatura abaixo de 0 °C e agitada à temperatura ambiente durante 48 horas. A mistura

de reacção é arrefecida num banho de gelo e os cristais formados são separados por filtração, lavados com um pouco de água e secos com ar, para dar a amida do ácido 3-hidroxi-6-metil-pirazina-2-carboxílico sob a forma de um sólido castanho, (5,7 g, 28%).

**3-Amino-5-metil-pirazina-2-ol**

A uma solução de KOH (6 g, 154 mmol) em água (46 mL) a 5 °C é adicionada lentamente bromo seguido de amida de ácido 3-hidroxi-6-metil-pirazina-2-carboxílico (2,6 g, 17,0 mmol) com agitação rápida. A mistura de reacção é aquecida a 85 °C e agitada durante 1 hora e 30 minutos. A reacção é arrefecida a 20 °C e acidificada com HCl conc., basificada com hidróxido de amónio conc., e deixada repousar de um dia para o outro à temperatura ambiente. O sólido obtido é filtrado e lavado com água fria, seco com ar e depois seco ainda mais numa estufa a vácuo a 60 °C, para dar 3-amino-5-metil-pirazina-2-ol sob a forma de um sólido bege (1,63 g, 76%).

**5-Metil-imidazo[1,2-a] pirazin-8-ol**

Bromoacetaldeído dietil acetal (12,2 mL, 81,4 mmol) e uma solução de HBr a 48% (0,94 mL) São aquecidos ao refluxo durante 1,5 horas, depois vertidos sobre uma suspensão de $NaHCO_3$ (1,92 g) em propan-2-ol (31,3 mL). O sólido resultante é separado por filtração e 3-amino-5-metil-pirazina-2-ol (3,13 g, 25,0 mmol) é adicionado. A solução é submetida a refluxo durante 2 horas e em seguida deixada repousar durante a noite e o sólido formado é lavado com IPA e éter. O sólido é adicionado a uma solução de DCM (60 mL) e $NaHCO_3$ saturado (30 mL), as duas camadas são separadas e a fase aquosa é extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas são secas com $MgSO_4$ anidro, filtradas e evaporadas para dar um produto sólido de cor castanha. A fase aquosa é novamente extraída com $CHCl_3$/IPA 9/1, seca

com $MgSO_4$ anidro, filtrada e concentrada para dar um produto sólido de cor castanha. O IPA e o éter utilizados anteriormente para a lavagem do sólido são combinados, evaporadas e submetidos ao mesmo processo descrito anteriormente para se obter um sólido castanho bastante não purificado proveniente da extracção com DCM e um sólido castanho com o $CHCl_3$/IPA de pureza semelhante ao obtido anteriormente. Os produtos resultantes da primeira extracção de DCM e as duas extracções com $CHCl_3$/IPA são combinados e lavados com MeOH frio para dar 5-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ol sob a forma de um sólido amarelo pálido (1,32 g) que é submetido à etapa seguinte sem purificação adicional.

**8-Cloro-5-metil-imidazo[1,2-a]pirazina**

A uma solução de 5-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ol (1,32 g, 8,86 mmol) em $POCl_3$ (25 mL) é adicionada piridina (0,53 mL, 6,6 mmol) e a reacção é agitada a 120 °C, sob atmosfera de $N_2$ durante 4 horas e 30 minutos. A reacção é arrefecida a 60° C e vertida em 80 g de gelo e agitada durante 1 hora. A mistura é neutralizada com NaOH (20%), extraída com $CHCl_3$/IPA 9/1, seca com $MgSO_4$ anidro, filtrada e concentrada para se obter um produto bruto que é purificado por cromatografia em coluna utilizando um gradiente de (DCM/MeOH: 98/2 a 95/5) para dar 8-cloro-5-metil-imidazo[1,2-a]pirazina sob a forma de um sólido amarelo pálido (0,39 g, 26%).

**3-Bromo-8-cloro-5-metil-imidazo[1,2-a]pirazina**

N-bromossuccinimida (348 mg, 1,96 mmol) é adicionada a uma solução de 8-cloro-5-metil-imidazo[1,2-a]pirazina (327 mg, 1,98 mmol) em DCM (6 mL) e a reacção é agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Uma vez que a reacção é terminada a mistura de reacção é diluída com DCM e lavada duas vezes com 4 mL de $Na_2CO_3$ saturado, seca

($MgSO_4$), filtrada e concentrada sob vácuo para dar uma mistura em bruto que é purificada por cromatografia em coluna utilizando um gradiente de (Pet. Éter 40-60/AcOEt: 9/1 a 7/3) para dar 3-bromo-8-cloro-5-metil-imidazo[1,2-a] pirazina sob a forma de um sólido castanho (335 mg, 69%).

**4-[(3-Bromo-5-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-metil]-benzenossulfonamida**

A uma solução de 3-bromo-8-cloro-5-metil-imidazo[1,2-a]pirazina (308 mg, 1,25 mmol) em $^{i}$BuOH (5 mL) é adicionado cloridrato de 4-aminometil-benzeno-sulfonamida (298 mg, 1,38 mmol) e DIPEA (0,43 mL, 3,12 mmol). A reacção é agitada a 108 °C, durante 16 horas. Após este tempo, a solução é deixada arrefecer, resultando num precipitado espesso que é filtrado e lavado com éter dietílico para dar 330 mg de produto puro sob a forma de um sólido bege (67%).

**Composto 108 da invenção: 4-{[3-(4-hidroxi-fenil)-5-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-metil}-benzenossulfonamida**

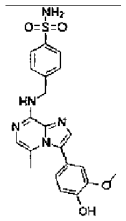
Uma mistura de 4-[(3-Bromo-5-metil-imidazo[1,2-a] pirazin-8-ilamino)-metil]-4-benzenossulfonamida (0,1 g, 0,252 mmol), -(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol (0,061 g, 0,277 mmol), $K_2CO_3$ 1,5 M em água (0,34 mL, 0,504 mmol), $Pd(OAc)_2$ (3,0 mg, 0,013 mmol), e (oxidi-2,1-fenileno)bis(difenilfosfina) (14 mg, 0,026 mmol) em DMF IML é agitada a 88 °C de um dia para o outro. A mistura de reacção é filtrada através de algodão, diluída com AcOEt, lavada com água, a camada orgânica é seca com $MgSO_4$ anidro, filtrada e evaporada. A mistura em bruto é purificada por HPLC prep. em condições ácidas utilizando um gradiente de 0,1% de ácido fórmico em $H_2O$/0,1% de ácido fórmico em acetonitrilo (95/5:5 min, 9/1:13 min, 0/1:4 min) para dar 4-{[3-(4-hidroxi-fenil)-5-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-8-

ilamino]-metil}-benzeno-sulfonamida sob a forma de um óleo castanho, (36,5 mg) LC-MS m/z 410 $[M+H]^+$.

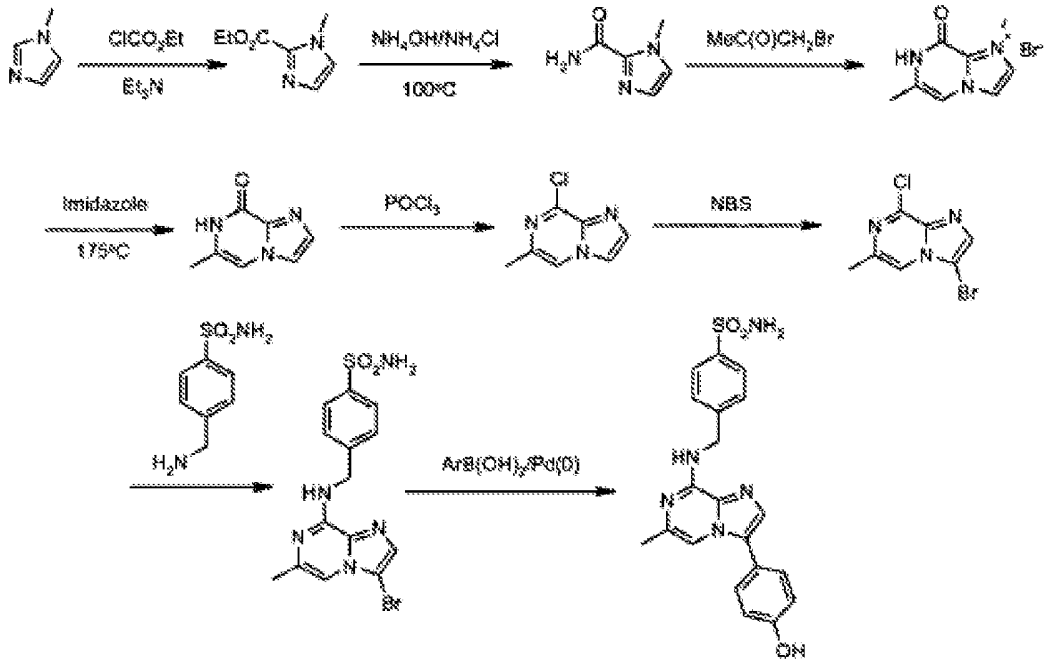
**Composto 109 da invenção**

Por essencialmente os mesmos procedimentos descritos para o Método Geral 4, e tal como utilizado para preparar o Composto 108 pode ser preparado o composto do **Tabela 9.**

**Tabela 9**

| Composto Nº | Estrutura | LCMS:$MH^+$ |
|---|---|---|
| 109 composto da invenção |  | m/z 440 $[M+H]^+$ |

**Método Geral 5**




**Éster etílico do ácido 1-metil-1H-imidazole-2-carboxílico**

Trietil amina (50 mL) é adicionada a uma solução de metil imidazol (16,3 g, 199 mmol) em acetonitrilo (100 mL), em

seguida, é arrefecida até -30 °C. Uma solução de cloroformato de etilo (31 mL, 328 mmol) em acetonitrilo (50 mL) é adicionada lentamente, mantendo a temperatura abaixo de 10 °C. A mistura de reacção é concentrada e diluída com água e extraída com clorofórmio, seca com $MgSO_4$ anidro, filtrada e evaporada. A recristalização a partir de éter produz éster etílico do ácido 1-metil-1H-imidazole-2-carboxílico, sob a forma de um óleo cor de laranja (15,5 g, 51%).

**Amida do ácido 1-metil-1H-imidazole-2-carboxílico**

$NH_4Cl$ (0,150 g, 2,8 mmol) é adicionado a uma solução de éster etílico do ácido 1-metil-1H-imidazole-2-carboxílico, (15,5 g, 101 mmol) em 35% de hidróxido de amónio (112 mL) e a reacção é agitada durante 6 horas a 100 °C num frasco de reacção selado. A reacção é arrefecida a 0 °C e o sólido formado é filtrado e lavado com água gelada e éter, para dar amida do ácido 1-metil-1H-imidazole-2-carboxílico sob a forma de cristais castanhos (6,9 g, 55%).

**Sal brometo de 1,6-dimetil-8-oxo-7,8-di-hidro-imidazo[1,2-a]pirazin-1-io**

Uma mistura de amida do ácido 1-metil-1H-imidazole-2-carboxílico (3,0 g, 14,3 mmol), bromoacetona (2,36 g, 17,2 mmol) e acetonitrilo (40 mL) é agitada de um dia para o outro a 80 °C. O sólido formado é filtrado e lavado com acetonitrilo para dar o sal brometo de 1,6-dimetil-8-oxo-7,8-di-hidro-imidazo[1,2-a]pirazin-1-io (4,3 g, 86%).

**6-Metil-7H-imidazo [1,2-a]pirazin-8-ona**

Uma mistura de sal brometo de 1,6-dimetil-8-oxo-7,8-di-hidro-imidazo[1,2-a]pirazin-1-io (4,3 g, 16,4 mmol) e imidazole (20,4 g, 310 mmol) é agitada a 175 °C durante 20 horas. Após este tempo, a mistura da reacção é arrefecida até 100 °C e vertida em água gelada com agitação vigorosa. Nenhuma precipitação é observada, por conseguinte, o

solvente é removido e o imidazole removido por destilação sob vácuo a aprox. 130 °C. O restante sólido é triturado com DCM para dar 6-metil-7H-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ona sob a forma de um sólido castanho (970 mg). O licor mãe é purificado por cromatografia em coluna utilizando um gradiente de (DMC/MeOH: 99/1 a 95/5) para dar mais 667 mg de 6-metil-7H-imidazo[1,2-a pirazin-8-ona sob a forma de um sólido amarelo pálido (1,66 g, 68%).

**8-Cloro-6-metil-imidazo[1,2-a]pirazina**

Piridina (0,4 mL, 4,9 mmol) foi adicionada a uma solução de 6-metil-7H-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ona (0,97 g, 6,5 mmol) em $POCl_3$ (19 mL) e a reacção é agitada a 120 °C, sob atmosfera de $N_2$ durante 4 horas e 30 minutos. A reacção é arrefecida a 60 °C e vertida em 60 g de gelo e agitada durante 1 hora. A solução é neutralizada com NaOH (10%), extraída com $CHCl_3$/IPA 9/1, seca com $MgSO_4$ anidro, filtrada e concentrada. O produto em bruto é purificado por cromatografia em coluna utilizando um gradiente de (DCM/MeOH: 99/1 a 95/5) para dar 8-cloro-6-metil-imidazo[1,2-a]pirazina sob a forma de um sólido amarelo pálido (0,383 g, 35%).

**3-Bromo-8-cloro-6-metil-imidazo[1,2-a]pirazina**

N-bromossuccinimida (348 mg, 1,96 mmol) é adicionada a uma solução de 8-cloro-6-metil-imidazo[1,2-a]pirazina (337 mg, 2,02 mmol) em DCM (6,1 mL) e a reacção é agitada a 40 °C durante 10 minutos e depois à temperatura ambiente durante 1 hora e 30 minutos. A mistura de reacção é diluída com DCM e lavada duas vezes com 4 mL de $Na_2CO_3$ saturado, seca com $MgSO_4$ anidro, filtrada e concentrada a vácuo para dar 3-bromo-8-cloro-6-metil-imidazo[1,2-a]pirazina sob a forma de um sólido amarelo (470 mg, 95%).

**4-[(3-Bromo-6-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-metil]-benzenossulfonamida**

A uma solução de 3-bromo-8-cloro-6-metil-imidazo[1,2-a]pirazina (350 mg, 1,42 mmol) em $^{i}$BuOH (3 mL) é adicionado cloridrato de 4-aminometil-benzenossulfonamida (334 mg, 1,42 mmol) e DIPEA (0,49 mL, 2,82 mmol). A reacção é agitada a 108 °C, durante 16 horas. Após este tempo, a solução é deixada arrefecer, resultando num precipitado espesso que é filtrado e lavado com éter dietílico para dar 4-[(3-bromo-6-metil-imidazo[1,2-a] pirazin-8-ilamino)-metil]-benzenossulfonamida sob a forma de um sólido bege (420 mg, 75%).

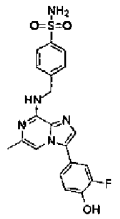
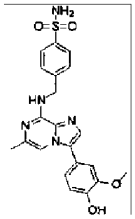
**Composto 110 da invenção: 4-{[3-(4-hidroxi-fenil)-6-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-metil}-benzenossulfonamida**

Uma mistura de 4-[(3-bromo-6-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-metil]-4-benzenossulfonamida (0,1 g, 0,252 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol (0,061 g, 0,277 mmol), $K_2CO_3$ 1,5 M em água (0,34 mL, 0,504 mmol), $Pd(OAc)_2$ (3,0 mg, 0,013 mmol), e (oxidi-2, 1-fenileno)bis(difenilfosfina) (14 mg, 0,026 mmol) em DMF foi agitada 88 °C de um dia para o outro. Em seguida, a mistura de reacção é filtrada através de algodão, diluída com AcOEt, lavada com água, a camada orgânica é seca com MgSO4 (anidro), filtrada e evaporada. A mistura em bruto é purificado por HPLC prep. em condições ácidas utilizando um gradiente de 0,1% de ácido fórmico em $H_2O$/0,1% de ácido fórmico em acetonitrilo (95/5: 5 min, 9/1: 13 min, 0/1: 4 min) para dar 4-{[3-(4-hidroxi-fenil)-6-metil-imidazo [1,2-a]pirazin-8-ilamino]-metil}-benzenossulfonamida sob a forma de um óleo castanho (30,2 mg) LC-MS m/z 410 $[M+H]^+$.

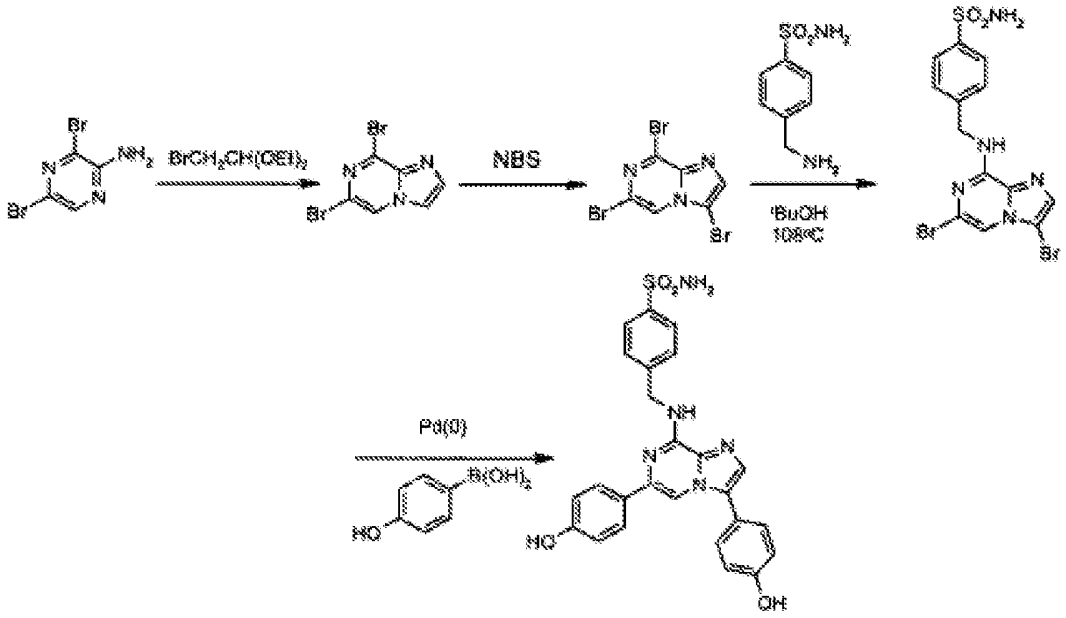
**Compostos 111-112 da invenção**

Utilizando os métodos como descrito para o Método Geral 5 e para a preparação do Composto 110, podem ser preparados os compostos seguintes

**Tabela 10**

| Composto Nº | Estrutura | LCMS:$MH^+$ |
|---|---|---|
| 111 composto da invenção |  | m/z 428 $[M+H]^+$ |
| 112 composto da invenção |  | m/z 440 $[M+H]^+$ |

**Compostos 113 e 114 da divulgação**




**3,6,8-Tribromo-imidazo[1,2-a]pirazina**

N-bromo-succinimida (1,81 g, 10,15 mmol) foi adicionada a uma solução de 6,8-dibromo-imidazo[1,2-a]pirazina (2,0 g,

10,15 mmol) em diclorometano (40 mL). A reacção foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e depois diluída com diclorometano (100 mL) e lavada com hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado (2 x 50 mL) e solução aquosa saturada de cloreto de sódio (50 mL). A camada orgânica foi seca ($MgSO_4$), filtrada e concentrada sob vácuo. O produto, 3,6,8-tribromo-imidazo[1,2-a]pirazina foi obtido sob a forma de um sólido cor de rosa (2,77 g), suficientemente puro para ser usado em reacções subsequentes.

**Composto 113 da divulgação: 4-[(3,6-dibromo-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-metil]-benzenossulfonamida**

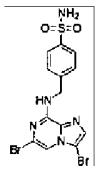
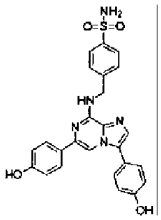
Cloridrato de 4-aminometil-benzeno-sulfonamida (2,22 g, 10 mmol) foi adicionado a uma solução de 3,6,8-tribromo-imidazo[1,2-a]pirazina (2,77 g, 10 mmol) e DIPEA (3,65 mL, 21 mmol) em $^{i}$BuOH (20 mL). A reacção foi agitada a 108 °C, durante 3 horas, em seguida, deixada arrefecer até à temperatura ambiente. O precipitado formado foi filtrado e lavado com éter dietílico para dar 4-[(3,6-dibromo-imidazo [1,2-a]pirazin-8-ilamino)-metil]-benzeno-sulfonamida sob a forma de um sólido castanho pálido (3,5 g, 76% de rendimento). LC-MS m/z 462 $[M+H]^+$.

**Composto 114 da divulgação: 4-{[3,6-Bis-(4-hidroxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-metil}-benzenossulfonamida**

Um tubo de microondas foi carregado com 4-[(3,6-dibromo-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-metil]-benzeno-sulfonamida (0,17 g, 0,379 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol (0,175 g, 0,79 mmol), $Na_2CO_3$ (0,10 g, 0,95 mmol), $Pd(OAc)_2$ (7 mg, 0,028 mmol), e (Oxidi-2,1-fenileno)bis(difenilfosfina) (20 mg, 0,0379 mmol), suspenso numa mistura de DMF (3 mL) e água (1 mL). O tubo foi selado sob uma atmosfera de azoto, em seguida

aquecido a 130 °C, durante 20 minutos. A reacção foi filtrada, diluída com AcOEt e lavada com água. A camada orgânica foi seca com $MgSO_4$ anidro, filtrada e evaporada. A mistura em bruto foi purificada por HPLC prep. em condições ácidas utilizando um gradiente de 0,1% de ácido fórmico em $H_2O$/0,1% de ácido fórmico em acetonitrilo (95/5: 5 min, 9/1: 13 min, 0/1: 4 min) para dar 4-{[3,6-bis-(4-hidroxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-metil}-benzeno-sulfonamida sob a forma de um sólido castanho (21 mg). LC-MS m/z 488 $[M+H]^+$.

**Tabela 11**

| **Composto Nº** | **Estrutura** | **LCMS:$MH^+$** |
|---|---|---|
| 113 composto da divulgação |  | m/z 462 $[M+H]^+$ |
| 114 composto da divulgação |  | m/z 488 $[M+H]^+$ |

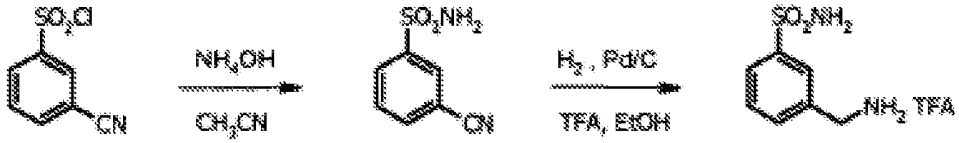
Outros exemplos da invenção podem ser preparados utilizando os procedimentos descritos adiante:

Os suportes necessários podem ser preparados utilizando os Métodos Gerais 1-5 descritos acima ou podem ser preparados utilizando outros métodos que serão evidentes para os especialistas na técnica.

As aminas adequadas para utilização nestes Métodos Gerais podem ser adquiridas a partir de fontes comerciais ou podem ser preparadas utilizando o método geral descrito

adiante, ou outros métodos que serão evidentes para os especialistas na técnica.

**Método Geral 6**



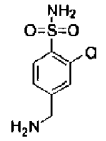
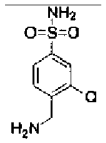
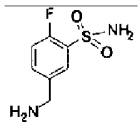
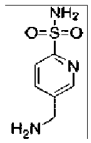

*3-ciano-benzeno-sulfonamida*

$NH_4OH$ (22 mL, excesso) pode ser adicionado a uma solução de cloreto de 3-cianobenzeno-1-sulfonilo (1,0 g, 4,97 mmol) em acetonitrilo (22 mL) e a reacção foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A reacção pode ser concentrada e o sólido obtido foi lavado com água para dar 500 mg de produto. A fase aquosa pode ser extraída com AcOEt, seca com $MgSO_4$ anidro, filtrada e evaporada para dar 400 mg de produto que pode ser combinado com o sólido obtido antes (0,90 g, 99%).

*Sal de TFA 3-aminometil-benzeno-sulfonamida*

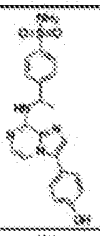
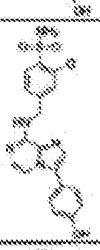
TFA (5 mL) pode ser adicionado a uma solução de 3-ciano-benzenossulfonamida (0,90 g, 4,94 mmol) em EtOH (50 mL) seguido por Pd/C (100 mg), e a mistura foi hidrogenada a 40 psi e à temperatura ambiente durante 20 horas. A mistura de reacção pode ser filtrada através de celite e o solvente foi concentrado para dar sal de TFA 3-aminometil-benzeno-sulfonamida sob a forma de um sólido branco com um rendimento quantitativo.

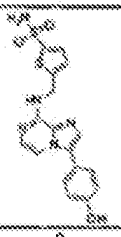
Um conjunto representativo de aminas apropriadas que podem ser preparadas utilizando esta metodologia é mostrado abaixo:

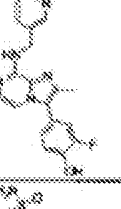
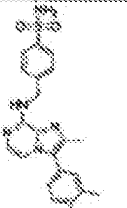
| Intermediário N° | Estrutura |
|---|---|
| I |  |
| II |  |
| III |  |
| IV |  |

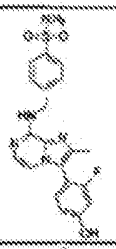
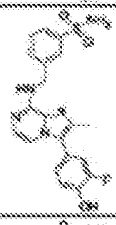
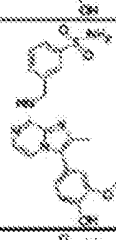
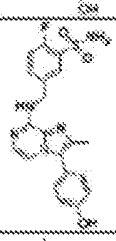
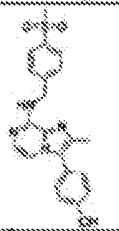
Os seguintes compostos como apresentado na Tabela 12 adiante, podem ser preparados utilizando os métodos aqui descritos, ou por utilização de métodos que serão evidentes para os peritos na arte.

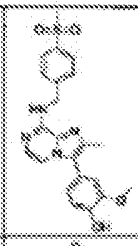
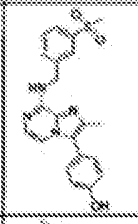
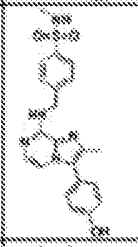
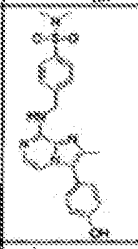
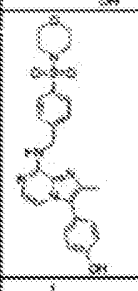
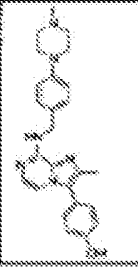
**Tabela 12**

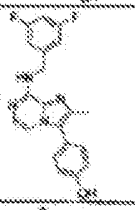
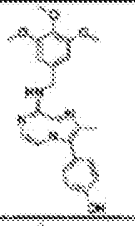
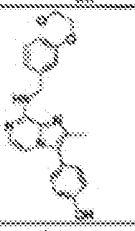
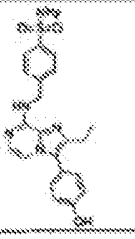
| Composto Nº | Estrutura |
|---|---|
| 115 composto da divulgação |  |
| 116 composto da divulgação |  |
| 117 composto da divulgação |  |
| 118 composto da divulgação |  |
| 119 composto da divulgação |  |
| 120 composto da divulgação |  |

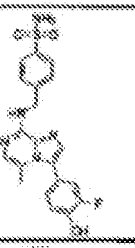
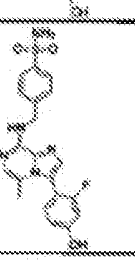
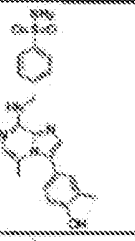
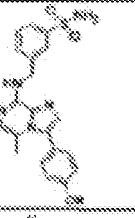
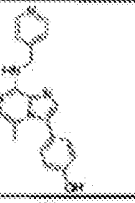
| | |
|---|---|
| 121 composto da divulgação |  |
| 122 composto da invenção |  |
| 123 composto da invenção |  |
| 124 composto da invenção |  |
| 125 composto da divulgação |  |
| 126 composto da divulgação |  |
| 127 composto da divulgação |  |

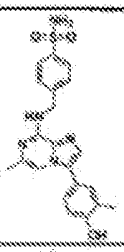
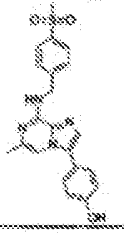
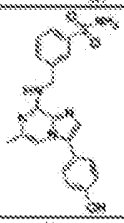
| | |
|---|---|
| 128 composto da divulgação |  |
| 129 composto da divulgação |  |
| 130 composto da divulgação |  |
| 131 composto da divulgação |  |
| 132 composto da divulgação |  |
| 133 composto da divulgação |  |
| 134 composto da divulgação |  |
| 135 composto da invenção |  |

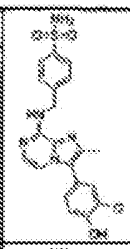
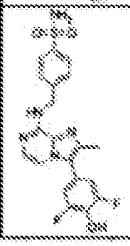
| | |
|---|---|
| 136 composto da invenção |  |
| 137 composto da invenção |  |
| 138 composto da invenção |  |
| 139 composto da invenção |  |
| 140 composto da invenção |  |
| 141 composto da divulgação |  |
| 142 composto da invenção |  |
| 143 composto da divulgação |  |

| | |
|---|---|
| 144 composto da invenção |  |
| 145 composto da invenção |  |
| 146 composto da invenção |  |
| 147 composto da invenção |  |
| 148 composto da divulgação |  |
| 149 composto da divulgação |  |
| 150 composto da divulgação |  |

| | |
|---|---|
| 151 composto da divulgação |  |
| 152 composto da divulgação |  |
| 153 composto da divulgação |  |
| 154 composto da divulgação |  |
| 155 composto da divulgação |  |
| 156 composto da divulgação |  |
| 157 composto da divulgação |  |
| 158 composto da invenção |  |

| | |
|---|---|
| 159 composto da invenção |  |
| 160 composto da invenção |  |
| 161 composto da invenção |  |
| 162 composto da invenção |  |
| 163 composto da invenção |  |
| 164 composto da divulgação |  |
| 165 composto da invenção |  |

| | |
|---|---|
| 166<br>composto da invenção |  |
| 167<br>composto da invenção |  |
| 168<br>composto da divulgação |  |
| 169<br>composto da invenção |  |
| 170<br>composto da invenção |  |
| 171<br>composto da divulgação |  |
| 172<br>composto da divulgação |  |

| | |
|---|---|
| 173<br>composto da invenção |  |
| 174<br>composto da divulgação |  |
| 175<br>composto da divulgação |  |

**Dados Biológicos**

A actividade biológica dos compostos da presente invenção pode ser avaliada através de quaisquer ensaios adequados conhecidos de um especialista na técnica.

É também possível obter dados de rastreio dos compostos de empresas e instituições que oferecem serviços de rastreamento por exemplo, através da divisão NIAID de Microbiologia e Doenças Infecciosas (DMID) Recursos de Avaliação Antiviral (http://niaid-aacf.org/index.html), que inclui serviços prestados pela Georgetown State University.

A capacidade de um composto para inibir a replicação do HCV pode ser medida *in vitro* ou em modelos animais utilizando modelos e ensaios bem conhecidos para os especialistas na técnica (por exemplo, Pietschmann *et al.*, *Clin Liver Dis.* 7(1)c23-43, 2003). As técnicas *in vitro* para medir a capacidade de um composto para inibir a replicação do HCV envolve a utilização de HCV ou um replicão de HCV. Devido ao facto de que o HCV é difícil de crescer em cultura, nas técnicas *in vitro* específicas emprega-se um replicão de HCV.

Um replicão HCV é uma molécula de ARN capaz de autonomamente replicar numa cultura de célula, tal como Huh7. O replicão de HCV expressa os componentes derivados do HCV da maquinaria de replicação e contém os elementos cis necessários para a replicação de uma célula cultivada.

A produção e utilização de replicões de HCV são descritas em diferentes referências (ver, por exemplo, Lohmann *et al.*, *Science*, 285:110-113, 1999; Blight *et al.*, *Science*, 290:1972-1974, 2000; Lohmann *et al.*, *Journal of Virology*, 75:1437-1449, 2001;. Pietschmann *et al.*, *Journal of Virology*, 75:1252-1264, 2001;. Grobler *et al.*, *J. Biol. Chem*, 278:16741-16746, 2003; Murray *et al.*, *J. Viol*, 77

(5) :2928-2935, 2003; Zuck et al., *Anal. Briochem* 334(2):344-355, 2004; Ludmerer *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.* 49(5):2059-69, 2005; Rice *et al.*, WO 01/89364;. Bichko, WO 02/238793; Kukolj *et al.*, WO 02/052015; De Francesco *et al.*, WO 02/059321; Glober *et al.*, WO 04/074507 e Patente US N° 6630343 de Bartenschlager).

A capacidade de um composto para inibir a replicação do HCV pode ser medida em modelos que ocorrem naturalmente ou modelos animais artificiais susceptíveis à infecção por HCV. Apenas alguns animais, como os seres humanos e os chimpanzés são susceptíveis à infecção por HCV. Os chimpanzés foram utilizados como modelos animais para a determinação do efeito de um composto sobre a infecção pelo HCV.

Modelos animais artificiais susceptíveis a infecção pelo HCV foram produzidos através do transplante de células de fígado humano num murganho (Pietschmann *et al.*, *Clin Liver Dis.*, 7(1):23-43, 2003). A utilização de murganhos transgénicos com fígados quiméricos murganho-humano proporciona um modelo animal de pequeno porte.

Será entendido que é importante distinguir entre compostos que interferem especificamente com as funções do HCV daqueles que exercem efeitos citotóxicos ou citostáticos no modelo de replicão de HCV, e como consequência provocam uma diminuição do RNA do HCV ou concentração da enzima repórter ligada. São conhecidos ensaios na técnica para avaliação da toxicidade celular.

A **Tabela 13** a seguir apresenta uma lista de vários compostos da invenção e da divulgação que exibem actividade nos ensaios antivirais ($EC_{50}$), juntamente com a sua medição de citotoxicidade ($CC_{50}$).

Valores semi-quantitativos:

| **$EC_{50}$** | **$CC_{50}$** |
|---|---|
| +++ – <1 µM | ** – <35 µM |
| ++ – 1-20 µM | * – >35 µM |
| + – >20 µM | |

**Tabela 13**

| **Composto Nº** | **Actividade $EC_{50}$** | **Actividade $CC_{50}$** |
|---|---|---|
| 1 | +++ | * |
| 2 | ++ | ** |
| 3 | + | * |
| 4 | ++ | * |
| 5 | ++ | * |
| 6 | ++ | * |
| 7 | ++ | * |
| 8 | ++ | ** |
| 9 | +++ | * |
| 10 | ++ | * |
| 11 | ++ | * |
| 12 | ++ | * |
| 13 | ++ | ** |
| 14 | ++ | * |
| 15 | + | * |
| 16 | ++ | * |
| 17 | ++ | ** |
| 18 | ++ | * |
| 19 | ++ | * |

| **Composto Nº** | **Actividade $EC_{50}$** | **Actividade $CC_{50}$** |
|---|---|---|
| 20 | +++ | ** |
| 21 | ++ | ** |
| 22 | ++ | * |
| 23 | ++ | * |
| 24 | ++ | ** |
| 25 | +++ | * |
| 26 | ++ | * |
| 27 | ++ | * |
| 28 | + | * |
| 29 | ++ | ** |
| 30 | + | * |
| 31 | ++ | * |
| 32 | ++ | * |
| 33 | ++ | * |
| 34 | ++ | ** |
| 35 | ++ | ** |
| 36 | ++ | ** |
| 37 | ++ | * |
| 38 | ++ | * |
| 39 | ++ | ** |
| 40 | ++ | * |
| 41 | ++ | ** |
| 42 | ++ | ** |
| 43 | + | * |

| **Composto Nº** | **Actividade $EC_{50}$** | **Actividade $CC_{50}$** |
|---|---|---|
| 44 | ++ | ** |
| 45 | ++ | * |
| 46 | ++ | * |
| 47 | ++ | ** |
| 48 | ++ | * |
| 49 | ++ | ** |
| 50 | ++ | * |
| 51 | + | * |
| 52 | + | * |
| 53 | ++ | ** |
| 54 | ++ | * |
| 55 | ++ | ** |
| 56 | +++ | ** |
| 57 | +++ | * |
| 58 | ++ | ** |
| 59 | ++ | ** |
| 60 | ++ | ** |
| 61 | ++ | ** |
| 62 | ++ | ** |
| 63 | ++ | ** |
| 64 | ++ | ** |
| 65 | ++ | ** |
| 66 | ++ | ** |
| 67 | ++ | ** |

| **Composto Nº** | **Actividade $EC_{50}$** | **Actividade $CC_{50}$** |
|---|---|---|
| 68 | ++ | ** |
| 69 | ++ | ** |
| 70 | ++ | ** |
| 71 | ++ | ** |
| 72 | ++ | ** |
| 73 | ++ | ** |
| 74 | ++ | ** |
| 75 | ++ | ** |
| 76 | ++ | ** |
| 77 | ++ | ** |
| 78 | ++ | ** |
| 79 | ++ | ** |
| 80 | ++ | ** |
| 81 | ++ | ** |
| 82 | ++ | ** |
| 83 | ++ | ** |
| 84 | ++ | ** |
| 85 | ++ | ** |
| 86 | ++ | ** |
| 87 | ++ | ** |
| 88 | +++ | * |
| 89 | + | * |
| 90 | ++ | ** |
| 91 | +++ | * |

| **Composto Nº** | **Actividade $EC_{50}$** | **Actividade $CC_{50}$** |
|---|---|---|
| 92 | ++ | * |
| 93 | ++ | * |
| 94 | ++ | * |
| 95 | ++ | ** |
| 96 | + | * |
| 97 | ++ | ** |
| 98 | ++ | ** |
| 99 | ++ | ** |
| 100 | ++ | * |
| 101 | ++ | * |
| 102 | ++ | * |
| 103 | ++ | * |
| 104 | ++ | * |
| 105 | +++ | * |
| 106 | +++ | * |
| 107 | ++ | * |
| 108 | +++ | ** |
| 109 | +++ | ** |
| 110 | +++ | ** |
| 111 | +++ | * |
| 112 | +++ | ** |
| 113 | + | * |
| 114 | +++ | ** |

Os compostos particulares foram perfilado contra uma variedade de outros vírus e apresentam actividade contra outros vírus de ARN de cadeia positiva – os picornavírus; rinovírus (HRV), poliovírus (Sb) e vírus de coxsackie B (CVB).

A actividade biológica dos compostos da invenção pode ser avaliada através de quaisquer ensaios adequados conhecidos de um especialista na técnica.

Os compostos, tais como aqui divulgados podem ser testados quanto à sua actividade (valores $IC_{50}$/outras) contra picornavírus, utilizando métodos conhecidos dos especialistas na técnica. Os métodos típicos que podem ser utilizados incluem: contra poliovírus, rinovírus e vírus coxsackie (por exemplo, Sidwell e Huffman *Appl. Microbiol.* 22:797-801, 1971)), contra rinovírus e vírus coxsackie (Makarov *et al.*, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 55:483-488, 2005), etc. No entanto, quaisquer ensaios adequados podem ser utilizados.

É também possível realizar rastreio dos compostos com empresas e instituições que oferecem acordos de rastreio, por exemplo, nomeadamente, a divisão NIAID de Microbiologia e Doenças Infecciosas (DMID) Recursos de Avaliação Antiviral (http://niaid-aacf.org/index.htmL), que inclui serviços prestados pela Utah State University.

Será entendido que a utilização de diferentes condições de ensaio pode resultar em números absolutos que diferem daqueles aqui relatados.

| **$EC_{50}$** | **$CC_{50}$** |
|---|---|
| +++ – <1 μM | ** – <35 μM |
| ++ – 1-20 μM | * – >35 μM |
| + – >20 μM | |

**Tabela 14**

| **Vírus** | **HCV** | **CVB-2** | **Sb-1** | **YFV** | **Influenza** | **RSV** | **VSV** | **HSV-1** | **HIV** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Composto 1 $EC_{50}$ (µM) | +++ | +++ | +++ | ++ | + | + | + | + | ++ |
| Composto 1 $CC_{50}$ (µM) | * | * | * | ** | * | * | * | * | ** |
| Células | Huh7 | Vero | Vero | BHK-21 | MDCK | Vero | Vero | Vero | MT-4 |

**$EC_{50}$**

+++ - <1 µg/mL

++ - 1-20 µg/mL

+ - >20 µg/mL

**$CC_{50}$**

** - <35 µg/mL

* - >35 µg/mL

| **Composto Nº** | **Vírus** | **HRV-2 (células HeLa)** | **HRV-14 (células HeLa)** | **Isolado clínico de HRV (células HeLa)** |
|---|---|---|---|---|
| 1 | $EC_{50}$ (µg/mL) | +++ | +++ | +++ |
| 1 | $CC_{50}$ (µg/mL) | * | * | * |
| 106 | $EC_{50}$ (µg/mL) | +++ | +++ | +++ |
| 106 | $CC_{50}$ (µg/ML) | * | * | * |

A partir da descrição anterior, várias modificações e variações nas composições e métodos desta invenção ocorrerão aos especialistas na técnica.

Deve ser entendido que factores tais como a capacidade de penetração das células diferenciais dos vários compostos

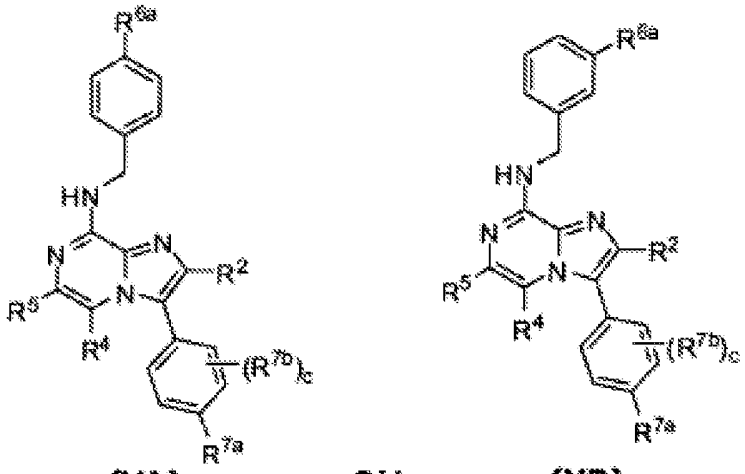
pode contribuir para a discrepância entre a actividade dos compostos em ensaios bioquímicos e celulares *in vitro*.

Pelo menos alguns dos nomes químicos dos compostos da invenção tais como dados e apresentados no presente pedido, podem ter sido gerado de forma automatizada por meio da utilização de um programa de software de nomenclatura química disponível no mercado, e não foram verificados independentemente. Programas representativos que realizam esta função incluem a ferramenta de nomenclatura Lexichem vendido por Open Eye Software, Inc. e a ferramenta Software Autonom vendida pela MDL, Inc. No caso em que o nome químico indicado e a estrutura representada diferir, a estrutura descrita deve controlar.

As estruturas químicas aqui apresentados foram preparados usando ChemDraw® ou ISIS®/DRAW. Qualquer valência aberta que aparece num átomo de oxigénio, carbono ou azoto nas presentes estruturas indica a presença de um átomo de hidrogénio. Quando um centro quiral existe numa estrutura, mas nenhuma estereoquímica específica é mostrada para o centro quiral, ambos os enantiómeros associados com a estrutura quiral são abrangidos pela estrutura.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto de acordo com as Fórmulas (VA) ou (VB) adiante:



(VA) OU (VB)

**caracterizado por**

$R^2$, $R^4$ e $R^5$ são independentemente seleccionados de H, Me e Et;

$R^{6a}$ é $SO_2R^8$;

$R^{7a}$ é seleccionado de OH, $OCH_3$, halogéneo, $NH_2$, $CH_2$-OH e $NHCOR^8$;

cada $R^{7b}$ é seleccionado de OH, halogéneo, CN, $NO_2$, $C_1$-$C_6$ alquilo, $C_1$-$C_6$ alcoxi, $C_1$-$C_6$ alcoxi substituído, $CF_3$, $OCF_3$, $C_1$-$C_6$ alquil-OH, $NHSO_2R^9$, $NHCOR^8$, e $NR^9R^{10}$;

$R^8$ é $C_1$-$C_6$ alquilo ou $NR^9R^{10}$;

$R^9$ e $R^{10}$ são cada um independentemente seleccionados de H e $C_1$-$C_6$ alquilo; e

c é 0 ou 1;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável;

em que $C_1$-$C_6$ alcoxi substituído referir-se a $OCF_3$, $OCH_2CF_3$, $OCH_2Ph$, $OCH_2$-ciclopropilo, $OCH_2CH_2OH$, ou $OCH_2CH_2NMe_2$.

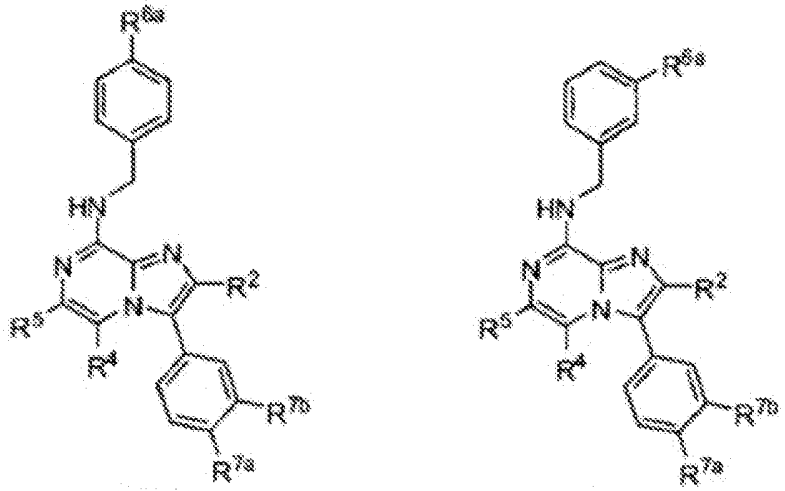
2. Composto de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** $R^{6a}$ ser $SO_2R^8$, onde $R^8$ é $C_1$-$C_6$ alquilo.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado por** $R^{6a}$ ser $SO_2R^8$, onde $R^8$ é $CH_3$.

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado por** $R7^a$ ser seleccionado de OH, $NH_2$ e $OCH_3$.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizado por** $R^{7b}$ se seleccionado de OH, halogéneo, $NO_2$, $NH_2$, $C_1$-$C_6$ alquilo, $C_1$-$C_6$ alcoxi, $C_1$-$C_6$ alquil-OH, $NHSO_2R^9$ e $NHCOR^8$.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** o composto ser de acordo com a Fórmula (VIA) ou (VIB) adiante:




**(VIA)** **OU** **(VIB)**

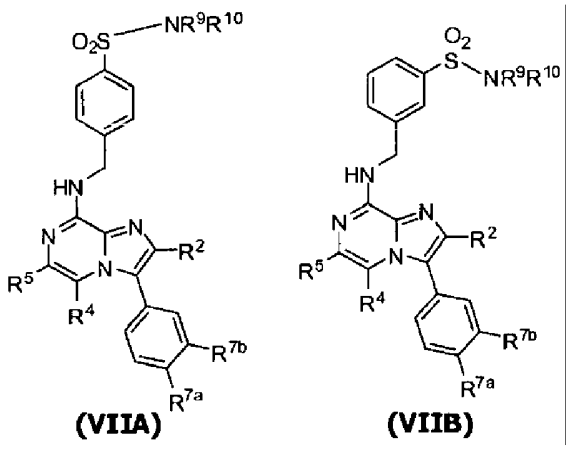
em que

$R^2$, $R^4$ $R^5$, $R^{6a}$, $R^8$, $R^9$ e $R^{10}$ são como definido para a reivindicação 1;

$R^{7b}$ é seleccionado de H, OH, halogéneo, $OCH_3$, $CF_3$, $OCF_3$, $NO_2$, $CH_3$, $CH_2$-OH, e $-NHSO_2R^8$; e

$R^{7a}$ é seleccionado de OH, $OCH_3$, halogéneo, $NH_2$, $-CH_2$-OH e $-NHCOR^8$.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** o composto ser de acordo com a Fórmula (VIIA) ou (VIIB) adiante:




em que

$R^2$, $R^4$, $R^5$, $R^9$ e $R^{10}$ são como definido para a reivindicação 1;

$R^{7b}$ é seleccionado de H, OH, halogéneo, $OCH_3$, $CF_3$, $OCF_3$, $NO_2$ e $CH_3$; e

$R^{7a}$ é seleccionado de OH, $OCH_3$, halogéneo e $NH_2$.

8. Composto de acordo com a reivindicação 6 ou 7, **caracterizado por**

$R^{7b}$ ser seleccionado de H, OH, halogéneo, $OCH_3$, $NO_2$ e $CH_3$; e

$R^{7a}$ ser seleccionado de OH, $OCH_3$, halogéneo e $NH_2$.

9. Composto de acordo com a reivindicação 8, **caracterizado por** $R^7$ ser OH ou $OCH_3$.

10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **caracterizado por** $R^2$, $R^4$ e $R^5$ serem H ou Me.

11. Composição farmacêutica **caracterizada por** compreender um veículo farmaceuticamente aceitável e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10.

12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10 **caracterizado por** ser para utilização em medicina.

13. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10 **caracterizado por** ser para utilização na prevenção e/ou no tratamento de uma infecção viral.